

# Hurtig metodevurdering

Ninlaro (iksazomib) til  
behandling av residiv eller  
refraktær myelomatose i  
kombinasjon med lenalidomid  
og deksametason

Vurdering av innsendt  
dokumentasjon

18-07-2017

## FORORD

---

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

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

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

Legemiddelverket vurderer relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet.

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

## OPPSUMMERING

---

### Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Ninlaro (iksazomib). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av Ninlaro i henhold til bestilling: «ID:2016\_001 Hurtig metodevurdering av Ninlaro (iksazomib) til behandling av myelomatose i kombinasjon med lenalidomid og deksametason». Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten.

### Bakgrunn

Ninlaro er et legemiddel i tablettform til behandling av residiv eller refraktær myelomatose (RRMM). Den generelle kliniske effekten ved behandling av myelomatose er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Iksazomib har fått betinget markedsføringstillatelse, noe som innebærer at ytterligere stuedata må leveres inn, bl.a. oppfølgingsdata for totaloverlevelse fra Tourmaline-MM1. Det antas at om lag 175 pasienter kan være aktuelle for behandling med Ninlaro hvert år i Norge. Legemiddelverket har sett denne metodevurderingen i sammenheng med tidligere hurtig metodevurderinger av Kyprolis (karfilzomib) og Emlipici (elotuzumab). Beslutningsforum besluttet at disse ikke skulle tas i bruk.

### Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Dokumentasjon for sikkerhet og effekt av Ninlaro er basert på en randomisert, dobbeltblindet studie med 722 pasienter. Kombinasjonen Ninlaro, Revlimid (lenalidomid) og deksametason ble sammenlignet mot kombinasjonen Revlimid og deksametason alene. Studien viste at progresjonsfri overlevelse med trippelregimet var signifikant bedre enn standardbehandling. Det er effektdata fra denne studien som benyttes i den helseøkonomiske analysen.

### Alvorlighet og helsetap

Myelomatose er en alvorlig sykdom. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at myelomatose for denne populasjonen behandlet med standardbehandling, dvs. lenalidomid og deksametason, har et absolutt prognosetap (APT) på 8-12 kvalitetsjusterte leveår (QALY).

### Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av Ninlaro står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. I hovedanalysen til Legemiddelverket er merkostnad for trippelkombinasjonen Ninlaro, lenalidomid og deksametason sammenlignet med lenalidomid og deksametason alene:

Over 9 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

7 millioner NOK per vunnet leveår.

Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår er vesentlig høyere enn hva som regnes som kostnadseffektiv behandling for den aktuelle pasientpopulasjonen når vi tar forholdet mellom prognosetap og betalingsvillighet for et godt leveår i betraktning.

## 3-SIDERS SAMMENDRAG

---

### Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet iksazomib (Ninlarro). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av iksazomib i henhold til «ID-nr 2016\_001: Iksazomib i behandling av residiverende eller refraktær myelomatose» og godkjent preparatomtale.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten. Legemiddelverket har sett denne metodevurderingen i sammenheng med tidligere hurtig metodevurderinger av karfilzomib (Kyprolis) og elotuzumab (Empliciti). Beslutningsforum besluttet at karfilzomib og elotuzumab ikke skulle tas i bruk. Ettersom disse legemidlene har samme indikasjon og forventet bruk i klinisk praksis vil mange av vurderingene som ble gjort i metodevurderingene for karfilzomib og elotuzumab også være gjeldende for iksazomib.

### Pasientgrunnlag i Norge

Det diagnostiseres årlig rundt 400 nye tilfeller av myelomatose i Norge. Det antas at om lag 175 pasienter kan være aktuelle for behandling med iksazomib i kombinasjon med lenalidomid (Revlimid) og deksametason (Dexametason) i 2. linje eller senere.

### Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket vurderer at residiverende myelomatose er alvorlig. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at myelomatose for denne populasjonen behandlet med lenalidomid og deksametason har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 8-12 QALY.

### Behandling i norsk klinisk praksis

Myelomatose behandles i all hovedsak medikamentelt, og det benyttes flere hovedgrupper av legemidler; høydose kjemoterapi med autolog stamcelletransplantasjon, kortikosteroider, immunmodulerende medikamenter (talidomid, lenalidomid, pomalidomid) og proteasomhemmere (f.eks bortezomib). Formålet med behandling er å kontrollere sykdommen, bedre livskvaliteten og forlenge overlevelsen. Det typiske sykdomsforløpet ved myelomatose er kjennetegnet av mange behandlingslinjer med tidsbegrensede effekter.

Behandling med iksazomib er godkjent i kombinasjon med lenalidomid og deksametason til pasienter som har mottatt minst én tidligere behandling. Det vil være flere aktuelle behandlingsalternativer i 2. linje og senere. Valg avbehandling vil avhenge av flere faktorer, bl.a pasientens alder og komorbiditet, respons på og toleranse for tidligere behandling. Mange av pasientene får i dag 1. linje behandling med melfalan, prednisiolon og bortezomib. Når disse pasientene får tilbakefall er det vanlig å gi behandling med lenalidomid og deksametason.

Iksazomib er det første orale alternativet i gruppen proteasomhemmere. Bruk av iksazomib gir dermed et alternativ der infusjoner kan unngås også i et trippelregime.

### Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Dokumentasjonsgrunnlaget i forbindelse med godkjenningen av iksazomib er basert på en dobbelblindet, randomisert, kontrollert multisenterstudie med 722 pasienter med residiv og/eller refraktær myelomatose (Tourmaline-MM1).

Ved analysen etter 15 måneder viste behandlingsarmen med iksazomib i kombinasjon med Revlimid og Dexametason (IRd-armen) forbedret progresjonsfri overlevelse (PFS) sammenlignet med Rd-armen (HR = 0,742, KI=0,59-0,94, p=0,012). Median PFS var 20,6 måneder (IRd) mot 14,7 måneder (Rd). Data er foreløpig umodne og endelig analyse på totaloverlevelse (OS) foreligger ikke.

### Sikkerhet

De vanligste bivirkningene ( $\geq 20\%$ ) var diaré, forstoppelse, trombocytopeni, perifer nevropati, kvalme, perifert ødem, oppkast og ryggmerter. Alvorlige bivirkninger rapportert hos  $\geq 2\%$  av pasienter inkluderte trombocytopeni (2%) og diaré (2%).

### Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i base case analysen til Takeda, bortsett fra følgende:

- Reduksjon i tidshorisont fra 20 til 15 år i samsvar med tilsvarende metodevurderinger for myelomatose.
- Behandlingsvarighet basert på «Time on treatment»/ToT

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av iksazomib 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

	Iksazomib + lenalidomid + deksametason	Lenalidomid + deksametason	Differanse
Totale kostnader	3 273 678	1 257 415	2 016 263
Totale QALYs	3,0722	2,8638	0,208
Totale leveår	4,633	4,348	0,285
Merkostnad per vunnet QALY			9 676 230
Merkostnad per vunnet leveår			7 074 607

Merkostnad for iksazomib i kombinasjon med lenalidomid og deksametason (IRd) sammenlignet med lenalidomid og deksametason (Rd) ved bruk av maksimalpriser er:

Over 9 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).  
7 millioner NOK per vunnet leveår.

Takedas hovedanalyse avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. Resultatene i denne analysen er gjengitt i tabellen under.

Tabell 2: Resultater fra produsentens analyse

	Iksazomib + lenalidomid + deksametason	Lenalidomid + deksametason	Differanse
Totale kostnader	2 562 642,5	883 512	1 679 130
Totale QALYs	3,1057	2,8863	0,2193
Totale leveår	4,685	4,383	0,302
Merkostnad per vunnet QALY			7 656 774
Merkostnad per vunnet leveår			5 560 035

### Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk iksazomib ved behandling av myelomatose i 2. linje eller senere, vil være om lag 200 millioner NOK per år i år fem.

Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

### Legemiddelverkets totalvurdering

Høy merkostnad per kvalitetsjustert leveår skyldes svært høy legemiddelkostnad og marginal meroverlevelse. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår er vesentlig høyere enn hva som regnes som kostnadseffektiv behandling for den aktuelle pasientpopulasjonen når vi tar forholdet mellom prognosetap og betalingsvillighet for et godt leveår i betraktning.

## INNHALDFORTEGNELSE

---

FORORD.....	2
OPPSUMMERING .....	3
3-SIDERS SAMMENDRAG .....	4
INNHALDFORTEGNELSE .....	7
LOGG .....	9
ORDLISTE .....	10
<b>1 BAKGRUNN.....</b>	<b>11</b>
1.1 PROBLEMSTILLING.....	11
1.2 MYELOMATOSE .....	11
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	12
1.4 BEHANDLING AV MYELOMATOSE .....	12
1.4.1 <i>Behandling med iksazomib (4)</i> .....	12
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i> .....	13
1.4.3 <i>Komparator</i> .....	14
<b>2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT .....</b>	<b>15</b>
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER .....	17
<b>3 PICO.....</b>	<b>18</b>
3.1 PASIENTPOPULASJON .....	18
3.2 INTERVENSJON .....	21
3.3 KOMPARATOR.....	24
3.4 UTFALLSMÅL .....	24
3.4.1 <i>Effekt</i> .....	24
3.4.2 <i>Bivirkninger</i> .....	27
3.4.3 <i>Helsenytte/helsetap</i> .....	28
<b>4 ØKONOMISK ANALYSE .....</b>	<b>30</b>
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER .....	30
4.1.1 <i>Analyseperspektiv</i> .....	31
4.1.2 <i>Kostnader (input data)</i> .....	31

4.2	RESULTATER.....	32
4.2.1	<i>Firmaets hovedanalyse</i> .....	32
4.2.2	<i>Legemiddelverkets analyse</i> .....	33
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i> .....	34
4.3	LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET .....	36
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	37
5.1	ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING .....	37
5.2	BUDSJETTVIRKNING .....	37
6	DISKUSJON OG KONKLUSJON.....	39
	REFERANSER.....	40
	APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER .....	41
	APPENDIKS 2: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN .....	42
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT.....	46



## LOGG

<b>Bestilling:</b>	<i>ID-nr2016_001: Iksazomib i behandling av residiverende eller refraktær myelomatose</i>
<b>Forslagstiller:</b>	Legemiddelverket (Metodevarsel)
<b>Legemiddelfirma:</b>	Takeda
<b>Preparat:</b>	Ninlaro
<b>Virkestoff:</b>	Iksazomib
<b>Indikasjon:</b>	Iksazomib i kombinasjon med lenalidomid og deksametason er indisert til behandling av voksne pasienter med myelomatose som har mottatt minst én tidligere behandling.
<b>ATC-nr:</b>	L01XX50

### Prosess

Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	11-02-2016
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	23-12-2016
Klinikere kontaktet for første gang	09-06-2017
Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS) kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	29-06-2017 Det har ikke kommet noe pristilbud fra Takeda
Arbeidsmøte med Takeda	09-03-2017
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	16-03-2017, 24-04-20, 03-05-2017
Rapport ferdigstilt:	18-07-2017
Saksbehandlingstid:	Totalt: 207 dager Tid hos Takeda i påvente av mer informasjon: 30 dager Saksbehandlingstid fratrukket tid hos Takeda: 177 dager
Saksutredere:	Søren Toksvig Klitkou Hilde Røshol Christina Sivertsen Morten Søndena
Kliniske eksperter:	Einar Haukaas Fredrik Schjesvold Anders Waage

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

## ORDLISTE

---

AIC	Akaike Informasjonskriterium
ASCT	Autolog stamcelletransplantasjon
AUP	Apotekens utsalgpris
BIC	Bayesiansk Informasjonskriterium
BSA	Body Surface Area
BSC	Best supportive Care
CUA	Cost-Utility-Analyse
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Helserelatert livskvalitet
IRd	Iksazomib, lenalidomid og deksametason
Kd	Karfilzomib og deksametason
KM	Kaplan Meier kurven
LYG	Vunne leveår
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
NDMM	Nydiagnostisert Myleomatose
NOK	Norske kroner
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PICO	Pasientpopulasjon – Intervensjon – Komparator - Utfallsmål
QALE	Quality Adjusted Life Expectancy
QALY	Kvalitetsjusterte leveår
RCT	Randomisert kontrollert studie
Rd	Lenalidomid og deksametason
RMM	Residiverende Myelomatose
RRMM	Residiverende og Refraktær Myelomatose
SCT	Stamcelletransplantasjon
ToT	Tid på behandling

DoT «Varighet» av behandling – en betegnelse brukt av Takeda

## 1 BAKGRUNN

---

### 1.1 PROBLEMSTILLING

Legemiddelverket har gjort denne metodevurderingen i sammenheng med hurtige metodevurderinger av karfilzomib (Kyprolis) og elotuzumab (Empliciti) som ble ferdigstilt av Legemiddelverket hhv. juli 2016 og desember 2016. Beslutningsforum besluttet at karfilzomib og elotuzumab ikke skulle tas i bruk. Ettersom disse to legemidlene har samme indikasjon og forventet bruk i klinisk praksis som iksazomib, vil mange av vurderingene som ble gjort i metodevurderingene for karfilzomib og elotuzumab også være gjeldende for iksazomib.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Takeda. Det er tidligere gjort en grundig helseøkonomisk vurdering for karfilzomib ved samme bruksområde, og resultatet av denne analysen viste en inkrementell kostnadseffektivitetsratio (IKER) på om lag 1,7 millioner. Iksazomib har høyere kostnad og lavere mereffekt enn karfilzomib. Legemiddelverket har derfor ikke vurdert alle forhold i dokumentasjon og helseøkonomisk modell for iksazomib inngående, da det er svært lite sannynlig at en full utredning vil endre vår konklusjon av kostnadseffektiviteten for iksazomib. Legemiddelverket har gjort noen justeringer i analysen for iksazomib slik at forutsetningene samsvarer mer med analysen for karfilzomib og elotuzumab.

