

Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2019_078: Daratumumab,
bortezomib, talidomid og deksametason
til voksne pasienter med nydiagnostisert
myelomatose som er aktuelle for
autolog stamcelletransplantasjon

Vurdering av innsendt dokumentasjon

09-02-2021

FORORD

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 med hensyn på effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Folkehelseinstituttet, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til systemet kalt «Nye Metoder». 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. Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis.

I enkelte saker er det bestilt en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet og kostnader. Rapporten fra Statens legemiddelverk vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp RHF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, innhente tilleggsopplysninger hos MT-innehaver og gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer ikke den nytte- risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelses prosedyren. 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. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport gjør beslutningstaker (Beslutningsforum) en totalvurdering, der skjønnsmessige vurderinger inngår, særlig knyttet til usikkerhet og budsjettkonsekvenser.

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

OPPSUMMERING

Formål

Forenklet metodevurdering av legemiddelet Darzalex (daratumumab). Legemiddelverket har oppsummert effekt, sikkerhet og ressursbruk ved bruk av Darzalex i henhold til bestilling: ID2019_078: Daratumumab, bortezomib, talidomid og deksametason (DVTd) til voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som er aktuelle for autolog stamcelletransplantasjon og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Janssen-Cilag AS.

Bakgrunn

Denne forenklete metodevurderingen omhandler kombinasjonsbehandling med DVTd til induksjons- og konsolideringsbehandling av pasienter med nydiagnostisert myelomatose som er aktuelle for autolog stamcelletransplantasjon (høydosebehandling med stamcellestøtte, heretter kalt HMAS). Den generelle kliniske effekten ved behandling med DVTd til denne pasientgruppen er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse (MT). Hovedstudien som ble vurdert ved utstedelse av MT var CASSIOPEIA-studien. I studien ble pasientene randomisert mellom DVTd og VTd. Pasienter med partiell respons eller bedre etter HMAS ble deretter re-randomisert til vedlikeholdsbehandling med daratumumab eller observasjon. Metodevurderingen gjøres forenklet basert på følgende forhold: I klinisk praksis ønsker man på grunn av den ugunstige bivirkningsprofilen til regimet som inkluderer talidomid, i liten grad å benytte denne, men heller andregenerasjonsanalogen lenalidomid. Det vil i klinisk praksis måtte gjøres en vurdering på om den ekstra effekten ved å legge til daratumumab er verdt den ekstra toksisiteten av talidomid basert på alder og pasientenes komorbiditet. I dag er det i langt de fleste tilfeller lenalidomid i kombinasjon med bortezomib og deksametason (VRd) som gis i klinisk praksis. Det kunne være relevant å undersøke den relative effektforskjellen mellom DVTd og VRd, men dette sammenlikningsgrunnlaget har ikke markedsført indikasjon for den aktuelle populasjonen. Kombinasjonen VRd er heller ikke tidligere metodevurdert for denne bruken. Store ulikheter i studiedesign gjør det vanskelig å etablere troverdig relativ effekt basert på indirekte sammenlikning av DVTd mot VRd, som er nødvendig for å kunne gjøre en kostnad-per QALY analyse. Oppsummert mangler det da grunnlag for å gjøre en relevant kostnad-per-QALY analyse i forhold til norsk klinisk praksis, og i Bestillerforum 26. oktober 2020 ble bestillingen etter forslag fra Legemiddelverket, endret til en forenklet analyse som beskrevet over.

Om sykdom/tilstand

Myelomatose er en heterogen sykdom med svært ulike forløp, pasientene kan ha alt fra tidlig refraktær og aggressiv sykdom, til et tilnærmet sykdomsfritt forløp uten progresjon i mange år etter første behandling. Overlevelsen har økt de siste årene på grunn av tilgang til bedre behandling. De fleste pasientene som får HMAS lever mer enn 5 år og mange lever mer enn 10 år. Opptil 10 behandlinglinjer for myelomatose er ikke uvanlig.

Pasientgrunnlag

I 2018 ble det diagnostisert 455 nye pasienter med myelomatose, og om lag halvparten av nydiagnostiserte pasienter vil være aktuelle for HMAS. Klinikere har gitt innspill på at pasientantallet nå ligger på mellom 150 og 225 pasienter per år og at det kanskje er økende. Legemiddelverket antar derfor

at om lag 200 pasienter vil være aktuelle for induksjonsbehandling og HMAS per år. Av disse er det usikkert hvor mange pasienter man ønsker å behandle med DVTd eller VRd, og det vil være en vurdering basert på pasientenes alder og komorbiditet.

Behandling av nydiagnostisert myelomatose i norsk klinisk praksis

Myelomatose behandles i all hovedsak medikamentelt, og det benyttes flere hovedgrupper av legemidler. Norske behandlingsretningslinjer og klinikere anbefaler kombinasjon av bortezomib, lenalidomid og deksametason (VRd) til nydiagnostiserte pasienter som er aktuelle for HMAS. Denne komparatoren er ikke tidligere metodevurdert. Kombinasjonsbehandlingen VRd har heller ikke markedsført indikasjon for denne pasientgruppen som det er planlagt at skal motta HMAS.

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering, og ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad. I metodevurderingen av lenalidomid (Rd) som vedlikeholdsbehandling etter HMAS, har Legemiddelverket beregnet et absolutt prognosetap på ca. 14 QALYs.

Effektdokumentasjon

Den åpne fase III RCT studien CASSIOPEIA sammenliknet induksjon- og konsolideringsbehandling med DVTd mot VTd. I studien ble pasientene randomisert til å motta DVTd eller VTd som induksjonsbehandling før HMAS og med samme behandling som konsolidering etter HMAS. Pasienter med partiell respons eller bedre etter HMAS ble deretter re-randomisert til vedlikeholdsbehandling med daratumumab eller observasjon. Resultatene viste at det var signifikant økt andel pasienter med stringent komplett respons og signifikant forlenget progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse i DVTd armen sammenliknet med VTd-armen. Det var statistisk signifikant forbedring i favør DVTd for kognitiv funksjon, emosjonell funksjon og reduksjon i smertesymptomer fra baseline til 100 dager etter HMAS.