### 1.2 MYELOMATOSE

Myelomatose (benmargskreft, multippelt myelom) er en blodkreftform som manifesterer seg med ukontrollert vekst av plasmaceller i benmargen. Ved myelomatose er en enkelt B-lymfocyt blitt omdannet til en kreftcelle som deler seg ukontrollert, slik at den gradvis kommer til å dominere benmargen. Myelomcellene utkonkurrerer de normale cellene i benmargen 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 (1, 2).

**Utbredelse:** Myelomatose er etter lymfom den vanligste hematologiske kreftsykdommen. I 2015 ble det diagnostisert 437 nye tilfeller av myelomatose i Norge, 240 menn og 197 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 71 år (3).

**Pasientgrunnlag:** Iksazomib skal benyttes i 2. linjebehandling eller senere. Produsenten har estimert pasientgrunnlag basert på antagelser om andeler pasienter som har residiv/refraktær myelomatose

(RRMM) og høyrisiko basert på cytogenetikk. Basert på en antagelse om at kun undergrupper er aktuelle for behandling, antar Takeda at ca. 22 pasienter kommer til å motta trippelbehandling med iksazomib årlig. Legemiddelverket mener det ikke er grunnlag for å avgrense til undergrupper, og velger å benytte samme anslag for pasientantall som for trippelkombinasjonen med karfilzomib, dvs . 175 pasienter i 2. linjebehandling eller senere.

### **1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP**

Iksazomib i kombinasjon med lenalidomid og deksametason vil brukes til behandling av residiverende og refraktær myelomatose, som er en alvorlig sykdom.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Da kan det være nyttig å benytte en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgraden for pasienter med myelomatose. Legemiddelverket har gjort tentative beregninger av alvorlighetsgrad. Disse finnes i Appendiks 1: Alvorlighetsberegninger.

Klinikere har anslått at gjennomsnittlig alder ved oppstart av 2. linjebehandling generelt er ca. 71 år, men at de som er aktuelle for behandling med iksazomib kan være noe yngre. Behandlingsregimet IRd kan være et alternativ til Rd allerede ved tilbakefall etter gjennomgått autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) i 1. linje.

Disse pasientene vil generelt være yngre (<65 -70 år). En del pasienter vil også få behandling med IRd i senere behandlingslinjer (2. linje +). På bakgrunn av dette antas det at hovedandelen av aktuelle pasienter i klinisk praksis vil være i alderen 65-71 år.

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på mellom 8 -12 QALY. Dette er i overensstemmelse med beregninger av alvorlighetsgrad for behandling i 3. linje (metodevurdering av daratumumab). Prognosetapet tilsier at myelomatosepasienter mister 71-79% av gjenstående QALY relativt til jevnaldrende i øvrig befolkning (Appendiks 1).

## **1.4 BEHANDLING AV MYELOMATOSE**

### **1.4.1 Behandling med iksazomib (4)**

#### **Indikasjon:**

Iksazomib i kombinasjon med lenalidomid og deksametason er indisert til behandling av voksne pasienter med myelomatose som har mottatt minst én tidligere behandling.

#### **Virkningsmekanisme:**

Iksazomib er en oral, høyselektiv og reversibel proteasomhemmer. Proteasomer er strukturer inne i cellen som er viktig for celleoverlevelse ved at de bryter ned proteiner når disse er skadet eller ikke lenger

trengs. Fordi myelomceller produserer mye proteiner, kan blokkering av denne virkningen drepe kreftcellene.

**Dosering:**

Iksazomib er det første orale alternativet i gruppen proteasomhemmere. Bruk av iksazomib gir dermed et alternativt trippelregime der injeksjoner kan unngås.

-Anbefalt startdose av iksazomib er 4 mg administrert oralt én gang i uken på dag 1, 8 og 15 i en 28-dagers behandlingssyklus.

-Anbefalt startdose for lenalidomid er 25 mg administrert daglig på dag 1 til 21 i en 28-dagers behandlingssyklus.

-Anbefalt startdose for deksametason er 40 mg administrert på dag 1, 8, 15 og 22 i en 28-dagers behandlingssyklus.

Behandling bør fortsettes inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Behandling med iksazomib i kombinasjon med lenalidomid og deksametason i mer enn 24 sykluser skal baseres på en individuell nytte-risikovurdering, siden data for toleranse og toksisitet utover 24 sykluser er begrenset.

**Bivirkninger:**

De hyppigst rapporterte bivirkningene ( $\geq 20\%$ ) hos 722 pasienter behandlet IRd og Rd regimet i den pivotale kliniske studien var diaré (42 % vs. 36 %), forstoppelse (34 % vs. 25 %), trombocytopeni (28 % vs. 14 %), perifer nevropati (28 % vs. 21 %), kvalme (26 % vs. 21 %), perifert ødem (25 % vs. 18 %), oppkast (22 % vs. 11 %) og ryggmerter (21 % vs. 16 %). Alvorlige bivirkninger som ble rapportert hos  $\geq 2\%$  av pasientene inkluderte trombocytopeni (2 %) og diaré (2 %).

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

Det er utarbeidet nasjonale retningslinjer for diagnostikk og behandling av myelomatose (5).

Behandlingsretningslinjer for myelomatose er også beskrevet i Oncolex (2). 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.

**Behandlingsalternativer i 2. linje eller senere:** Behandling med iksazomib er i godkjent indikasjon avgrenset til 2. linje eller senere som kombinasjonsbehandling med lenalidomid og deksametason. Mange av pasientene får i dag 1. linjebehandling med melfalan, prednisolon og bortezomib. Når disse pasientene får tilbakefall, er det vanlig å gi behandling med lenalidomid og deksametason. Det vil være flere aktuelle behandlingsalternativer f.o.m. 2. linje, avhengig av hva pasienten er behandlet med tidligere. For pasienter som starter behandlingen med lenalidomid og deksametason, vil et trippelregime som inkluderer

bortezomib i 2. linje være aktuelt (eks melfalan, prednisolon og bortezomib). Kompleksiteten både i medikamentkombinasjoner og antall behandlingssekvenser gjør at det vil være mange behandlingsalternativer som er aktuelle ved tilbakefall f.o.m 2. linje

### 1.4.3 Komparator

Ut i fra godkjent bruksområde for iksazomib, kliniske retningslinjer, innspill fra kliniske eksperter og tidligere metodevurderinger, vurderer Legemiddelverket at det mest aktuelle sammenligningsalternativet til trippelkombinasjonen iksazomib, lenalidomid og deksametason, er etablert behandling med lenalidomid og deksametason. Dette er også sammenligningsalternativet som er valgt i den helseøkonomiske analysen. Den relative effekten mellom disse to alternativene er dokumentert i en RCT som utgjør hovedstudien mht. klinisk effekt og sikkerhet i søknad om markedsføringstillatelse for iksazomib.

#### Andre sammenligningsalternativ:

Det er tre tilsvarende legemidler, som nylig har fått markedsføringstillatelse, og som kan være relevante sammenligningsalternativ til iksazomib; karfilzomib, elotuzumab og daratumumab, alle i kombinasjon med lenalidomid og deksametason<sup>1</sup>

Hurtig metodevurdering for karfilzomib (6) ble ferdigstilt i juli 2016 og ble besluttet ikke å tas i bruk av Beslutningsforum, selv med rabattert pris. I denne metodevurderingen ble relevante kostnader, helsenytte, forventet levetid og statistiske metoder for ekstrapolering av effekt grundig utredet. Forenklet metodevurdering av elotuzumab (7), som ble ferdigstilt i desember 2016 førte til samme beslutning. I metodevurderingene ble det belyst hvordan kostnadene for legemidlene som inngår i trippelkombinasjonen og komparatorarmen gjør det vanskelig for det nye legemidlet å bli kostnadseffektivt, selv med høye prisrabatter. Dette bl.a. fordi lenalidomid er svært kostbart og behandlingsvarigheten med lenalidomid øker i trippelkombinasjonen. Finansiering av lenalidomid og flere andre legemidler for behandling av myelomatose ble overført fra folketrygden til helseforetakene i mai 2017. Endring av finansiering for lenalidomid vil gi mulighet for anbud og eventuelle prisreduksjoner. Dette kan bidra til at behandling med trippelkombinasjonene blir mer kostnadseffektive og besluttet tatt i bruk. Det vil også kunne bli aktuelt med en sammenligning mellom karfilzomib, iksazomib, elotuzumab og daratumumab.

Elotuzumab og daratumumab er antistoffer og utgjør en ny medikamentgruppe i myelomatose-behandlingen. Elotuzumab og daratumumab har samme bruksområde som proteasomhemmerene

---

<sup>1</sup> Elotuzumab og karfilzomib har gjennomgått metodevurdering. Foreløpig er de ikke innført i spesialisthelsetjenesten.

karfilzomib og iksazomib (2.linjebehandling eller senere). Legemidlene har ulike virkningsmekanismer og det er sannsynlig at de vil gis sekvensielt utover i behandlingslinjene.

*Legemiddelverket gjør oppmerksom på at dersom det skjer relevante endringer innenfor dette terapiområdet, endrer det også forutsetningene i metodevurderingen for iksazomib, og det kan være nødvendig med en oppdatert analyse og vurdering.*

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at en relevant komparator for denne metodevurderingen er etablert behandlingskombinasjon med lenalidomid og deksametason.

## **2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT**

---

Iksazomib fikk betinget markedsføringstillatelse i november 2016 ved myelomatose i kombinasjon med lenalidomid og deksametason hos pasienter som har mottatt minst én tidligere behandling.

Godkjenningen var betinget av at MT-innehaver sender inn ytterligere effektdata fra pågående kliniske studier. Dokumentasjonsgrunnlaget i forbindelse med godkjenningen av iksazomib er basert på Tourmaline-MM1-studien, som er en dobbelblindet, randomisert, kontrollert multisenterstudie med 722 pasienter med residiv og/eller refraktær myelomatose (4). Det er effektdata fra denne studien som utgjør grunnlaget for den helseøkonomiske analysen.

Takeda har gjennomført et systematiske litteratursøk i relevante databaser. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er dokumentert. Det er flere pågående studier med iksazomib hos pasienter med nydiagnostisert myelomatose, samt én studie hos pasienter med residiv eller refraktær AL amyloidose. Disse studiene er kort oppsummert i kapittel 0, men ansees ikke som relevante for denne metodevurderingen.

Tabell 3: Innsendte studier

Studie	Referanse	Populasjon	Intervensjon	Sammenligning
Tourmaline-MM1, klinisk studieprotokoll C16010. NCT01564537	Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med 2016; 374: 1621-34 (8).	Voksne pasienter med tilbakevinnende og/eller refraktær myelomatose som har gjennomgått 1-3 tidligere behandlingslinjer	Iksazomib + lenalidomid og deksametason	Placebo + lenalidomid og deksametason
<i>China Continuation Study av Tourmaline TMM1-studien, klinisk studieprotokoll C16010. NCT01564537</i>	Ixazomib plus lenalidomide-dexamethasone (IRd) vs Rd in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): China continuation of TOURMALINE-MM1. Journal of Clinical Oncology. 2016;34(15_suppl):8036-(9)	Voksne pasienter med tilbakevinnende og/eller refraktær myelomatose som har gjennomgått 1-3 tidligere behandlingslinjer	Iksazomib + lenalidomid og deksametason	Placebo + lenalidomid og deksametason



## 2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studie ble identifisert, og er relevant for metodevurderingen.

Tabell 4: Tourmaline-MM1-studien

	Tourmaline-MM1/ Study C16010
Design	Dobbelblindet, randomisert, placebokontrollert, multisenter fase III-studie.
Pasientpopulasjon	Pasienter >18 år med residiv og/eller refraktær myelomatose som har gjennomgått 1-3 tidligere behandlingslinjer
Intervensjon	Iksazomib, lenalidomid og deksametason (n=360) Behandling ble gitt i 28-dagerssykluser med følgende doseringsregime: Iksazomib 4 mg PO: dag 1, 8 og 15 Lenalidomid 25 mg PO: dag 1-21 Deksametason 40 mg PO: dag 1, 8, 15 og 22
Komparator	Placebo, lenalidomid og deksametason (Rd) (n=362) Behandling ble gitt i 28-dagerssykluser med følgende doseringsregime: Placebo PO: dag 1, 8 og 15 Lenalidomid 25 mg PO: dag 1-21 Deksametason 40 mg PO: dag 1, 8, 15 og 22
Primære utfallsmål	<b>Progresjonsfri overlevelse (PFS):</b> Tid fra randomisering til sykdomsprogresjon eller død av alle årsaker. Sykdomsprogresjon er definert etter IMWG-kriteriene <sup>2</sup> og ble vurdert av en uavhengig granskingskomité (IRC)
Sekundære utfallsmål	<b>Totaloverlevelse (OS):</b> Tid fra randomisering til død av alle årsaker Totaloverlevelse i høyrisikopasienter med del(17p) <b>Objektiv responsrate (ORR):</b> Andel av pasienter som oppnådde respons på behandling etter IMWG-kriteriene. Andel av pasienter som oppnådde komplett respons (CR) og veldig god delvis respons (VGPR) etter IMWG-kriteriene <b>Varighet av respons (DOR):</b> Tid fra bekreftet respons til tilbakefall eller sykdomsprogresjon <b>Tid til progresjon (TTP):</b> Tid fra randomisering til sykdomsprogresjon; inkluderer ikke død Progresjonsfri overlevelse hos pasienter med høyrisiko cytogenetiske avvik

<sup>2</sup> IMWG: International Myeloma Working Group

	<p><b>Livskvalitet:</b>  EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire  EORTC QLQ-MY-20: EORTC Myelomatosemodul  EQ-5D: EuroQuol 5-Dimensional Health Questionnaire</p>
--	---

### Pågående studier

- **Torumaline-MM2:** dobbelblindet RCT med 701 pasienter som er nydiagnostiserte med myelomatose. Iksazomib sammenlignes med Rd. Forventes ferdig juni 2018
- **Tourmaline-MM3:** dobbelblindet RCT med 652 pasienter som er nydiagnostisert med myelomatose og har gjennomgått autolog stamcelletransplantasjon. Iksazomib sammenlignes med placebo som vedlikeholdsbehandling. Forventes ferdig februar 2018.
- **Tourmaline-MM4:** dobbelblindet RCT med 761 pasienter med nydiagnostisert myelomatose som ikke er egnet for transplantasjon. Iksazomib sammenlignes med placebo som vedlikeholdsbehandling etter innledende terapi. Forventes ferdig desember 2018.
- **Tourmaline-AL1:** Åpen RCT med 248 pasienter som er refraktære eller har tilbakefall av amyloidose. Forventet ferdig mars 2017.

### Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Tourmaline-MM1 var en dobbelblindet, randomisert, placebokontrollert, multisenter fase III-studie. Randomiseringen sørget for at behandlingsarmene i studien var godt balansert mht. demografiske og prognostiske faktorer. Det var ingen betydelig forskjell i andelen pasienter som avbrøt behandling i de to behandlingsarmene. Utfallsmålene som ble brukt i studien er relevante og anerkjente.

Effekt og sikkerhetsdata samt overførbarheten av studiedata til norsk klinisk praksis er nærmere omtalt og diskutert i kap 3.

Legemiddelverket vurderer at studien er egnet for denne metodevurderingen.

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

---

### 3.1 PASIENTPOPULASJON

Legemiddelverket har vurdert pasientpopulasjonen i de kliniske studiene og den helseøkonomiske modellen og hvor godt denne gjenspeiler forventet pasientpopulasjon i norsk klinisk praksis.

---

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

### Norsk klinisk praksis

Iksazomib skal i henhold til godkjent indikasjon benyttes i kombinasjon med lenalidomid og deksametason til behandling av voksne pasienter med myelomatose som har mottatt minst én tidligere behandling. Legemiddelverket har i tidligere metodevurderinger av legemidler til denne pasientgruppen anslått at gjennomsnittsalder ved diagnostidspunkt for myelomatose er 69 år. Oppstart av 2. linjebehandling er anslått til 2-3 år etter dette, slik at gjennomsnittsalder ved oppstart av 2. linjebehandling kan ligge rundt 71 år (6). Behandlingsregimet IRd kan også være et alternativ til Rd allerede ved tilbakefall etter gjennomgått ASCT i 1. linje. Pasienter som raskt får tilbakefall (< 1-2 år) etter stamcelletransplantasjon vil generelt være yngre (<65 -70 år). En del pasienter vil også få behandling med iksazomib i senere behandlingslinjer (2. linje+). Oppsummert antas det at hovedandelen av aktuelle pasienter i klinisk praksis vil være i alderen 65-71 år.

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

Baseline pasientkarakteristika fra Tourmaline-MM1 er vist i Tabell 5.

Tabell 5: Baseline-karakteristika fra Tourmaline-MM1

Study (acronym, ID no.)	Intervention	Comparison
<b>Tourmaline-MM1</b>	n=360	n=362
Age	Median 66 (38-91)	Median 66 (30-89)
Gender: Male	207 (58%)	202 (56%)
ECOG PS 0 / 1 / 2 / missing, n (%)	180 (50) / 156 (43) / 18 (5) / 6 (2)	170 (47) / 164 (45) / 24 (7) / 4 (1)
ISS Stage I / II / III at study entry, n (%)	226 (63) / 89 (25) / 45(13)	233 (64) / 87 (24) / 42 (12)
Median time since initial diagnosis of MM, months (range)	44.2 (3-281)	42.2 (4-306)
Patients with high-risk cytogenetic abnormalities, n (%)	75 (21)	62 (17)
1 / 2 / 3 lines of prior therapy, n (%)	224 (62) / 97 (27) / 39 (11)	217 (60) / 111 (31) / 34 (9)
1 / 2 or 3 lines of prior therapy, n (%)	212 (59) / 148 (41)	213 (59) / 149 (41)
Relapsed / refractory / relapsed and refractory, n (%)	276 (77) / 42 (12) / 41 (11)	280 (77) / 40 (11) / 42 (12)
Relapsed / refractory to last prior therapy, n (%)	294 (82) / 59 (16)	300 (83) / 55 (15)
Prior SCT, n (%)	212 (59)	199 (55)

Pasientene ble randomisert i 1:1-forhold, til å motta enten peroral iksazomib, lenalidomid og deksametason eller peroral placebo, lenalidomid og deksametason. Randomiseringen stratifiserte pasientene etter tre faktorer:

- Antall tidligere behandlingslinjer: 1 vs 2 eller 3

- Tidligere eksponering med proteasomhemmer: tidligere eksponert vs ueksponert
- ISS-stadium: sykdomsstadium I eller II vs sykdomsstadium III

Randomiseringen sørget for jevn fordeling av pasienter i begge armer, både med hensyn til stratifiseringsfaktorene, men også andre prognostiske faktorer som alder, kjønn, cytogenetisk status, tilbakefall av sykdom, refraktær status mm.

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

Pasientpopulasjonen i Tourmaline-MM1-studien er brukt i den helseøkonomiske modellen. Pasientene i modellen samsvarer med pasientpopulasjonen i studien med hensyn til demografiske faktorer og sykdomskarakteristika.

I tillegg til en analyse basert på ITT /totalpopulasjonen i studien, har Takeda gjort helseøkonomiske analyser basert på PFS- og OS-estimer i en rekke subgrupper.

### **Legemiddelverkets vurdering**

Legemiddelverket mener at studiepopulasjonen i Tourmaline-MM1 og i den helseøkonomiske modellen stort sett gjenspeiler relevant norsk pasientpopulasjon.

Pasientpopulasjonen i studien er imidlertid ung i forhold til norsk pasientpopulasjon som mottar behandling i 2. linje eller senere (median 66 år i studien vs. anslagsvis 71 år). Parameteren «alder» er heller ikke eksplisitt modellert i modellen, noe som gjør det vanskelig å justere for alder.

### **Subgruppeanalyser (10)**

- Det er høy usikkerhet i effektstørrelsen som fremkommer i subgruppeanalysene for det primære utfallsmålet PFS (kap 3.4.1). Studien var ikke designet for å oppdage forskjeller i behandlingsarmene innenfor alle subgrupper. Det er ikke korrigert for multiplisitet ved at det testes i mange undergrupper. En del av subgruppevariablene var imidlertid definert ved randomisering og to av subgruppene skiller seg også noe ut mht statistisk signifikans for utfallsmålet PFS (Fig. 3 kap 3.4.1); pasienter med høy cytogenetisk risiko (N=137) og pasienter som tidligere har mottatt  $\geq 2$  behandlinger for myelomatose (N=297).
- Analyser er også utført for OS i noen av subgruppene. Effekt på OS er basert på umodne studiedata der det foreløpig ikke er vist statistisk signifikant meroverlevelse mellom behandlingsarmene ITT/ total studiepopulasjon. Effektstørrelsen for OS basert på total studiepopulasjon er dermed usikker og OS-analyser i mindre undergrupper er beheftet med enda høyere usikkerhet.
- Det var imidlertid en generell trend mot en forlenget OS i noen av subgruppene sammenlignet med total ITT-populasjon i studien, og Legemiddelverket har utført eksplorative scenarionalyser basert på PFS og OS fra undergrupper med høy cytogenetisk risiko og for pasienter som tidligere har mottatt  $\geq 2$  behandlinger for myelomatose (Kap 4.2.3)

### **Oppsummering**

Legemiddelverket har basert hovedanalysen på totalpopulasjonen i Tourmaline-MM1 studien, og det er utført eksplorative scenarionalyser med PFS og OS data for de to subgruppene «høy cytogenetisk risiko» og «pasienter som tidligere har mottatt  $\geq 2$  behandlinger for myelomatose».

## **3.2 INTERVENSJON**

### **Norsk klinisk praksis**

Det antas at iksazomib vil bli gitt i henhold til godkjent preparatomtale både med hensyn til dosering og kombinasjonsbehandling. Anbefalt startdose er i utgangspunktet 4 mg dag 1, 8 og 15 i en 28-dagerssyklus, men dosereduksjon til 3 mg eller 2,3 mg kan være aktuelt for pasienter som opplever toksiske bivirkninger.

Preparatomtalen oppgir at behandling med iksazomib bør fortsettes inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet, og at behandling utover 24 sykluser skal baseres på en individuell nytte-risikovurdering, siden data for toleranse og toksisitet utover dette er begrenset.

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

Dosering og behandlingsvarighet i Tourmaline-MM1 er i samsvar med anbefalinger i preparatomtalen. Ved den primære analysen (15 måneder etter studiestart) var iksazomib administrert til studiepopulasjonen i median 13 sykluser.

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

I den helseøkonomiske modellen er behandlingsvarighet beregnet på to ulike måter; basert på hhv. Time on Treatment (ToT) og Duration of Treatment (DoT) fra Tourmaline-MM1. Forskjellen mellom de to utregningsmåtene ligger i håndteringen av sensurerte levetidsdata.

ToT tar utgangspunkt i Kaplan-Meier estimatoren (tilsvarende som for PFS og OS) slik at sensurerte data bare gir utslag i antall pasienter som fortsatt er under observasjon, men ellers ikke påvirker beregningene av kurven. Det vi vet om tidspunktet for behandlingsavslutning blant pasienter som sensureres, er at tiden de stod på behandling som et minimum vil overstige deres tidspunkt for sensur (siste tid under observasjon).