Det er gjort indirekte sammenlikninger mellom DVTd og VRd, DVTd og VCd, samt VTd vs. VRd og VCd. Betydelige ulikheter i studiedesign mellom de studiene som inngikk i de indirekte sammenlikningene gjør at det ikke kan etableres troverdig relativ effekt mot hverken VRd eller VCd.

Kostnadseffektivitet

Kostnadseffektivitet er ikke belyst i analysen. Legemiddelverket mener at kombinasjonsbehandling hvor talidomid inngår er lite relevant for norsk klinisk praksis som belyst over, og relevant komparator er ikke tidligere metodevurdert. Legemiddelverket belyser derfor effekt, sikkerhet og kostnader ved de ulike behandlingkombinasjonene i denne metodevurderingen.

Budsjettkonsekvenser

Totalkostnader per fullførte behandlingsforløp per pasient (uten vedlikeholdsbehandling) er svært høy for DVTd sammenliknet med andre behandlingsalternativer. DVTd gir en kostnadsøkning på om lag 850 000 NOK () per pasient i forhold til VRd.

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningene per år fra år 5 ved å ta i bruk DVTd som induksjonsbehandling og konsoliderende behandling ved behandling av nydiagnostiserte myelomatosepasienter som er aktuelle for HMAS vil henholdsvis være 34 millioner NOK basert på maks AUP og om lag [REDACTED] NOK basert på LIS AUP inkl. mva. per år for induksjons- og konsolideringsbehandling. I budsjettanalysen er det antatt at DVTd delvis erstatter VRd. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverkets vurdering

Effekten av DVTd sammenliknet mot VTd er dokumentert og gav signifikant økt andel pasienter med stringent komplett respons samt viste forlenget progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse. Studiedesign med re-randomisering til vedlikeholdsbehandling eller observasjon gir imidlertid stor usikkerhet i forløpsdataendepunktene PFS og OS som blir målt fortløpende uten å ta hensyn til re-randomiseringen. PFS og OS data var fortsatt umodne ved siste datakutt. Både PFS og OS endret seg i favør VTd armen fra første til p.t. siste datakutt.

VTd er ikke den behandlingen som vil fortrenses dersom DVTd innføres, fordi norske pasienter i dag i all hovedsak mottar VRd. Den relative effekten mot VRd kan ikke etableres fordi store ulikheter i studiedesign gjør en indirekte sammenlikning lite troverdig. Kostnadseffektiviteten til VRd som induksjonsbehandling er heller ikke etablert da denne behandlingen ikke har godkjent indikasjon, ikke er metodevurdert eller besluttet innført. Klinikerne har gitt innspill på at kombinasjonsbehandling med talidomid er mer toksisk enn kombinasjonsbehandling med lenalidomid. Det vil da i klinisk praksis gjøres en individuell vurdering mellom valg av DVTd og VRd basert på pasientenes alder og komorbiditet. Det er usikkert hvor mange pasienter som vil motta DVTd i forhold til VRd.

INNHALDSFORTEGNELSE

	FORORD.....	2
	OPPSUMMERING	3
	INNHALDSFORTEGNELSE	6
	LOGG	8
	ORDLISTE.....	9
	BAKGRUNN.....	10
1	1.1 PROBLEMSTILLING.....	10
	1.2 MYELOMATOSE	11
	1.3 PASIENTGRUNNLAG	11
	1.4 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	12
	1.5 KOMBINASJONSBEHANDLING AV NYDIAGNOSTISERT MYELOMATOSE HOS PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR HMAS.....	12
	1.5.1 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	12
	1.5.2 <i>Behandling med daratumumab i kombinasjon med bortezomib, talidomid og deksametason (DVTd)</i> ..	14
2	1.5.3 <i>Behandling med VRd, VCd og VTd</i>	16
	DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	19
	2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	19
	2.2 PRIMÆRSTUDIER.....	20
	2.2.1 <i>Resultater</i>	22
	2.2.2 <i>Legemiddelverkets vurdering</i>	25
	2.3 INDIREKTE SAMMENLIKNINGER.....	26
	2.3.1 <i>Indirekte sammenlikning av DVTd og VTd vs. VRd</i>	27
3	2.3.2 <i>Indirekte sammenlikning av DVTd og VTd vs. VCd</i>	30
4	2.3.3 <i>Legemiddelverkets vurdering</i>	31
5	2.4 STUDIER SOM PÅGÅR	35
	ØKONOMISK ANALYSE	36
	3.1 SAMMENLIKNING AV BEHANDLINGSKOSTNADER	36
	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	40
	OPPSUMMERING OG DISKUSJON	42

REFERANSER.....	44
APPENDIKS 1: BUDSJETTBEREGNINGER.....	46
<i>A.1.2 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling</i>	<i>46</i>
<i>A.1.3 Estimat av legemiddelkostnad per pasient.....</i>	<i>46</i>
5.1.1 <i>Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten</i>	<i>49</i>
VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	50

LOGG

Bestilling:	ID2019_078: Daratumumab, bortezomib, talidomid og deksametason til voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som er aktuelle for autolog stamcelletransplantasjon
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Janssen-Cilag AS
Preparat:	Darzalex
Virkestoff:	Daratumumab
Indikasjon:	i kombinasjon med bortezomib, talidomid og deksametason til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose, hvor autolog stamcelletransplantasjon er aktuelt
ATC-nr:	L01X C24

Prosess

Tidspunkt for MT for legemiddelet/indikasjonutvidelsen	20-02-2020
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	19-06-2019
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	03-07-2020
Klinikere kontaktet for første gang	28-09-2020
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	28-09-2020
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	
Rapport ferdigstilt:	09-02-2021
Saksbehandlingstid:	221 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos Legemiddelverket på 221 dager.
Saksutredere:	Kaspar Nieland Randi Krontveit Camilla Hjelm
Kliniske eksperter oppnevnt av RHF:	Øyvind Hjertner Anders E.A. Dahm Fredrik Schjesvold
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarehet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

ORDLISTE

APT	Absolutt prognosetap
ASCT	Autolog stamcelletransplantasjon
AUP	Apotekenes utsalgspris
CR	Komplett respons
DVRd	Daratumumab bortezomib, lenalidomid, deksametasjon
DVTd	Daratumumab, bortezomib, talidomid, deksametasjon
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC-QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire - Core Questionnaire
EQ-5D-5L	EuroQol 5-dimension Questionnaire
FLC	Monoclonal immunoglobulin free light chains
G-CSF	Granulocyt kolonistimulerende faktor
HMAS	Høydosebehandling med autolog stamcellestøtte
HR	Hasardratio
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
IPW	Inverse probability weighting
KI	Konfidensintervall
KM	Kaplan-Meier
MAIC	Matching adjusted indirect comparison
MGUS	Monoklonal gammopati av usikker betydning
MRD	Minimal residual disease
MVA	Merverdiavgift
ORR	Objektiv responsrate
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
QALY	Kvalitetsjustert leveår
sCR	Stringent komplett respons
TEAE	Treatment emergent adverse events
VCd	Bortezomib, syklofosamid, deksametasjon
VDoxD	Bortezomib, doxorubicin og deksametason
VGPR	Very good partial response
VRd	Bortezomib, lenalidomid, deksametasjon
VTd	Bortezomib, talidomid, deksametasjon
WHO	Verdens helseorganisasjon

BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

1 I denne forenklete metodevurderingen vurderes effekt, sikkerhet og ressursbruk for kombinasjonsbehandlingen daratumumab, bortezomib, talidomid og deksametason til voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som er aktuelle for autolog stamcelletransplantasjon (ASCT, høydosebehandling med autolog stamcellestøtte, heretter kalt HMAS). Behandlingen omfatter induksjon før HMAS og konsolidering etter. Indikasjonen er basert på data fra den randomiserte fase III studien CASSIOPEIA.

Bakgrunn for en forenklet metodevurdering

I norske behandlingsretningslinjer er det VRd som anbefales til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som er aktuelle for HMAS. Kombinasjonene VCd (bortezomib, syklofosamid, deksametason) og VTd (bortezomib, talidomid, deksametason) angis som alternativer (1). Til denne pasientgruppen er det ikke metodevurdert eller innført noen behandlingsregimer. Klinikere har gitt tilbakemelding på at det er VRd som i all hovedsak er i bruk til denne gruppen pasienter i dag. VTd er dermed ikke den behandlingene som vil foretrekkes hvis DVTd innføres. Hverken VRd eller VCd har godkjent indikasjon for behandling av denne pasientgruppen på nåværende tidspunkt.

Metodevurderingen ble forenklet basert på flere forhold. I klinisk praksis ønsker man på grunn av den ugunstige bivirkningsprofilen til regimet som inkluderer talidomid, i liten grad å benytte denne, men heller andregenerasjonsanalogen lenalidomid. Klinikere begrunner dette med at talidomid har flere bivirkninger og er ganske toksisk i kombinasjon med bortezomib, samt har vist dårligere effekt enn lenalidomid. Det vil i klinisk praksis måtte gjøres en vurdering på om den ekstra effekten ved å legge til daratumumab er verdt den ekstra toksisiteten av talidomid basert på alder og pasientenes komorbiditet. Det er også usikkert hvor mange pasienter som vil motta DVTd i forhold til VRd som i dag er den behandlingen som gis i klinisk praksis. Det kunne være relevant å undersøke den relative effektforskjellen mellom DVTd og VRd, men dette sammenlikningsgrunnlaget har ikke markedsført indikasjon for den aktuelle populasjonen. Legemiddelverket har videre gått gjennom tidligere refusjonsstatus og vurderinger gjort i Nye Metoder, og finner ikke at det tidligere i systemet er gjort vurderinger av eller innført behandlingsregimer til nydiagnostiserte pasienter (førstelinje) med myelomatose som er aktuelle for HMAS. Dette betyr at det ikke er kjent om den behandlingen som i dag brukes i størst grad, VRd, er kostnadseffektiv. Dette gjelder også kombinasjonen VCd og VTd, og disse er heller ikke relevante for norsk klinisk praksis. Det vil ikke være mulig å gjøre en meningsfull kvantitativ vurdering av kostnadseffektiviteten for DVTd mot hverken VTd, VRd eller VCd grunnet manglende metodevurdering av samtlige sammenlikningsalternativ. I tillegg er det forhold i dokumentasjonen for den relative effekten som medfører usikkerhet. Usikkerheten kommer blant annet fra vesentlige ulikheter i studiedesign i de indirekte sammenlikningene som gjør det vanskelig å etablere et valid relativt effektestimat for DVTd mot VRd.

På grunnlag av de beskrevne forholdene vurderer Legemiddelverket kombinasjonen DVTd å være mindre aktuell som induksjonsbehandling før og konsolideringsbehandling etter HMAS. Oppsummert mangler det grunnlag for å gjøre en relevant kostnad-per-QALY analyse i forhold til norsk klinisk praksis, og i Bestillerforum 26. oktober 2020 ble bestillingen etter forslag fra Legemiddelverket, endret til en forenklet analyse. Janssen-Cilag ble informert om endring av bestilling i forkant av dette, 15. oktober 2020.

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 fortrenger de normale cellene i benmargen og fører til reduksjon av mengden av normale blodceller og immunoglobuliner. Myelomcellene sprer seg vanligvis utover i benmargen i knoklene og danner mange små svulster (multiple myelomer). Noen ganger dannes en lokalisert tumor i enkel knokkel, men sykdommen kan også spre seg til blodbanen (2).