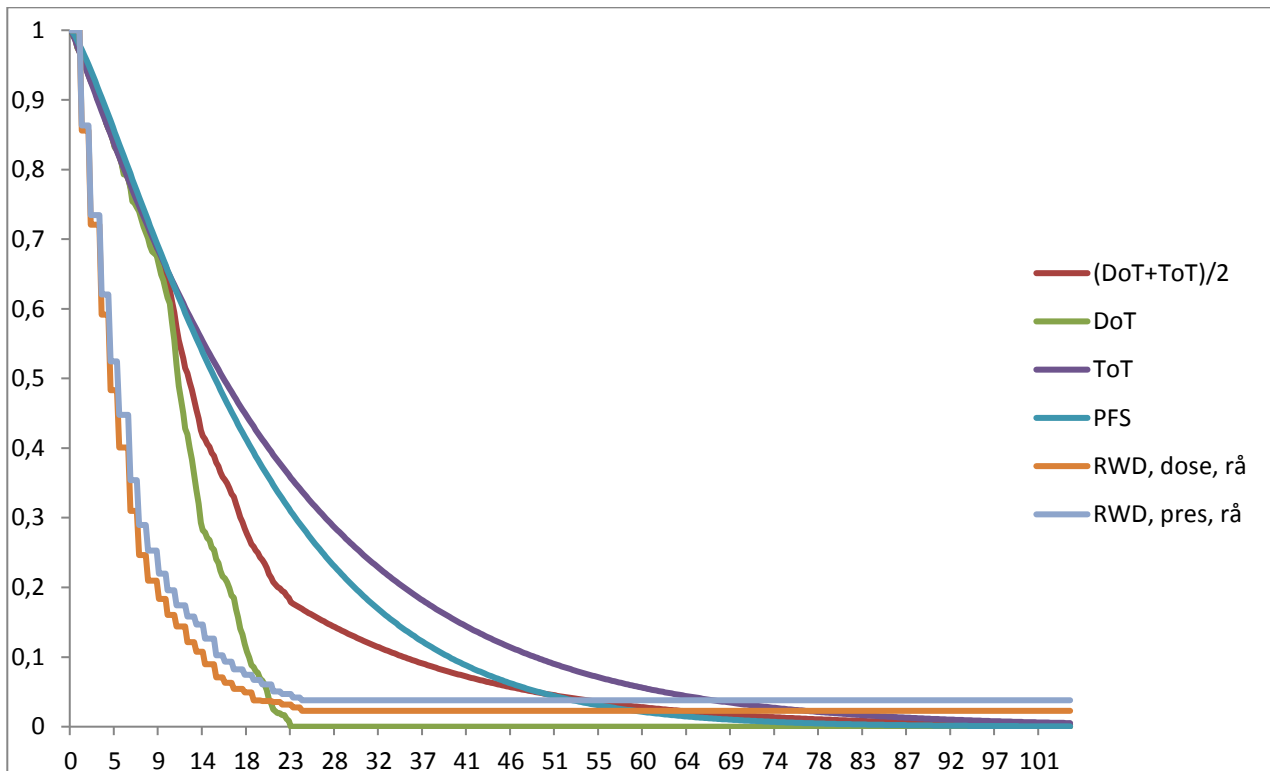
Det som i innsendt materiale kalles DoT forholder seg annerledes til sensurerte levetidsdata: her likestilles sensurerte observasjoner med avsluttet behandling, slik at beregningen av overlevelseskurven for et gitt tidspunkt avhenger både av de som faktisk avsluttet behandling og de som er sensurert. En annen forskjell er at det i beregningen av DoT brukes opprinnelig utvalgsstørrelse som nevner. DoT tar dermed ikke hensyn til at utvalgsstørrelsen i de to behandlingsarmene går ned over tid.

### Takedas begrunnelse for kurvevalg

Takeda argumenterer med at ToT overestimerer behandlingstid og begrunner dette med at mange pasienter med denne metoden vil bli stående på behandling i flere år etter siste datapunkt, noe som ikke vurderes som realistisk. Takeda mener samtidig at DoT vil underestimere behandlingstid, ved at behandling avsluttes etter siste datapunkt, selv om en andel pasienter fremdeles stod på behandling på dette tidspunktet. Takeda vurderer at faktisk behandlingstid vil være mellom kurvene for ToT og DoT, og har derfor i sin hovedanalyse tatt gjennomsnittet mellom de to tilnærmingene. Separate analyser med bruk av hhv. DoT og ToT er tilgjengelige i modellen.

Takeda har hentet inn data fra Norsk pasientregister og Reseptregisteret for å belyse behandlingstid med lenalidomid og deksametason i norsk klinisk praksis. Det anslås en gjennomsnittlig behandlingstid på 6,9 måneder når de som sto på behandling i under 2 måneder ble utelukket fra analysene.

Ulike alternativer for å modellere behandlingstid, inkludert registerdata for standardbehandling er vist i figuren under.



Figur 1 Behandlingslengde

Figur 1 belyser at kurvevalgene for intervensjonsarmen er nesten sammenfallende fram til 12 måneder. Etter 12 måneder er det betydelig forskjell i estimert behandlingstid mellom ToT og DoT. I all hovedsak skyldes adskillelsen av kurvene ved 12 måneder at det er da sensurerte tilfeller øker i antall.

Det fremgår ikke tydelig av Figur 1 at ToT alltid ligger under PFS for aktiv behandlingsarm med Kaplan-Meier-data, men i ekstrapoleringen tilnærmet alltid overstiger denne. I modellen fungerer PFS- kurven som cap (maksnivå) for ToT-kurven. I praksis blir kurvene for ToT og PFS da tilnærmet like.

Takeda poengterer at selv om pasientene i studien ble behandlet til progresjon, er det ikke dette som er relevant for norsk klinisk praksis. I norsk klinisk praksis er det vanlig å behandle fram til oppnådd stabilisering av M-proteinet/platåfase og ikke til progresjon/tilbakefall. Med bakgrunn i dette og innhentet registerdata som taler for en betydelig kortere behandlingsvarighet med lenalidomid og deksametason enn i studien, mener Takeda at å velge PFS eller ToT for å estimere behandlingsvarighet ikke er en plausibel form for framskrivning.

### **Legemiddelverkets vurdering**

Legemiddelverket mener at analyser av behandlingstid bør baseres på etablerte prinsipper for analyse av sensurerte levetidsdata. Dette er metoder som Kaplan-Meier, som i innsendt analyse er brukt til å beregne utfallsmål som PFS og OS i observert studieperiode. For behandlingstid er relevant utregningsmåte derfor metoden brukt for ToT. Begrunnelsen for å velge ToT er følgende: Det vi vet om tidspunktet for behandlingsavslutning blant pasienter som sensureres, er at tiden de stod på behandling som et minimum vil overstige tidspunktet for sensur (siste tidspunkt under observasjon). Det å hevde at behandlingstid i studien er kortere enn det som var tilfellet ved sensur mener Legemiddelverket er feil.

Ifølge retningslinjer og klinikere er det varierende praksis mht behandlingstid ved myelomatose. I noen tilfeller kan pasientene behandles til stabil platåfase (stabil M- komponent) og ikke frem til progresjon, men klinikere fremhever at behandling til platåfase ikke lenger er noe som er utbredt i klinisk praksis, spesielt ikke ved tilbakefall.

Takeda har hentet inn registerdata for behandlingstid av lenalidomid og deksametason som støtter at behandlingstiden i klinisk praksis er kortere enn det som er vist i studien og som er antatt i den helseøkonomiske analysen. Hvordan effekten i armen med trippelkombinasjonen eller armen med kun lenalidomid og deksametason vil endres ved eventuell reduksjon i behandlingstid, f.eks fordi pasientene behandles til platåfase i stedet for til progresjon, er ikke kjent. Legemiddelverket mener derfor at det er rimelig å legge faktisk observert dosering og behandlingstid i Tourmaline-MM1- studien til grunn i den helseøkonomiske analysen. Begrunnelsen for dette er at i en kausal tankegang vil faktisk behandlingstid være opphavet til de utfall som observeres.

Behandlingstiden for både IRd og Rd bør baseres på faktisk tid på behandling i studien, dvs ToT kurvene, inkludert den begrensningen i framskrivning som sikrer at ToT ikke blir lengre enn PFS.

Pakningsprisene på de ulike styrkene iksazomib er per i dag lik (for 4 mg, 3 mg og 2,3 mg) og dette medfører at dosereduksjoner ikke gir lavere behandlingsskostnader. Takeda har heller ikke justert for

dosereduksjoner for iksazomib i de helseøkonomiske analysene, siden dette ikke er relevant for legemiddelkostnadene.

### **3.3 KOMPARATOR**

#### **Norsk klinisk praksis**

Det henvises til kapitlene over for valg av kombinasjonsbehandlingen lenalidomid og deksametason (Rd) som komparator.

Kompleksiteten både i medikamentkombinasjoner og antall behandlingssekvenser gjør at det vil være flere behandlingsalternativer som er aktuelle ved tilbakefall fra 2. linjebehandling eller senere.

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

I Tourmaline-MM1-studien ble IRd sammenlignet med Rd.

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

I den helseøkonomiske analysen er IRd sammenlignet med Rd alene. Den relative effekten mellom disse to behandlingsalternativene i den helseøkonomiske analysen er dermed dokumentert i en direkte sammenlignende, dobbelblindet, randomisert, kontrollert studie.

#### **Legemiddelverkets vurdering**

Legemiddelverket mener kombinasjonen lenalidomid og deksametason er en relevant komparator for den aktuelle pasientpopulasjonen. Ved evt. innføring av karfilzomib, elotuzumab og/eller daratumumab, vil disse i kombinasjon med lenalidomid og deksametason, være aktuelle sammenligningsalternativer. Denne metodevurderingen er avgrenset til en sammenligning av IRd vs Rd.

### **3.4 UTFALLSMÅL**

#### **3.4.1 Effekt**

##### **Innsendt klinisk dokumentasjon**

Resultatene fra totalpopulasjonen fra Tourmaline-MM1 studien er brukt som grunnlag for den relative effekten av IRd sammenlignet med Rd. Effektdata er hentet fra PFS-analysen ved 15 måneders-cut off. For å ekstrapolere effektdata utover denne perioden i den helseøkonomiske modellen, ble parametriske forløpsanalyser brukt.

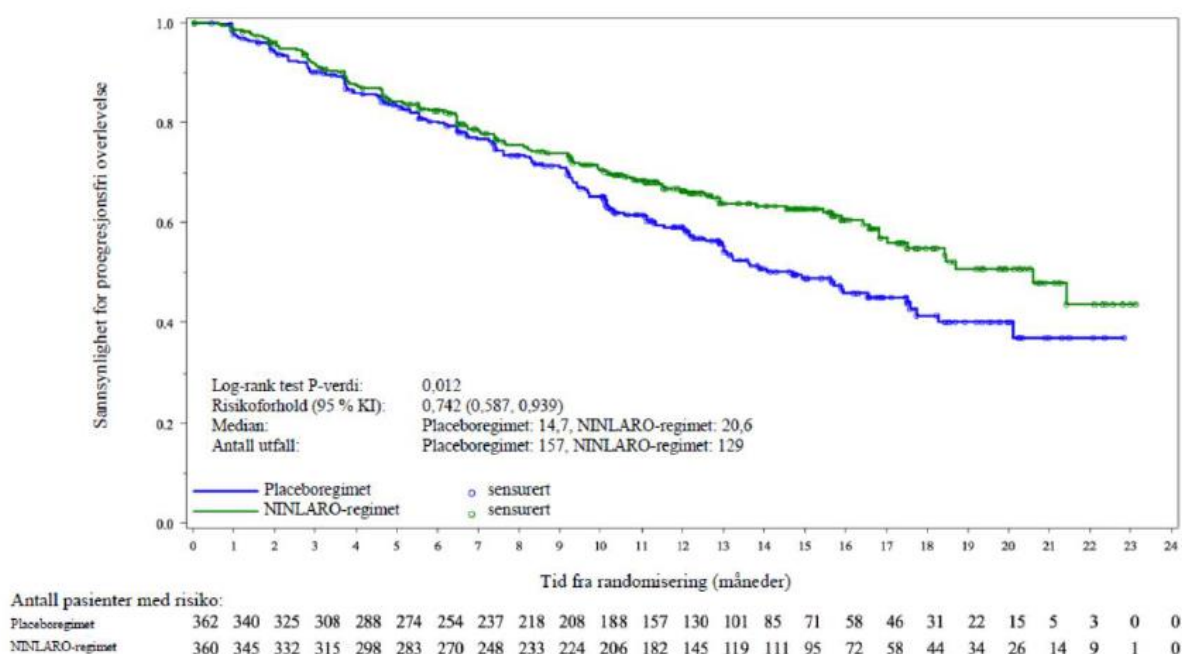
En senere interimanalyse som inkluderte mer modne data (data cut-off 12 juli 2015) viste redusert effekt i ITT populasjonen for PFS, responsrater og tid til progresjon sammenlignet med primæranalysen ved 15 måneder. Dette skapte usikkerhet i forhold til godkjenning hos EMA. Legemidlet fikk imidlertid godkjenning etter en re-vurdering der resultatene fra primæranalysen ble vektlagt.



Iksazomib har fått betinget markedsføringstillatelse, noe som innebærer at ytterligere studiedata må leveres inn, bl.a. oppfølgingsdata for OS fra Tourmaline-MM1.

### Effekt – Progresjonsfri overlevelse (PFS) i totalpopulasjonen

Ved data cut-off for den primære PFS-analysen etter 15 måneder viste pasientene i IRd-armen forbedret PFS sammenlignet med pasientene i Rd-armen, HR = 0,742 (95 % KI=0,59-0,94, p=0,012). Median PFS var 20,6 måneder (IRd) mot 14,7 måneder (Rd), se Figur 2.

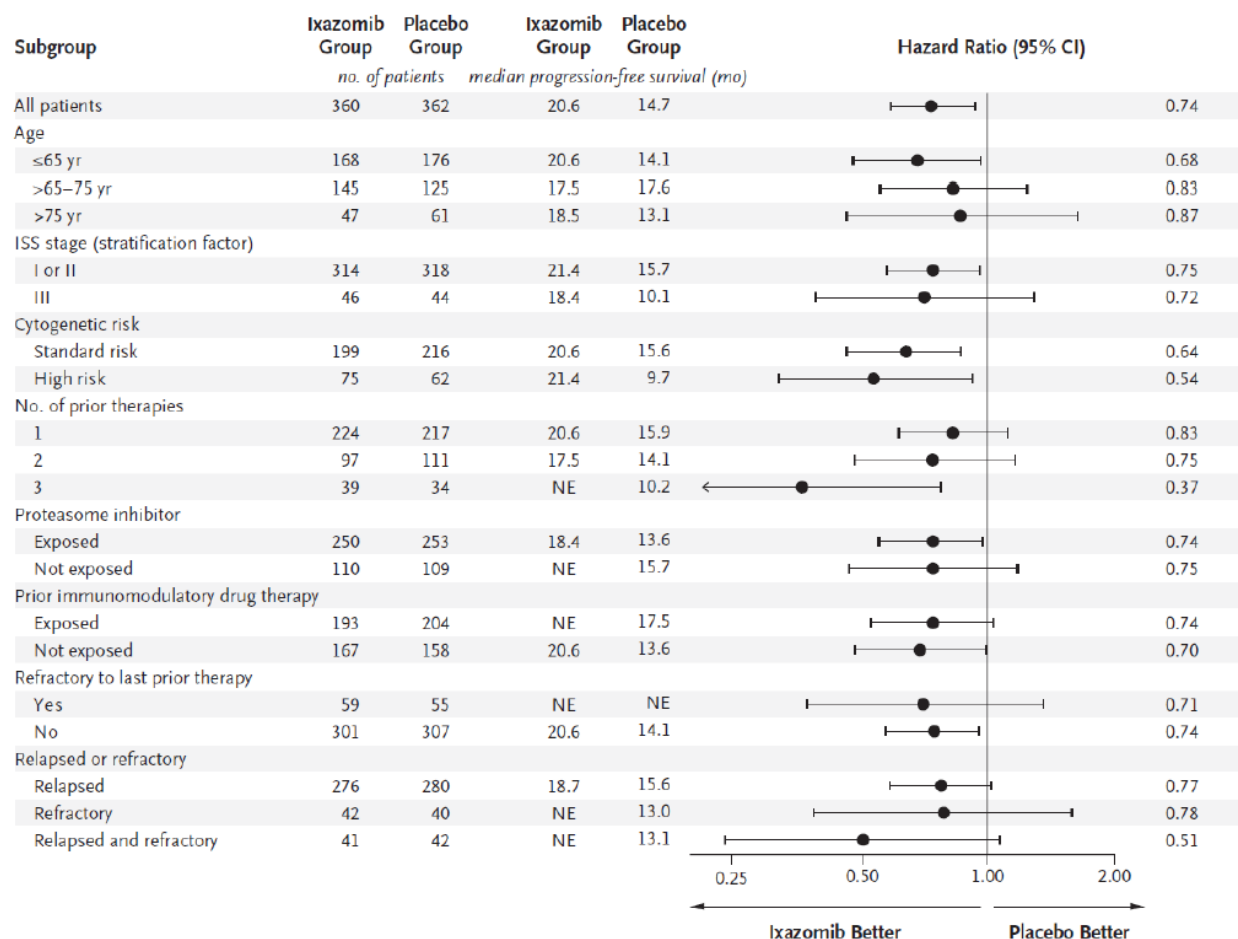


Figur 2: Progresjonsfri overlevelse fra Tourmaline-MM1 (15 måneder cut-off). ITT populasjon

### Effekt – Progresjonsfri overlevelse (PFS) i subgrupper med dårlig prognose

PFS er også analysert i forhåndsspesifiserte subgrupper med dårligere prognose. For pasienter med høyrisiko cytogenetiske faktorer, var median PFS 21,4 måneder i IRd-armen (n= 75) og 9,7 måneder i placebo-Td-armen (n=62) (HR=0,543, p=0,021). For pasienter som hadde fått 2 eller flere tidligere behandlingslinjer, var median PFS ikke nådd i IRd-armen (n=148) og 12,9 måneder i Rd-armen (n=149) (HR=0,58, p=0,0033). For PFS i de øvrige subgruppene, se Figur 3.

Figur 3: Progresjonsfri overlevelse i forhåndsdefinerte subgrupper i Tourmaline-MM1



### Effekt – Totaloverlevelse OS

Totaloverlevelse var et sekundært effektmål. Ved den endelige PFS-analyse etter 15 måneder var ikke den forhåndsspesifiserte grensen for endelig OS-analyse inntruffet. Kun 107 av 486 dødsfall var nådd, hvorav 51 var i IRd-armen og 56 i Rd-armen. Ved 23-måneders oppfølgingsanalyse av sikkerhet og OS var den forhåndsspesifiserte grensen på 486 dødsfall fortsatt ikke nådd. Ved dette tidspunktet var det 81 dødsfall i IRd-armen og 90 dødsfall i Rd-armen; HR=0,868 (95 % KI= 0,642-1,175, p=0.359).

### Innsendt modell.

Resultatene fra totalpopulasjonen i Tourmaline-MM1 er brukt som grunnlag for den relative effekten av IRd sammenlignet med Rd. Se Kap 2 for beskrivelse av studien. Fra Tourmaline-MM1 er det rapportert kliniske effektdata for opptil 24 måneder etter randomisering. For å ekstrapolere resultatene for PSF og OS utover denne tidshorisonten i den helseøkonomiske modellen, ble Kaplan-Meier (KM) data for PFS og OS fra totalpopulasjonen i studien parametrisert framskrevet. Valg av parametrisert modell for PFS og OS ble gjort basert på testing av antagelsen om proporsjonal hasard (PH) (Log kumulativ hazard plots, evaluering

av Schoenfeld residualer og ved å sette inn behandling som tidsvarierende effekt). Basert på resultatene fra testene ble antagelsen om PH ansett som oppfylt.

Både for PFS og OS vurderte Takeda at en Weibullfunksjon var beste valg blant de ulike funksjonsformene (Weibull, Gompertz, Generalisert gamma, Eksponensiell, Lognormal og Loglogistisk). Vurderingen var basert på statistisk tilpasning med hensyn på AIC/BIC, visuell inspeksjon av kurvene og at funksjonsformen gav plausibel ekstrapolering mht. langtidsoverlevelse.

### **Legemiddelverkets vurdering**

Metoden som er brukt for ekstrapolering av PFS og OS for totalpopulasjonen utover studieperioden er iht Legemiddelverkets retningslinjer. Kurvevalgene for PFS og OS er i samsvar med ekstrapolering for andre liknende legemidler (karfilzomib og elotuzumab) som er metodevurdert ved samme bruksområde og som har samme sammenligningsarm.

Subgruppeanalysene for OS er basert på svært usikre effektestimater. Resultater for OS fra Tourmaline-MM1 er umodne og det er foreløpig ikke vist statistisk signifikant meroverlevelse for iksazomib i ITT populasjonen. Effektstørrelsen for OS basert på ITT populasjonen er dermed usikker og subgruppeanalyser vil være beheftet med enda høyere usikkerhet. Legemiddelverket har ikke vurdert antagelser og metode som er brukt til fremskriving av PFS- og OS-kurvene for subgruppene.

## **3.4.2 Bivirkninger**

### **Innsendt klinisk dokumentasjon**

Trippelkombinasjon IRd ble generelt godt tolerert av studiedeltakerne. Hovedvekten av bivirkningene oppstod ved starten av behandlingen, og sank gradvis med fortsatt eksponering. De bivirkningene som oppstod hyppigst i IRd-armen sammenlignet med Rd-armen var diaré, forstoppelse, trombocytopeni, perifer nevropati, kvalme, perifert ødem, oppkast og ryggsmarter (4). Disse bivirkningene var i all hovedsak av grad 1 eller 2, og ansett som ikke alvorlige.

Generelt ble alvorlige bivirkninger rapportert med samme frekvens i de to studiearmene, men det var noe høyere frekvens av spesielt alvorlig diaré og trombocytopeni i IRd-armen. Disse bivirkningene var imidlertid håndterbare med støttebehandling, og bidro ikke med betydelige komplikasjoner.

20 % av pasientene som ble eksponert for iksazomib måtte ha dosereduksjon som følge av toksisitet.

### **Innsendt modell**

Kostnader og innvirkning på helserelatert livskvalitet som følge av bivirkninger grad 3 og 4 er inkludert i den helseøkonomiske modellen. Dette er angitt ved en sannsynlighet for å oppleve hver gitte bivirkning per behandlingssyklus for hver studiearm, samt en kostnad og gjennomsnittlig varighet for hver bivirkning. Sannsynlighetene og varighet av bivirkningene er estimert basert på data fra Tourmaline-MM1.

### **Legemiddelverkets vurdering**

Legemiddelverket mener sikkerhetsprofilen til iksazomib i kombinasjon med lenalidomid og deksametason er godt dokumentert. Legemiddelverket anser det som en svakhet med modellen at kun bivirkninger av grad 3 og 4 er inkludert i modellen, ettersom det ble observert en noe høyere frekvens av

bivirkninger av grad 1 og 2 i IRd-armen sammenlignet med Rd-armen i den kliniske studien. Inklusjonen av bivirkninger i modellen gir imidlertid ikke betydelige utslag på resultatet av den helseøkonomiske analysen, verken med hensyn på kostnader eller endringer i helse relatert livskvalitet.

*Legemiddelverket godtar måten bivirkninger er inkludert i modellen.*

### **3.4.3 Helsenytte/helsetap**

#### **Innsendt dokumentasjon**

Data for helse relatert livskvalitet ble samlet inn direkte i Tourmaline-MM1 med både sykdomsspesifikke instrumenter (EORTC-QLQ-C30<sup>4</sup> og MY-20<sup>5</sup>) og med det generiske instrumentet EQ-5D. Det ble samlet inn data ved baseline, hver 4. uke inntil sykdomsprogresjon, og deretter hver 12. uke til studien ble avsluttet.

Analysene av data fra EORTC-QLQ-C30 og MY-20 viste at livskvalitet ble opprettholdt i begge studiearmene, uten noen negativ effekt av å legge iksazomib til lenalidomid-deksametasonregimet. Resultatene fra begge armene var generelt svært like basert på gjennomsnittsscore.

#### **Innsendt modell**

I kostnadseffektivitetsanalysen ble data innhentet ved hjelp av EQ-5D fra Tourmaline-MM1 benyttet. Resultatene fra pasientenes svar på EQ-5D spørreskjema ble verdsatt med UK-baserte tariffer. Pasienter i pre-progresjon ble inndelt i kategorier basert på deres beste oppnådde respons (etter IMWG-kriteriene) på behandlingen:

- Veldig god delvis respons (VGPR+), en kombinasjon av:
  - Stringent komplett respons
  - Komplett respons
  - Veldig god delvis respons
- Delvis respons (PR)
- Stabil sykdom (SD)

Hver responskategori ble tildelt en livskvalitetsverdi (se Tabell 6). Livskvalitetstap knyttet til behandlingsrelaterte bivirkninger er også beregnet (se Tabell 7). Verdiene som ble benyttet i modellen var de samme i begge behandlingsarmene.