Forekomst

Etter lymfom er myelomatose den vanligste hematologiske kreftsykdommen. Prevalensen i Norge per 31.12. 2018 var 2374. Det ble diagnostisert 455 nye tilfeller av myelomatose i Norge i 2018, hvor 272 var hos menn og 183 var hos kvinner. Omtrent 15 % av pasientene er < 60 år og cirka 25 % er mellom 60–65 år. Færre enn 2 % er < 40 år på diagnosetidspunktet (2, 3).

Symptomer

Plager som pasienten først merker er vedvarende smerter som ofte kommer fra skjelettet og/eller nyrene. Svulstvevet fortrenger den normale benmargen og bryter ned benvev slik at det oppstår osteoporose og brudd. Nyrefunksjonen svekkes av proteinavleiringer som blokkerer nyrekanalene. Avhengig av hvor i behandlingsforløpet pasientene er, har de ofte betydelig nedsatt livskvalitet, med redusert fysisk funksjonsevne og smerter. Hyperkalsemi, nyresvikt og infeksjoner er de viktigste komplikasjonene forbundet med sykdommen. Nyresvikt og ukontrollerbare infeksjoner er de viktigste dødsårsakene.

Diagnose

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

1.3 PASIENTGRUNNLAG

Det ble diagnostisert 455 nye tilfeller av myelomatose i Norge i 2018 og om lag halvparten av pasientene er aktuelle for HMAS. I metodevurderingen av lenalidomid som vedlikeholdsbehandling etter HMAS, ble det angitt at omtrent 150 pasienter med myelomatose mottar HMAS årlig i Norge (4). Klinikere har gitt

innspill på at pasientantallet nå ligger på mellom 150 og 225 pasienter per år og at det kanskje er økende. Legemiddelverket antar derfor at om lag 200 pasienter vil være aktuelle for induksjonsbehandling og HMAS per år. Av disse er det usikkert hvor mange pasienter man ønsker å behandle med DVTd eller VRd, og det vil være en vurdering basert på pasientenes alder og komorbiditet.

1.4 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere relativ effekt, sikkerhet og kostnader av det aktuelle legemidlet, har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad. Legemiddelverket har ikke beregnet alvorlighetsgrad tidligere for nydiagnostiserte pasienter med myelomatose som er aktuelle for HMAS fordi ingen legemidler er metodevurdert i denne pasientgruppen tidligere.

I metodevurderingen av lenalidomid som vedlikeholdsbehandling etter HMAS, har Legemiddelverket beregnet et absolutt prognosetap på ca. 14 QALYs (4). Legemiddelverket vurderer dette som et rimelig anslag også for denne metodevurderingen av DVTd.

1.5 KOMBINASJONSBEHANDLING AV NYDIAGNOSTISERT MYELOMATOSE HOS PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR HMAS

Myelomatose er en heterogen sykdom med svært ulike forløp. Noen pasienter har tidlig en refraktær og aggressiv sykdom, mens andre kan være tilnærmet sykdomsfrie og uten progresjon i mange år etter første behandling. Myelomatose behandles i all hovedsak medikamentelt, og det benyttes flere hovedgrupper av legemidler: høydose kjemoterapi med autolog (pasientens egne) stamcelletransplantasjon, kortikosteroider, immunmodulerende medikamenter (imider: talidomid, lenalidomid, pomalidomid) og proteasomhemmere (f.eks bortezomib og karfilzomib) og andre typer legemidler som daratumumab og panobinostat (histondeacetylase-hemmer). Formålet med behandling er å kontrollere sykdommen, bedre livskvaliteten og forlenge overlevelsen. Det typiske sykdomsforløpet ved myelomatose er kjennetegnet av mange behandlingslinjer.

1.5.1 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Handlingsprogrammet for maligne blodsykdommer (1) beskriver førstelinjebehandling for nydiagnostiserte pasienter med myelomatose (NDMM) som er aktuelle for stamcelletransplantasjon.

Behandling av nydiagnostiserte pasienter aktuelle for HMAS foregår i fem faser (1):

- 1) Induksjonsbehandling:** Kombinasjoner av proteasomhemmere og imider gir best respons som induksjonsbehandling. I retningslinjene anbefales VRd da den gir den beste responsen, men det har ikke vært gjort noen direkte sammenlignende studier av VRd med VCd eller VTd. VCd og VTd angis også som alternativer i retningslinjene.
- 2) Høsting:** Autolog stamcellehøsting foregår kort tid etter induksjonsbehandlingen; gjerne tilsvarende tidspunkt på neste syklus. Stamceller høstes fra perifert blod etter behandling med syklofosamid iv og granulocyt kolonistimulerende faktor (G-CSF) gis etter lokale retningslinjer.

Høstingen kan gjøres uten syklofosfamid hos pasienter i dialyse. Det høstes minimum $2 \times 2,0 \times 10^6$ CD34+ celler/kg kroppsvekt for to HMAS.

- 3) **HMAS:** Etter induksjonsbehandlingen og høstingen gis melfalan IV. Dobbel (tandem) HMAS har vist forbedret overlevelse i hele populasjonen, og kan vurderes hos alle som tålte første HMAS godt.
- 4) **Konsolidering:** Konsolideringsbehandling tilsvarende induksjonskurene gis etter HMAS. Dette har vist økt progresjonsfri overlevelse, men ikke sikker økt totaloverlevelse. Hvis man ikke har mulighet til å gi den anbefalte vedlikeholdsbehandling etter HMAS, er det et alternativ å gi 4 konsolideringskurer med VRd. Behandlingen tilsvarer da de 8 kurene med VRd som er anbefalt til pasienter som ikke får HMAS.
- 5) **Vedlikeholdsbehandling** etter HMAS: Handlingsprogrammet henviser til studier med vedlikeholdsbehandling med lenalidomid etter HMAS som viser forlenget totaloverlevelse. Det anbefales derfor oppstart av vedlikeholdsbehandling med lenalidomid 3 måneder etter HMAS. Handlingsprogrammet henviser til at vedlikeholdsbehandling med lenalidomid ikke er besluttet innført.