---

<sup>4</sup> the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30 questionnaire developed to assess the quality of life (QoL) of cancer patients

<sup>5</sup> Questionnaire developed to assess the quality of life in multiple myeloma patients to be used in combination with QLQ-C30

Tabell 6 Livskvalitetsvekter brukt i innsendt modell

Health State	Utility
VGPR+	0.712
PR	0.674
SD	0.653
Post progression	0.654

Tabell 7 Livskvalitetstap ved bivirkninger

AE type	Utility decrement
Anaemia	-0.016
Cardiac failure	-0.016
Deep vein thrombosis	-0.016
Diarrhoea	-0.016
Fatigue	-0.016
Upper respiratory tract infection/Pulmonary-related	-0.016
Ischemic heart disease	-0.016
Nausea	-0.016
Neutropenia	-0.016
Peripheral neuropathy	-0.016
Pneumonia	-0.016
Pulmonary embolism	-0.016
Rash-related	-0.016
Renal failure	-0.016
Thrombocytopenia	-0.016
Vomiting	-0.016
New primary malignancy	-0.300
Hospitalisation	-0.071
End of life 0-3 months before death	-0.132

### Legemiddelverkets vurdering

Direkte innsamling av data med generisk EQ-5D er verdsatt med UK-basert tariff. Siden studiedesignet var placebokontrollert og dobbeltblindet, gir dette høy validitet også til pasientrapporterte utfallsmål som livskvalitet. Når det gjelder inndelingen av responsstatus er det usikkert om helse relatert livskvalitet er knyttet opp til denne inndelingen og er representativ utenfor en studiesituasjon. Det er imidlertid ikke en standard måte å knytte nyttevekter opp mot sykdomsforløpet for myelomatose foreløpig og dette har blitt gjort noe ulikt i de forskjellige metodevurderingene.

Beregning av livskvalitetstap ved bivirkninger er ikke gjort godt rede for i innsendt dokumentasjon, men dette har heller ikke betydelig innvirkning på resultatet.

*Legemiddelverket godtar bruken av nyttevekter i den innsendte helseøkonomiske modellen.*

## 4 ØKONOMISK ANALYSE

I den økonomiske analysen sammenlignes iksazomib i kombinasjon med lenalidomid og deksametason (IRd) med lenalidomid og deksametason alene (Rd). I analysen inngår beregning av kostnader, leveår og kvalitetsjusterte leveår.

Legemiddelverket har mottatt flere analyser. Hovedanalysen er totalpopulasjon fra studien. I tillegg er det sendt inn en rekke subgruppeanalyser. Effektdokumentasjonen for disse subgruppene har ikke blitt vurdert som god nok og derfor har ikke Legemiddelverket gjennomgått eller beskrevet disse analysene inngående. Det er utført eksplorative scenarionalyser.

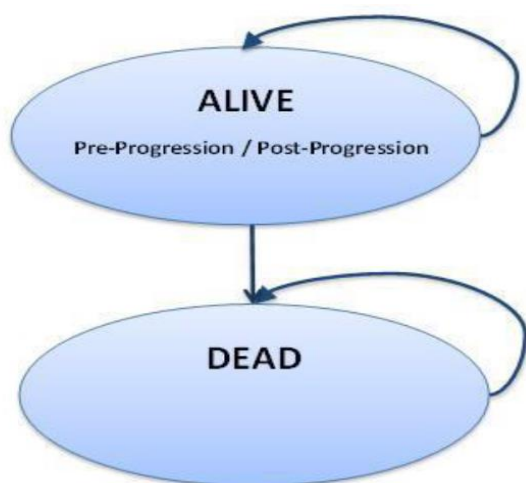
### 4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

#### Modellbeskrivelse

Kostnadseffektivitet er belyst i en cost-utility-analyse (CUA). Overgangen mellom ulike helsetilstander er basert på arealet under kurven (progresjonsfri overlevelse og tid til død) i hver syklus (28 dager).

Modellen er en standard tre-tilstands Markovmodell som inneholder følgende gjensidig ekskluderende helsetilstander:

- Progresjonsfri sykdom (PF)
- Progrediert sykdom (PD)
- Død (OS)



Figur 4 Modellstruktur

I tillegg til modellens hovedanalyse som består av Intention to treat (ITT) populasjonen har Takeda utført flere subgruppeanalyser for å belyse kostnadseffektiviteten blant pasientgrupper med høyere risikoprofil hovedsakelig basert på predefinerte grupper i Tourmaline-MM1. Subgruppeanalyser omtales under kapittel for sensitivitetsanalyse.

### Legemiddelverkets vurdering

Modellstrukturen er hensiktsmessig for å belyse kostnadseffektiviteten av IRd sammenlignet med Rd. Strukturen til modellen og tilnærmingen til sykdomsforløpet er logisk og ligner på tidligere metodevurderinger.

#### 4.1.1 Analyseperspektiv

Analysene er gjort med et begrenset samfunnsperspektiv. Framtidige kostnader, leveår og kvalitetsjusterte leveår neddiskonteres med en årlig diskonteringsrate på 4%. I modellen anvendes et livstidsperspektiv definert som perioden fram til mer enn 99% av pasientene har dødd. Tidshorizonten i modellens hovedanalyse er 20 år.

### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket er enig i valg av perspektiv og dette tilsvarer perspektiv i tidligere metodevurderinger. Også valg av diskonteringsrate er i samsvar med Legemiddelverkets retningslinjer. I modellens hovedanalyse benyttes en tidshorizont på 20 år. Legemiddelverket har i tidligere metodevurderinger vurdert tidshorizont på 10 og 15 år og mener at det er relevant også i denne metodevurderingen. Etter 15 år i modellen er 3,81% av pasientene i IRd-armen og 2,7% av pasientene i Rd-armen fortsatt i live, men ingen er lenger i PFS. Det er 15 års tidshorizont som er lagt til grunn i Legemiddelverkets hovedanalyse.

#### 4.1.2 Kostnader (input data)

Ressursbruk er basert på en kombinasjon av Tourmaline-MM1 kliniske data, publisert litteratur og tilbakemelding fra kliniske eksperter.

### Legemiddelrelaterte kostnader

Legemiddelkostnadene (maks AUP eksl mva) er hentet fra Legemiddelverkets nettsider som vist i tabellen under. Det er i tillegg inkludert kostnader for behandling i post-progresjonsstadiet på 339 NOK per pasient ukentlig uavhengig av behandlingsarm. I tillegg modelleres det en engangskostnad for etterfølgende behandling for 24 % av pasientene på NOK 601,4.

Tabell 8 Legemiddelkostnader

Legemiddel	Admin	dager	NOK per pakning	Enhet per pakning	Dose/enhet (mg)	Behandlings-dose	Enheter per syklus	Legemiddel-kostnad/syklus eks. mva
Iksazomib+lenalidomid+deksametason								
Lenalidomid 25 mg	Oral	1-21	47 183,52	21	25	25	21	47 183,52
Deksametason 40 mg	Oral	1, 8, 15, 22	1 178,16	100	4	40	40	471,26
Iksazomib 4 mg	Oral	1, 8, 15	74 662,52	3	4	4	3	74 662,52
							totalt	122 317,30
Lenalidomid+ deksametason								
Lenalidomid 25 mg	Oral	1-21	47 183,52	21	25	25	21	47 183,52

Deksametason 40 mg	Oral	1, 8, 15, 22	1 178,16	100	4	40	40	471,26
							totalt	47 654,78

### Behandlingskostnader

I modellen er enhetskostnadene i hovedsak hentet fra norske kilder: HELFO (11, 12), Innsatsstyrt finansiering (13) og fra litteraturen (14).

Kostnad ved oppstart av behandling er basert på estimerer på ressurbruk fra kliniske eksperter og offentlige enhetspriser og utgjør totalt NOK 6 659 uavhengig av behandlingsarm.

Kostnader knyttet til sykehusinnleggelser er også inkludert. Sannsynligheten for sykehusinnleggelse per syklus er basert på Tourmaline-MM1 og utgjør uønskede hendelser som ikke er relatert direkte til legemiddelet. Sykehusinnleggelsene er inndelt i fire kategorier: Akutt-, Intensiv- (ICU), palliativ- og hospiceinnleggelse. Sannsynligheten for innleggelse er knyttet til progresjonsstatus og er uavhengig av behandlingsarm.

### Bivirkningskostnader

Kostnader for grad 3 og 4 behandlingsrelatert bivirkninger er inkludert i modellen for pasienter som står på behandling, og er antatt å opphøre så snart behandling avsluttes.

### Indirekte kostnader

Det er ikke inkludert indirekte kostnader i analysen. Eksklusjon av indirekte kostnader er i tråd med St. Meld 34 (2015-2016) (15).

### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener legemiddelkostnadene er relevante.

Kostnader til monitorering og bivirkninger er basert på relevante takster og DRG-koder, og Legemiddelverket aksepterer disse.

*Legemiddelverket godtar kostnadene som er benyttet.*

## 4.2 RESULTATER

### 4.2.1 Firmaets hovedanalyse

Under presenteres firmaets hovedanalyse beregnet med maksimal AUP eks mva for iksazomib. Hovedanalysen er basert på et gjennomsnitt av kurvene som estimerer behandlingsvarighet: DoT og ToT. Dette påvirker kun kostnadene.



Tabell 9: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår.

	Iksazomib + lenalidomid + deksametason	Lenalidomid + deksametason	Differanse
Totale kostnader	2 562 642,5	883 512	1 679 130
Totale QALYs	3,1057	2,8863	0,2193
Totale leveår	4,685	4,383	0,302
Merkostnad per vunnet QALY			7 656 774
Merkostnad per vunnet leveår			5 560 035

Med bruk av ToT-kurven for behandlingsvarighet, blir de totale kostnadene for IRd 3 276 035 NOK, noe som resulterer i en IKER på over 9 millioner NOK. Med DoT-kurven er de totale kostnadene for IRd på 1 849 250 NOK, noe som resulterer i en IKER på omtrent 4,4 millioner NOK.

#### 4.2.2 Legemiddelverkets analyse

Forutsetningene i Legemiddelverkets analyse er som i Takedas analyse, bortsett fra følgende:

- Behandlingsvarighet basert på ToT-kurven
- Tidshorisont 15 år

Dette resulterer i en noe høyere IKER på ca 9,7 millioner NOK. Det er i hovedsak valget om å estimere kostnadene basert på mest relevant estimat for behandlingens lengde fra studien som gjør denne forskjellen.

	Iksazomib + lenalidomid + deksametason	Lenalidomid + deksametason	Differanse
Totale kostnader	3 273 678	1 257 415	2 016 263
Totale QALYs	3,0722	2,8638	0,208
Totale leveår	4,633	4,348	0,285
Merkostnad per vunnet QALY			9 676 230
Merkostnad per vunnet leveår			7 074 607

Legemiddelverket har undersøkt betydningen av valg av tidshorisont og stoppregel for behandling

- 20 års tidshorisont reduserer IKER til ca 9,2 millioner NOK
- En antagelse om stoppregel ble benyttet i tidligere metodevurderinger for karfilzomib og elotuzumab. Ved stoppregel for behandling i begge armer etter 18 behandlingssykluser reduseres IKER til 4,9 millioner NOK.