Av handlingsprogrammet går det fram at VRd, VTd og VCd er medisinske førstevalg, men at ingen av disse per i dag er besluttet innført i påvente av metodevurdering. VRd trekkes fram som det regimet som gir best respons, men det bemerkes også at det aldri vært prøvd i en randomisert studie mot de andre regimene. I handlingsprogrammet henvises det til dosering i sykluser à 21 dager.

Det pågår en nasjonal todelt retrospektiv studie hvor del 1 undersøker data fra Kreftregisteret og transplantasjonssentrene i perioden 2000-2020 for å se om andel pasienter som får stamcelletransplantasjon (HMAS) har endret seg over tid og hvordan overlevelse har endret seg over tid både for pasienter som får HMAS og de som ikke får det. Del 2 skal undersøke hvilken induksjonsbehandling (VRd, VTd eller VCd) som gir best resultat og hvor mange som måtte bytte induksjonsbehandling (5). Det pågår for tiden også en fase III studie (PERSEUS) (6) som undersøker effekten av VRd mot VRd + daratumumab (DVRd) (6).

VTd er den eneste av de tre alternativene (VRd, VCd og VTd) som har godkjent indikasjon i denne pasientgruppen. ESMO guidelines anbefaler både VTd, VCd og VRd (7). Kliniker har gitt innspill på at nye oppdaterte ESMO guidelines er under bearbeidelse og at det blir endringer i anbefalte regimer. I svenske retningslinjer fra 2020 (8) anbefales VTd eller VRd som førstevalg til denne pasientgruppen. VCd angis som et alternativ, men at denne behandlingen ikke gir like bra respons. De svenske retningslinjene angir videre bytte av initial behandling dersom det ikke oppnås delvis respons etter 2 sykluser eller ved alvorlige bivirkninger. Hvis det oppstår tidlig neurologiske bivirkninger relatert til talidomid, kan det byttes behandling til VRd (8).

Legemiddelverkets vurdering av sammenligningsalternativ

Klinikere har gitt tilbakemelding på at det er VRd som i all hovedsak er i bruk til denne gruppen pasienter i dag. VTd er dermed ikke den behandlingene som vil foretrekkes hvis DVTd innføres. Imidlertid har hverken VRd eller VCd godkjent indikasjon for behandling av denne pasientgruppen på nåværende tidspunkt. Talidomid har flere bivirkninger enn lenalidomid og er ganske toksisk i kombinasjon med bortezomib. I en indirekte sammenlikning konkluderte forfatterne at kombinasjonsbehandling med talidomid gav kortere

progresjonsfri overlevelse og flere behandlingsavbrudd enn tilsvarende kombinasjonsbehandling med lenalidomid (9). Klinikere har gitt innspill på at det er usikkert hvor mange pasienter som vil ønske en kombinasjon bestående av bortezomib og talidomid (VTd) gitt toksisitet i forhold til VRd som gis i dag.

Den pågående studien som undersøker effekten av DVRd vs. VRd vil også, ifølge kliniker, gjøre kombinasjonen DVTd mindre aktuell å bruke, metoden vil på sikt kun være aktuell for deler av populasjonen.

Basert på norske behandlingsretningslinjer og innspill fra klinikere mener Legemiddelverket at relevant sammenligningsalternativ for denne metodevurderingen er kombinasjonsbehandling med bortezomib, lenalidomid og deksametason (VRd). Legemiddelverket har fått noe ulike tilbakemeldinger vedrørende behandling med regimet DVTd i forhold til et regime hvor lenalidomid blir brukt i stedet (DVRd). Det er gitt innspill på at regimer med lenalidomid vil være ønskelig å foretrekke framfor regimer med talidomid, men at dersom DVTd innføres vil vurderingen stå mellom DVTd og VRd siden kombinasjonen DVRd ikke er tilgjengelig.

VRd har ikke markedsført indikasjon som induksjonsbehandling for nydiagnostiserte pasienter med myelomatose som er aktuelle for HMAS, men behandlingen er etablert i norsk klinisk praksis. Effekten av VRd med etterfølgende HMAS er vist i en klinisk studie der komparator var VRd uten planlagt etterfølgende HMAS (10). Effekten til VRd er dokumentert og har markedsført indikasjon for nydiagnostiserte som ikke er aktuelle for HMAS (11). Sistnevnte indikasjon er til metodevurdering.

VCd er ikke metodevurdert, og har heller ikke markedsført indikasjon til aktuell pasientgruppe og kombinasjon selv om effekten av VCd er vist i klinisk studie sammenliknet med kombinasjonsbehandlingen bortezomib, doxorubicin og deksametason (12, 13). VCd angis heller ikke som det mest aktuelle behandlingsregimet i norsk klinisk praksis i dag.

VTd er det eneste alternativet som har markedsført indikasjon, men denne er heller ikke metodevurdert, og det er heller ikke den kombinasjonsbehandlingen som vil foretrenges av DVTd.

På bakgrunn av de nevnte utfordringene vil det ikke være mulig å gjøre en meningsfull kvantitativ vurdering av kostnadseffektiviteten for DVTd mot hverken VTd, VRd eller VCd. Legemiddelverket belyser derfor effekt og sikkerhet for DVTd (kapittel 2) og i tillegg behandlingskostnader for DVTd, VRd, VTd, VCd samt DVRd (kapittel 3).

1.5.2 Behandling med daratumumab i kombinasjon med bortezomib, talidomid og deksametason (DVTd)

Indikasjon

Daratumumab har flere markedsførte indikasjoner for myelomatose. Den indikasjonen som er aktuell for denne metodevurderingen er:

Daratumumab i kombinasjon med bortezomib, talidomid og deksametason (DVTd) til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose, hvor autolog stamcelletransplantasjon (HMAS) er aktuelt.

Virkningsmekanisme

Daratumumab er et humant monoklonalt IgG1 κ -antistoff mot CD38-antigener som overuttrykkes på overflaten av myelomatosetumorceller. CD38-proteinet har mange funksjoner, som reseptormediert adhesjon, signalmediering og enzymatisk aktivitet. Daratumumab hemmer vekst av og induserer apoptose i tumorceller som uttrykker CD38.

Bortezomib er en proteasomhemmer, talidomid et immunmodulerende medikament (imid) og deksametason et kortikosteroid. Det henvises til preparatomtalene for disse for ytterligere informasjon (14-16)

Dosering

Den anbefalte dosen av daratumumab er 16 mg/kg kroppsvekt gitt som en intravenøs infusjon¹. Til den aktuelle indikasjonen doseres DVTd som følger, hver syklus er på 28 dager:

- Induksjon, syklus 1-4
 - Daratumumab 16 mg/kg IV²
 - Syklus 1-2: dag 1, 8, 15 og 22
 - Syklus 3-4: dag 1 og 15
 - Bortezomib 1,3 mg/m² SC
 - Syklus 1-4: dag 1, 4, 8 og 11
 - Talidomid 100 mg PO daglig syklus 1-6
 - Deksametason
 - Syklus 1-2: 40 mg PO dag 1, 8, 9, 15, 16, 22 og 23
 - Syklus 3-4: 40 mg PO dag 1 og 2, deretter 20 mg PO dag 8, 9, 15 og 16

- Konsolidering etter HMAS, syklus 5-6
 - Daratumumab 16 mg/kg IV
 - Syklus 5-6: dag 1 og 15
 - Bortezomib 1,3 mg/m² SC
 - Syklus 5-6: dag 1, 4, 8 og 11
 - Talidomid 100 mg PO daglig syklus 5-6
 - Deksametason 20 mg PO
 - Syklus 5-6: dag 1, 2, 8, 9, 15 og 16

¹ Daratumumab foreligger også som subcutan formulering som er bruk i klinisk praksis

² IV = intravenøst, SC = subkutan, PO = peroralt

I CASSIOPEIA-studien ble effekten av vedlikeholdsbehandling med daratumumab 16 mg/kg IV hver 8. uke undersøkt hvor pasienter med delvis respons eller bedre etter HMAS ble re-randomisert til å motta daratumumab monoterapi eller observasjon til dokumentert progresjon og maksimalt 2 år. Denne delen av CASSIOPEIA-studien vil danne grunnlaget for vurdering av en egen indikasjon for vedlikeholdsbehandling med daratumumab monoterapi. Vedlikeholdsbehandling med daratumumab monoterapi er derfor ikke omtalt i preparatomtalen for den markedsførte indikasjonen for DVTd.

Bivirkninger

Bivirkninger for DVTd regimet sammenliknet med VTd er undersøkt i CASSIOPEIA-studien. De hyppigst rapporterte bivirkningene (≥ 20 %) var perifer sensorisk nevropati, forstoppelse, asteni, perifert ødem, kvalme, nøytropeni, feber, parestesi og trombocytopeni. De vanligste bivirkningene av grad 3 eller 4 (≥ 10 %) var nøytropeni, lymfopeni, stomatitt og trombocytopeni. Alvorlige bivirkninger forekom hos 47 % av pasientene uavhengig av behandlingsarm. De vanligste alvorlige bivirkningene (≥ 3 %) var nøytropeni, pneumoni, feber og lungeemboli. Infeksjoner var vanligere i DVTd armen og infusjonsrelaterte reaksjoner på daratumumab kombinasjonen oppsto hos 35 % av pasientene.

For ytterligere informasjon, se preparatomtalen til daratumumab (17).

1.5.3 Behandling med VRd, VCd og VTd

Indikasjon

Bortezomib, lenalidomid, talidomid og deksametason har flere indikasjoner. Kombinasjonene VRd og VCd har ikke godkjent indikasjon for den aktuelle pasientgruppen i denne metodevurderingen.

Bortezomib har godkjent markedsført indikasjon i kombinasjon med deksametason, eller med deksametason og talidomid, til induksjonsbehandling av voksne med tidligere ubehandlet multippelt myelom som er egnet for høydose kjemoterapi med hematopoetisk stamcelletransplantasjon.

Virkningsmekanisme

Prinsippet for disse behandlingskombinasjonene er kombinasjon av immunmodulerende medikament, proteasomhemmer og et kortikosteroid. Det henvises til aktuelle preparatomtaler for detaljer i virkningsmekanisme (14-16, 18, 19).

Dosering

Tabellen under viser oversikt over dosering for disse kombinasjonsbehandlingene som rapportert i de kliniske studiene.

Tabell 1 Dosering ved behandling med VRd, VCd og VTd

	VRd (10)	VCd (12, 13)	VTd (20)
Dosering	<u>Induksjon:</u> Bortezomib 1,3 mg/ m ² IV dag 1, 4, 8, 11 Lenalidomid 25 mg PO dag 1–14 Deksametason 20 mg PO dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12. 3 sykluser a 21 dager <u>Konsolidering:</u> Bortezomib 1,3 mg/ m ² IV dag 1, 4, 8, 11 Lenalidomid 25 mg PO dag 1–14 Deksametason 10 mg PO dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12. 2 sykluser a 21 dager	Induksjon: Bortezomib 1,3 mg/ m ² IV dag 1,4,8,11* Syklofosamid 900 mg/m ² IV hver 3. uke. Deksametason 40 mg PO dag 1,2,4,5,8,9,11,12. 3 sykluser a 21 dager <u>Konsolidering:</u> Lenalidomid 2 sykluser a 21 dager,	<u>Induksjon, syklus 1-4</u> Bortezomib 1,3 mg/m ² SC Syklus 1-4: dag 1, 4, 8 og 11 Talidomid 100 mg PO daglig syklus 1-4 Deksametason Syklus 1-2: 40 mg PO dag 1, 8, 9, 15, 16, 22 og 23 Syklus 3-4: 40 mg PO dag 1 og 2, deretter 20 mg PO dag 8, 9, 15 og 16 4 sykluser a 28 dager <u>Konsolidering syklus 5-6</u> Bortezomib 1,3 mg/m ² SC Syklus 5-6: dag 1, 4, 8 og 11 Talidomid 100 mg PO daglig syklus 5-6 Deksametason 20 mg PO Syklus 5-6: dag 1, 2, 8, 9, 15 og 16 2 sykluser a 28 dager

I Handlingsprogrammet angis at bortezomib gis SC.