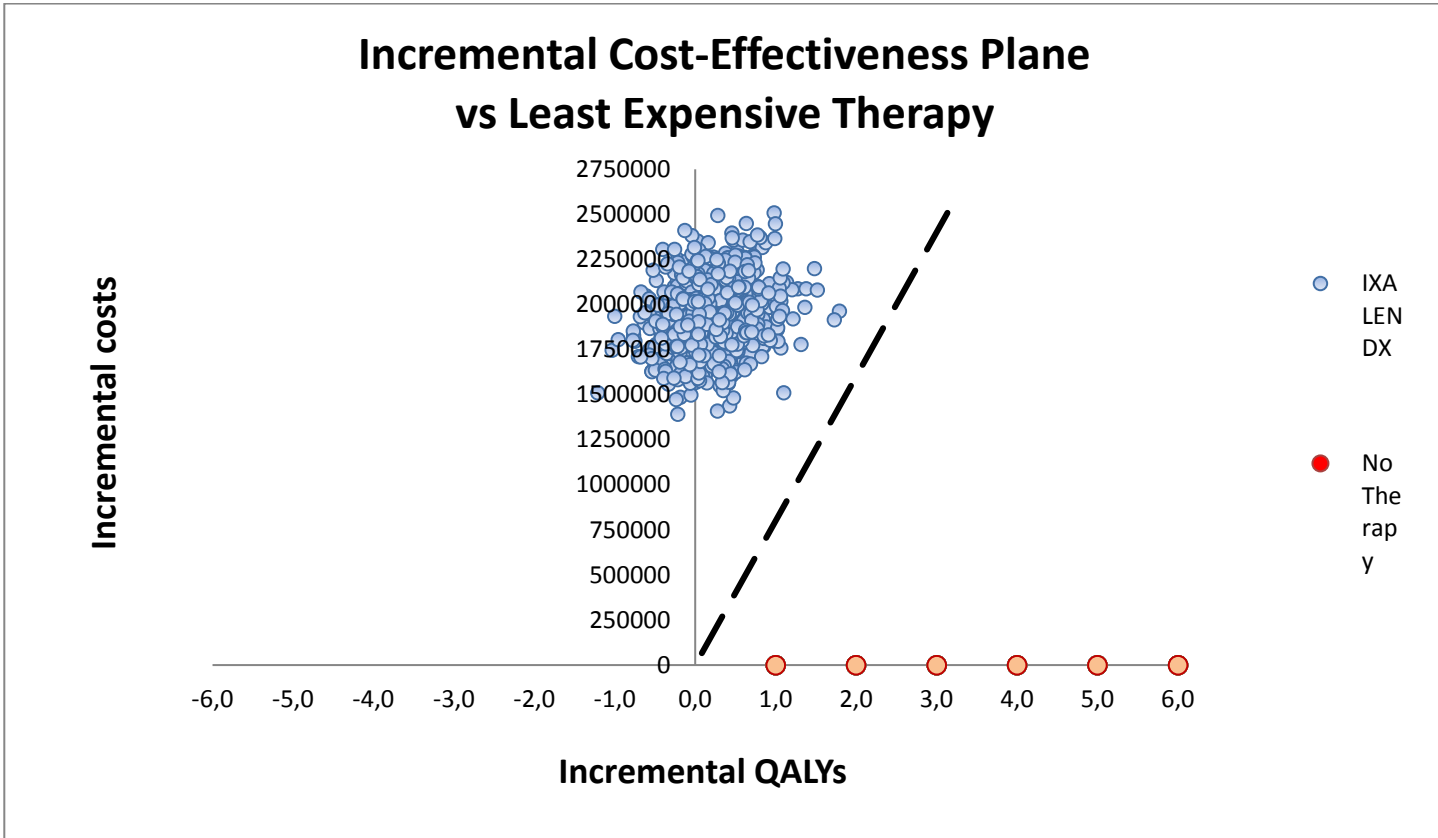
### 4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Takeda har utført en rekke subgruppeanalyser både enkeltvis som predefinert i studien og i sammenslåtte subgrupper. Legemiddelverket har valgt å vise eksplorative scenarioanalyser for to av subgruppene som var definert ved randomisering; ruppen som har mottatt 2 eller flere tidligere behandlinger og gruppen med høy cytogenetisk risiko. Beregnet IKER for disse subgruppene er på henholdsvis ca 2,7 millioner NOK og 1,6 millioner NOK.

Resultatene for disse subgruppene er beheftet med svært høy usikkerhet:

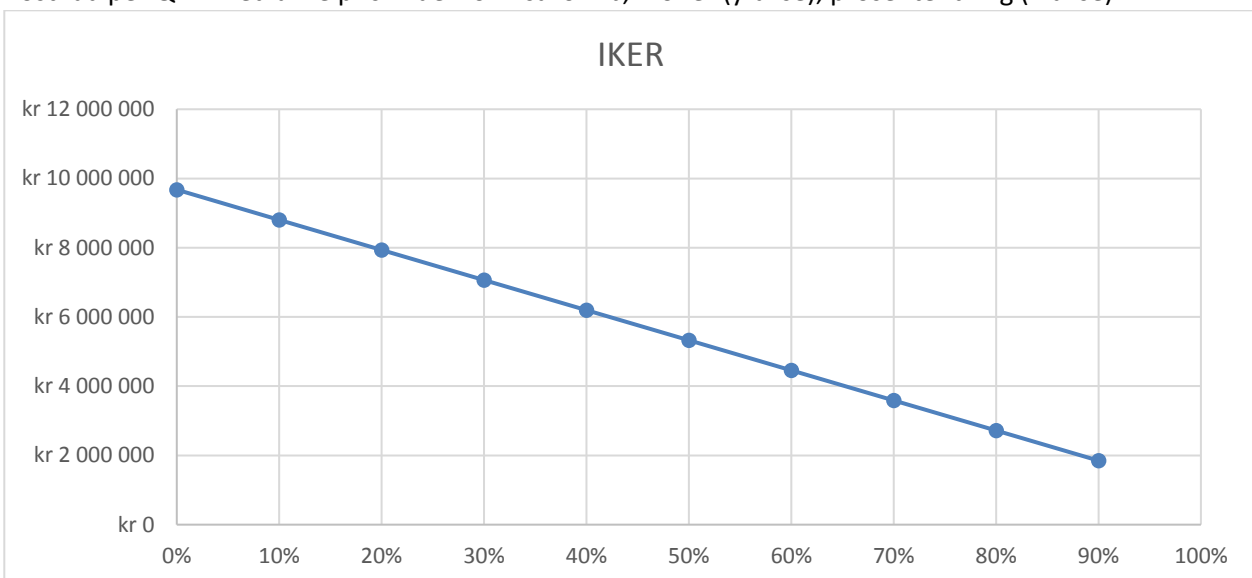
- Det er høy usikkerhet i grunnlagsdatene for OS og PFS i subgruppene (kap 3.1) og disse ekstrapoleres i tillegg utover en tidshorison på 15 år i den helseøkonomiske analysen.
- Det er også inkonsistens i kilder for inputdata i disse analysene da det kun er PFS- og OS-data som er hentet fra subgruppene mens andre datainput, f.eks er livskvalitetsverdier og oppfølgingskostnader er basert på totalpopulasjonen.
- Hvorvidt subgruppene kan avgrenses i klinisk praksis er også usikkert:
  - Cytogenetiske forandringer ved myelomatose er vanlig. Cytogenetikk kan ikke brukes diagnostisk, men har prognostisk betydning (5). Klinikere kommenterer at cutoff-verdier for å definere cytogenetisk risiko varierer en del mellom ulike studier, og standard kliniske cutoff- verdier er foreløpig ikke etablert i klinisk praksis.
  - En begrensning til behandlingslinje, dvs. til 3.linje eller senere, er sannsynligvis vanskelig å etterleve og mindre relevant i klinisk praksis bl.a. fordi det er stor heterogenitet i behandlingregimene som gis.

Takeda har utført probabilistisk sensitivitetsanalyse på analysen basert på ToT-kurven, og en betalingsvillighet på 800 000 som vist i figuren under. Figuren viser hvor sannsynlig det er at trippelkombinasjonen er kostnadseffektiv. Ettersom skyen fordeler seg jevnt på begge sider av y-aksen og langt over av Takeda angitt terskel for betalingsvillighet, er det svært lav sannsynlighet for at trippelkombinasjonen med iksazomib er kostnadseffektiv behandling. Analysen viser at det er 40 % sannsynlighet for at Rd alene er et bedre og billigere alternativ enn IRd. En *cost-effectiveness acceptability curve* er også levert som viser en marginal sannsynlighet for at iksazomib er et kostnadseffektivt behandlingalternativ. Dette resultatet er ikke kun grunnet svært høy legemiddelpris på iksazomib, men skyldes også en marginal mereffekt.



Figur 5 Probabilistisk sensitivitetsanalyse basert på Takeda sitt base-case

Kostnad per QALY ved ulike prisnivåer for iksazomib, kroner (y-akse), prosentendring (x-akse)



Figur 6: IKER ved forskjellige nivåer ift. legemiddelpris fra base case.

### **4.3 LEGEMIDDELVERKET'S KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET**

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

I hovedanalysen er merkostnad for iksazomib i kombinasjon med lenalidomid og deksametason sammenlignet med lenalidomid og deksametason alene med dagens legemiddelpriser (maks AUP):

9,7 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

7 millioner NOK per vunnet leveår

Basert på disse resultatene mener Legemiddelverket at iksazomib i kombinasjon med lenalidomid og deksametason ikke er en kostnadseffektiv behandling sammenlignet med lenalidomid og deksametason for pasienter med myelomatose som har mottatt minst én tidligere behandling.

## 5 BUDSJETTKONSEKVENSER

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

- A) Metoden blir anbefalt for bruk
- B) Metoden blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom de to scenariene

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

Takeda har utført budsjettberegning kun for en subgruppe. Legemiddelverket har gjort en enkel budsjettanalyse basert på tidligere anslag om aktuelle pasienter i tidligere metodevurderinger for samme indikasjon (Kyprolis og Empliciti). Sammenlignet med disse legemidlene har Ninlaro en fordel med å være administrert oralt. Dette kan innebære at en noe høyere andel pasienter er aktuell for behandling med Ninlaro, men dette er usikkert med tanke på den begrensede mereffekten som er vist.

Det forventes at mange av pasientene vil få de fleste tilgjengelige medikamentene for sykdommen i løpet av det totale behandlingsløpet. Dette betyr at alle pasienter i live fra og med 2. behandlingsslinje er potensielle mottakere av trippelbehandlingen med Ninlaro. Basert på tidligere vurderinger legger Legemiddelverket til grunn at maksimalt 175 pasienter vil bli behandlet med trippelkombinasjon hvert år (6). I beregningene forutsettes det at det ikke er andre trippelkombinasjoner tilgjengelig. På denne måten er budsjettberegningene sammenlignelige for Ninlaro, Kyprolis og Empliciti.

### 5.2 BUDSJETTVIRKNING

For beregningen av årlige budsjettkonsekvenser tas utgangspunkt i 13 behandlingssykluser à 28 dager per år ganget med apotekenes maksimale utsalgspris inkl. mva (maks AUP) og behandling av 175 pasienter. Forskjellen i budsjett er behandling med Ninlaro (maks AUP kr 93 334, per pakkning 4 mg) sammen med Revlimid fratrukket behandling med Revlimid alene (maks AUP kr 62 302, per pakkning 25 mg).

	År 2018	År 2019	År 2020	År 2021	År 2022
Ninlaro+Revlimid	355 000 000	355 000 000	355 000 000	355 000 000	355 000 000
Revlimid	142 000 000	142 000 000	142 000 000	142 000 000	142 000 000
<b>Differanse</b>	<b>Kr 213 000 000</b>	<b>Kr 213 000 000</b>	<b>Kr 213 000 000</b>	<b>Kr 213 000 000</b>	<b>Kr 213 000 000</b>

Budsjettberegningen som presenteres er svært forenklet. Især er behandlingsslengde en usikker faktor, som var 69 uker i gjennomsnitt i modellen. Samtidig er Ninlaros andel av markedet en usikker faktor. Det er i tillegg mulig at dagens finansieringssituasjon endrer seg, hvilket kan påvirke både relevant komparator og det samlede kostnadsbildet.

Legemiddelverket mener det er usikkerheter som kan endre budsjettkonsekvensen:

- Legemiddelverket mener at et potensielt høyere antall pasienter vil gi høyere budsjettvirkninger. Hvis flere ønsker oral trippelkombinasjon enn infusjon og hvis behandlingslinje er mindre styrede så kan det føre flere pasienter.
- Revlimid er et kostbart legemiddel og finansieringsansvaret ble overført fra folketrygden til de regionale helseforetakene 1. mai 2017. Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS) kan gjennom anbudsprosesser eller rabattavtaler få lavere pris på Revlimid. Gitt den lille forskjellen i behandlingsslengde mellom de to armene (8), vil ikke det påvirke merkostnaden i særlig grad slik som i de tidligere lignende metodevurderingene (6, 7).
- Beskjeden mereffekt kan redusere bruk av Ninlaro i klinisk praksis.

Basert på Legemiddelverkets vurdering og antagelsene over vil behandling av aktuelle pasienter med Ninlaro i kombinasjon med lenalidomid og deksametason ha en total årlig budsjettkonsekvens for de regionale helseforetakene på omtrent 200 millioner NOK i det femte budsjettåret.

## 6 DISKUSJON OG KONKLUSJON

---

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

Iksazomib har fått innvilget markedsføringstillatelse for det aktuelle bruksområdet og kravet om en dokumentert klinisk relevant effekt ansees som oppfylt. Det var usikkerhet i den europeiske godkjenningsprosessen om hvorvidt kravet til klinisk relevant effekt var oppfylt. Legemidlet fikk imidlertid godkjenning etter en revurdering hos EMA hvor resultatene fra primæranalysen av PFS ble vektlagt. Iksazomib har fått betinget markedsføringstillatelse, noe som innebærer at ytterligere studiedata må leveres inn, blant annet oppfølgingsdata for OS.