Handlingsprogrammet angir at induksjonsbehandlingene er 4 sykluser a 21 dager, og at det for alle regimene kan gis 4 sykluser konsolidering dersom det ikke gis vedlikeholdsbehandling.

Det markedsførte regimet av VTd (se preparatomtalen til Velcade (15)) skiller seg fra regimet som er presentert i handlingsprogrammet og tabellen over, blant annet ved at det gis totalt fire behandlingssykluser a 28 dager (som induksjon). Sykluslengden er 21 dager i handlingsprogrammet. Videre anbefaler preparatomtalen en startdose på 50 mg talidomid som kan økes til 100-200 mg ved toleranse.

Klinikere har gitt innspill på at vedlikeholdsbehandling med lenalidomid ikke gis etter HMAS i norsk klinisk praksis i dag fordi det ikke er besluttet innført.

Bivirkninger

Behandling med bortezomib gir ofte kvalme, diaré og oppkast, hypotensjon, perifer nevropati og hematologiske forandringer (cytopenier).

Generelt for talidomid er det vanlig med hematologiske forandringer (cytopenier), forstoppelse, somnolens, parestesi, perifer nevropati, svimmelhet, dysestesi, skjelving og perifert ødem. Andre klinisk viktige bivirkninger er dyp venetrombose og lungeembolisme, alvorlige hudreaksjoner inkludert Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, bradykardi og synkope. Det er observert en økning i risikoen for hematologisk ny primær malignitet ved behandling med talidomid. Talidomid er fosterskadelig.

Generelt for lenalidomid, som av klinikerne er regnet som mindre toksisk enn talidomid, er vanlige bivirkninger hematologiske forandringer (cytopenier), tretthet, asteni, forstoppelse, diaré, muskelkramper og utslett. Kombinasjonen lenalidomid og deksametason er forbundet med økt risiko for venøs tromboembolisme hos pasienter med myelomatose.

Risiko for nevropati er en del høyere ved behandling talidomid enn ved behandling med lenalidomid.

Behandling med syklofosamid kan gi kvalme og brekninger, leukopeni, hemoragisk cystitt, nyreaffeksjon, alopeci. Syklofosamid er gonadotoksisk hos menn og kan ha karsinogen effekt.

Deksametason kan gi bivirkninger vanlig ved bruk av kortikosteroider som hudforandringer (akne, tynn hud), kvalme og påvirkninger av sentralnervesystemet med søvnvansker, irritabilitet og depresjon.

For detaljer se preparatomtaler (14-16, 18, 19), Norsk legemiddelhåndbok (21) og Regimbiblioteket (22).

DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Janssen-Cilag har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser for å søke etter randomisert kontrollerte studier som undersøkte effekten av DVTd, VRd og VCd. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er dokumentert. Litteratursøket ble oppdatert i mai 2020.

2

Hovedstudien som var grunnlaget for markedsføringstillatelsen gitt av EMA var CASSIOPEIA (MMY3006), en randomisert fase III studie hvor effekt og sikkerhet av DVTd ble sammenliknet med VTd i en populasjon av nydiagnostiserte pasienter med myelomatose (NDMM) som var aktuelle for stamcelletransplantasjon (20).

Janssen-Cilag leverte også indirekte sammenlikninger av DVTd mot VRd basert på IFM2009 (10) og mot VCd basert på GMMG-MM5 (12).

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen.

Tabell 2. Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie	CASSIOPEIA (20) NCT02541383	IFM2009 (10) NCT01191060	GMMG-MM5 (12)
Design	Fase III, kontrollert, parallelle grupper, randomisert, åpen, multisenter N=1085	Fase III, kontrollert, randomisert, åpen, multisenter N=700	Fase III, kontrollert med parallelle grupper, randomisert, åpen, multisenter N=504
Populasjon	Pasienter med nydiagnostisert myelomatose aktuelle for HMAS, ≤ 65 år	Pasienter med nydiagnostisert myelomatose aktuelle for HMAS, ≤ 65 år	Pasienter med nydiagnostisert myelomatose aktuelle for HMAS, ≤ 70 år
Intervensjon ³	DVTd med påfølgende HMAS og konsolidering med DVTd (n=536) Pasienter med delvis respons eller bedre ble re-randomisert til daratumumab vedlikeholdsbehandling eller observasjon til progresjon og maks 2 år (totalt n= 428 re-randomisert)	VRd med påfølgende HMAS og konsolidering med VRd Vedlikehold med lenalidomid i 1 år (n=350)	A1: VDoxD ⁴ med påfølgende HMAS, konsolidering med lenalidomid, vedlikehold med lenalidomid til progresjon og maks 2 år (n=125) B1: VDoxD med påfølgende HMAS, konsolidering med lenalidomid, vedlikehold med lenalidomid til komplett respons (n=126)