Ifølge retningslinjer og klinikere er det varierende praksis mht behandlingsvarighet ved myelomatose. I noen tilfeller kan pasientene behandles til stabil platåfase og ikke frem til progresjon, men klinikere fremhever at behandling til platåfase ikke lenger er noe som er utbredt i klinisk praksis, spesielt ikke ved tilbakefall. Hvordan effekten i armen med trippelkombinasjonen eller armen med kun lenalidomid og deksametason vil endres ved kortere behandlingstid, eksempelvis fordi pasientene behandles til platåfase i stedet for til progresjon, er ikke kjent. Behandlingsvarigheten for både IRd og Rd armene i analysen bør baseres på faktisk tid på behandling i studien dvs «Time on Treatment» som tilsvarer behandling til progresjon/toksistet.

Sammenlignet med tidligere metodevurderinger av trippelkombinasjoner til behandling av myelomatose, har behandling med iksazomib en vesentlig høyere IKER enn de andre legemidlene grunnet både høyere pris og en mer begrenset mereffekt.

Iksazomib i kombinasjon med lenalidomid og deksametason er ikke en kostnadseffektiv behandling sammenlignet med lenalidomid og deksametason til pasienter med myelomatose som har mottatt minst én tidligere behandling.

Statens legemiddelverk, 18-07-2017

Elisabeth Bryn (e.f.)  
enhetsleder

Søren Toksvig Klitkou

Hilde Røshol

Christina Sivertsen

Morten Søndena

## REFERANSER

---

1. Norsk Helseinformatikk. Myelomatose 2017 [Available from: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/blod/tilstander-og-sykdommer/beinmargssykdom/myelomatose/>].
2. Oncolex. Myelomatose 2017 [Available from: <http://oncolex.no/Myelomatose>].
3. Kreftregisteret. Cancer in Norway 2015. Cancer incidence, mortality, survival, and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway; 2016.
4. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Ninlaro. 2016.
5. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer. Oslo: Helsedirektoratet; 2016.
6. Statens legemiddelverk. Oslo: Statens legemiddelverk. 2016.
7. Statens legemiddelverk. Empliciti (elotuzumab) til behandling av myelomatose i kombinasjon med lenalidomid og deksametason. Oslo: Statens legemiddelverk; 2016.
8. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016;374(17):1621-34.
9. Hou J, Jin J, Xu Y, Wu D, Ke X, Daobin Z, et al. Ixazomib plus lenalidomide-dexamethasone (IRd) vs placebo-Rd in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): China continuation of TOURMALINE-MM1. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(15\_suppl):8036-.
10. European Medicines Agency. Assessment report - NINLARO. London: Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); 2016.
11. FOR-2016-12-20-1773. Forskrift om stønad til dekning av utgifter til undersøkelse og behandling i private medisinske laboratorie- og røntgenvirksomheter. Helse- og omsorgsdepartementet; 2017.
12. Den Norske Legeforening. Normaltariffen. 2016.
13. Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering 2017 Oslo: Helsedirektoratet; 2016.
14. Moller J, Nicklasson L, Murthy A. Cost-effectiveness of novel relapsed-refractory multiple myeloma therapies in Norway: lenalidomide plus dexamethasone vs bortezomib. *Journal of medical economics*. 2011;14(6):690-7.
15. Beyersmann J, Allignol A, Schumacher M. Competing risks and multistate models with R: Springer; 2011.



## APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

---

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

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. Forventet gjenværende levetid er målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) for den aktuelle gjennomsnittspopulasjonen.

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

*Tabell 3: Beregninger av alvorlighetsgrad*

Alder	65 – 71
Forventet gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdom (udiskontert)	15,4–11,5
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	3,2
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	8,2 – 12,1
Mistet som følge av sykdom i % (relativt prognosetap)	79 % – 71 %

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 8 - 12 QALY.

Beregningene av prognose for de aktuelle pasientene med dagens behandling er basert på den helseøkonomiske modellen innsendt av Takeda. Tallene er usikre og må tolkes forsiktig.

## 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.

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

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

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

**Kostnadseffektivitet** – en intervensjon vurderes gjerne som kostnadseffektiv (sammenlignet med komparator) dersom IKER 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 sammenligne 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 sensitivetsanalyse (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 *sensitivetsanalyse* 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 sensitivetsanalyse (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 sensitivetsanalyse 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 IKER 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 KOMMENTARER FRA PRODUSENT

---

### **Kommentar fra Takeda til Legemiddelverkets metodevurdering av Ninlaro (ikszomib).**

Det er stor grad av sammenfall mellom Legemiddelverkets og Takedas tilnærming til å modellere kostnadseffektivitet for Ninlaro i behandling av residiv eller refraktær myelomatose. Det er imidlertid ulike syn på noen av nøkkelforutsetningene i analysen som vi kommenterer nedenfor.

#### **1. Tidshorisont**

Takeda legger i sin analyse til grunn en tidshorisont på 20 år, mens legemiddelverket anslår den riktige tidshorisonten til 15 år. Takeda mener 20 års tidshorisont er det mest korrekte ettersom en vesentlig andel pasienter (6,7 %) fortsatt vil være i live 20 år etter diagnose. Dette er vist i en stor amerikansk studie om overlevelse hos myelomatosepasienter, jf. tabell 18.9 i referansen<sup>6</sup>.

#### **2. Beregning av kostnadseffektivitet ITT populasjonen vs. sub populasjoner**

Statens legemiddelverk har i sin hovedanalyse av Ninlaro hovedsakelig sett på kostnadseffektiviteten i ITT populasjonen fra TOURMALINE-MMI studien. Takeda skriver imidlertid selv i sin STA at man ikke anser Ninlaro som kostnadseffektiv i ITT populasjonen, og har derfor modellert kostnadseffektiviteten i sub populasjonene av pasienter fra denne studien. De mest relevante er (1) pasienter med forhøyet cytogenetisk risiko og (2) pasienter som har mottatt to eller flere tidligere behandlinger. Dette ble presentert på møte med Legemiddelverket 16. mars 2016.

Legemiddelverkets begrunnelse for ikke å gå nærmere inn på disse sub populasjonene er omtalt bl.a. på side 36-37 i rapporten. Takeda anser på sin side at innsendt dokumentasjon bør anses som tilstrekkelig for at disse sub populasjonene kan evalueres med henblikk på kostnadseffektivitet og hensiktsmessig avgrensning av følgende grunner:

#### ***Statistisk usikkerhet i sub populasjoner***

Pasienter med 1 vs. 2 eller 3 tidligere behandlinger var stratifisert ved randomisering. I tillegg var PFS og OS pre-spesifisert som endepunkt for pasienter med høy cytogenetisk risiko. Som Legemiddelverket skriver, viser resultatene en klar trend mot at den medisinske gevinsten synes vesentlig større for disse populasjonene enn for ITT populasjonen. Forskjellene i begge populasjoner er vist å være statistisk signifikante for både PFS<sup>7</sup> og OS<sup>8</sup>. TOURMALINE-MMI studien var imidlertid ikke designet med tilstrekkelig styrke i disse sub populasjonene. Lignende trender som i TOURMALINE-MMI er også vist i studier som ASPIRE, CASTOR og POLLUX.

Det vil alltid være større usikkerhet når pasientpopulasjonene er små, samtidig må en sikre at også disse pasientgruppene får et forsvarlig behandlingstilbud til tross for noe større usikkerhet enn for større populasjoner – noe som i betydelig grad er gjennomført i norsk helsevesen.

---

<sup>6</sup> SEER Cancer Statistics Review 1975-2014, National Cancer Institute

([https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2014/browse\\_csr.php?sectionSEL=18&pageSEL=sect\\_18\\_table.09.html](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/browse_csr.php?sectionSEL=18&pageSEL=sect_18_table.09.html))

<sup>7</sup> Interim analyse ved 15 måneder

<sup>8</sup> Interim analyse ved 23 måneder

**Inkonsistens i kilder for inputdata for sub populasjoner:** Takeda har i sin analyse benyttet de mest konservative utility data som er tilgjengelig. Det er også mulig å gjøre følsomhetsanalyser i modellen basert på andre utility-verdier og brukerdefinerte verdier. Når det gjelder kostnader kan Takeda ikke se at det skal være vesentlige forskjeller i oppfølgingskostnader mellom pasienter med og uten høy cytogenetisk risiko eller behandlingslinjer, da disse kostnadene uansett vil følge DRG, offentlige takstsystemer etc. uavhengig av linje. I tillegg vil disse kostnadene være like i de to behandlingsarmene og dermed ha liten innvirkning på resultatet (IKER).

**Cytogenetisk risiko: anvendbarhet som diagnostisk kriterium og cut-off grenser.** Legemiddelverket siterer norske behandlingsretningslinjer hvor det heter at målinger av høy cytogenetisk risiko ikke kan brukes diagnostisk, men ha prognostisk betydning. I neste avsnitt i de samme retningslinjene anbefales det imidlertid, i tråd med retningslinjer fra IMWG, å behandle høyrisiko pasienter med proteasomhemmer (bortezomib), eventuelt skifte ved første tilbakefall. Takeda mener derfor en slik anbefaling kan være et anvendbart kriterium også for bruk av Ninlaro.

Det er vist at Ninlaro har god effekt uansett hvilket cut-off point som velges for cytogenetisk risiko. I TOURMALINE-MM I studien ble verdier på 3%-5% brukt, men eksplorative undersøkelser med cut-off verdier på hhv. 20% og 60% viser samme positive trend<sup>9</sup>.

**Vanskelig å avgrense behandlingslinje 3.** Det er korrekt at det er stor heterogenitet i behandling i tredje linje av myelomatose. Dette er imidlertid et kriterium som er enkelt å stille krav om, eller etablere rutiner og faglige retningslinjer for å sikre etterlevelse som for andre legemidler i både i primærhelsetjenesten og spesialisthelsetjenesten, f.eks. gjennom dokumentasjon i journal.

#### **Kostnadseffektivitet i relevante sub populasjoner**

Det er velkjent at legemidler kan ha ulik nytte og kostnadseffektivitet i ulike sub populasjoner av pasienter med samme grunnsykdom. Det er derfor relativt vanlig, både for helseforetaksfinansierte og folketrygdfinansierte legemidler, å begrense offentlig finansiering til pasienter med størst udekket behov og hvor effekten er størst – slik tilfellet er for de to nevnte gruppene.

Tabellen nedenfor viser kostnadseffektiviteten for de to sub populasjonene slik Legemiddelverket selv har beregnet dem for Ninlaro, og med de forutsetninger Legemiddelverket tidligere har brukt for å vurdere legemidlene karfilzomib og elotuzumab (maks 18 sykler med behandling). Tabellen viser også 20 års tidshorisont. Siden Legemiddelverket ikke aksepterer Takedas eget base case (ToT/DoT) mener Takeda at det samme modellerings scenariet som ble brukt for de andre legemidlene bør være Legemiddelverkets hovedscenario for Ninlaro.

Sub populasjon Modell innstilling	IKER @ Maks AUP eks.mva NOK/QALY			
	Minst to tidligere behandlinger		Høy cytogenetisk risiko	
Tidshorisont	15 år	20 år	15 år	20 år
ToT	2 729 689	2 655 939	1 609 514	1 457 456
ToT, maks 18 sykler behandling	1 243 587	1 211 054	815 893	741 946

<sup>9</sup> Avet-Loiseau H, et al. EHA 2016 abstract P269

**Budsjettkonsekvenser**

Budsjettkonsekvensene ved å innføre Ninlaro til bruk i behandling av pasienter med høy cytogenetisk risiko er beregnet av Takeda til 26 millioner NOK og vil være noe høyere dersom tilbudet også innføres som behandling i tredje linje. Ingen av disse anslagene inkluderer eventuelle prisforhandlinger, noe som kan redusere budsjettkonsekvensene betraktelig. Legemiddelverkets anslag på 200 millioner og 175 behandlede pasienter omfatter all triplett-behandling av residiverende eller refraktær myelomatose i andre linje og senere. Dette anslaget virker derfor ikke realistisk.

**Oppsummering**

Takeda mener at Legemiddelverket har lagt seg på en for konservativ linje ved å avvise innsendte analyser på to viktige sub populasjoner, og at dette spørsmålet kan synes bedømt strengere enn ved andre og tidligere beslutninger om offentlig finansiering av legemidler for små pasientpopulasjoner.

Takeda anmoder derfor Legemiddelverket og fagdirektørene om å gjøre en ny vurdering av om sub populasjonene kan benyttes. I de ovennevnte beregningene av Kostnad per QALY ligger IKER fortsatt over det som normalt anses som kostnadseffektiv behandling. Beregningene er imidlertid basert på listepriser (maks AUP eks mva). Under forutsetning av at SLV/Helseforetakene allikevel kommer til at ovennevnte sub populasjoner kan aksepteres, ønsker Takeda å inngå prisforhandlinger slik at kostnad per QALY kan komme innenfor et nivå som normalt aksepteres som kostnadseffektivt.