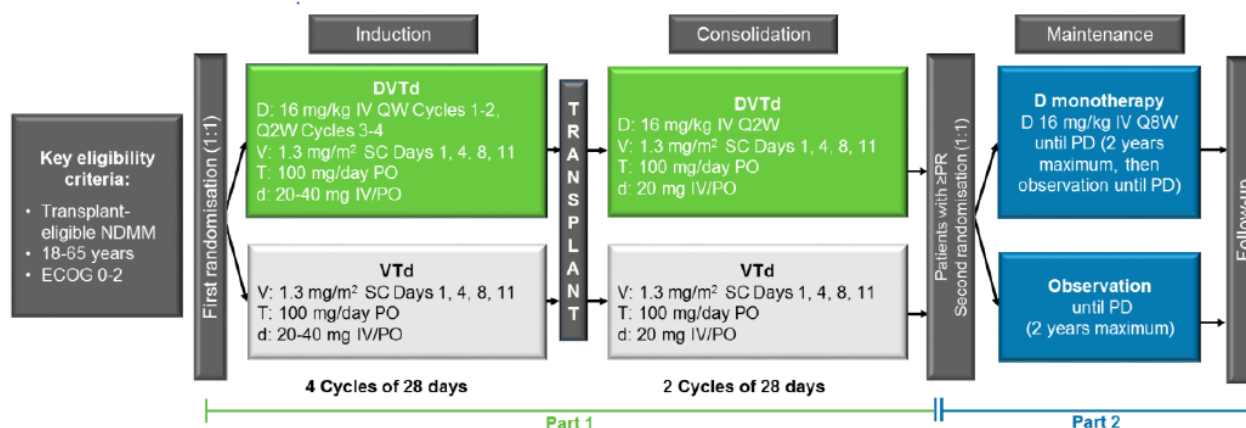
³ Disse kombinasjonsbehandlingene er også nærmere beskrevet i kapittel 1.5.2 og 1.5.3

⁴ Bortezomib, doxorubicin og deksametason

Komparator	VTd med påfølgende HMAS og konsolidering med VTd (n=538) Pasienter med delvis respons eller bedre ble re-randomisert til daratumumab eller observasjon vedlikehold til progresjon og maks 2 år (totalt n= 428 re-randomisert)	VRd med konsolidering (VRd) Vedlikehold med lenalidomid i 1 år (n=350)	A2: VCd med påfølgende HMAS, konsolidering med lenalidomid, vedlikehold med lenalidomid til progresjon og maks 2 år (n=126) B2: VCd med påfølgende HMAS, konsolidering med lenalidomid vedlikehold med lenalidomid til komplett respons (n=125)
Primære utfallsmål	Stringent komplett respons etter konsolidering	Progresjonsfri overlevelse	Responstrate etter induksjon Progresjonsfri overlevelse
Sekundære utfallsmål	Stringent komplett respons etter induksjon/HMAS Komplett respons VGPR Objektiv responsrate Best overall respons MRD Progresjonsfri overlevelse (PFS) PFS2 Tid til progresjon Totaloverlevelse (OS) Helserelatert livskvalitet	Responstrate Tid til progresjon Totaloverlevelse Bivirkninger/toksisitet	Totaloverlevelse Responstrate etter lenalidomid konsolidering
Median oppfølgingstid	18,8 måneder (juni 2018) 29,2 måneder (mai 2019)	44 måneder	60,1 måneder (opptil 6 år)

2.2 PRIMÆRSTUDIER

CASSIOPEIA var den pivotale effektstudien som sammenliknet DVTd direkte mot VTd. Studiedesignet er vist i figuren under.



Figur 1 Studiedesign CASSIOPEIA (Kilde: Janssen-Cilag)

Studien besto av to deler, der del 1 omfattet induksjon, HMAS og konsolidering, randomisert 1:1. Del 1 var designet til å sammenlikne effekten av DVTd vs. VTd som induksjons- og konsolideringsbehandling før og etter HMAS. Del 2 er fortsatt pågående. I denne delen ble pasienter med delvis respons eller bedre 100 dager etter HMAS re-randomisert til enten observasjon eller daratumumab monoterapi til progresjon og maksimalt to år. Oppfølgingsfasen omfatter pasienter som avsluttet behandling i del 1, pasienter som fullførte del 2, og pasienter som ikke kvalifiserte for innrulling i del 2 (dvs. < delvis respons etter konsolidering). Det primære endepunktet stringent komplett respons (sCR) etter konsolidering var definert som komplett respons målt etter International Myeloma Working Group kriteriene. Endepunktene for vurdering av respons ble gjort av et sentralt laboratorium og etter en validert databasert algoritme.

Pasientene ble stratifisert på sted, sykdomsstadium (I, II eller III) og cytogenetisk risiko (del17p eller t(4;14)) som positiv (høy risiko) eller negativ (standard risiko). Utvalgte pasientkarakteristika er vist i tabellen under, disse var balansert mellom de to behandlingsarmene.

Tabell 3. baseline pasientkarakteristika i CASSIOPEIA-studien (20)

	D-VTd (n=543)	VTd (n=542)
Age		
Median (range), years	59.0 (22–65)	58.0 (26–65)
Sex		
Male	316 (58.2%)	319 (58.9%)
Female	227 (41.8%)	223 (41.1%)
Eastern Cooperative Oncology Group performance status*		
0	265 (49%)	257 (47%)
1	225 (41%)	230 (42%)
2	53 (10%)	55 (10%)
Type of measurable disease		
IgG	331 (61%)	314 (58%)
IgA	80 (15%)	99 (18%)
Other†	13 (2%)	22 (4%)
Detected in urine only	70 (13%)	67 (12%)
Detected in serum free light chains only	48 (9%)	40 (7%)
Unknown	1 (<1%)*	0
International Staging System disease stage‡		
I	204 (38%)	228 (42%)
II	255 (47%)	233 (43%)
III	84 (15%)	81 (15%)
Cytogenetic profile, n/total (%)§		
Standard risk	460/542 (85%)	454/540 (84%)
High risk¶	82/542 (15%)	86/540 (16%)
Median time since diagnosis of multiple myeloma (range), months	0.92 (0.2–9.4)	0.92 (0.2–22.9)

2.2.1 Resultater

Median oppfølgingstid ved datakutt i juni 2018 var 18,8 måneder. Median oppfølgingstid ved datakutt i mai 2019 var 29,2 måneder.

Ved datakutt juni 2018 var det statistisk signifikant flere pasienter i DVTd-armen som oppnådde stringent komplett respons etter konsolidering enn i VTd-armen, henholdsvis 157 (29%) og 110 (20%) (odds ratio 1,60; 95% KI 1,21–2,12, $p=0.0010$). Oversikt over samtlige responsrater på ulike tidspunkt er vist i tabellen under.

Tabell 4. Oversikt over responsrater etter konsolidering., databasert algoritme, ITT (23)

	VTd		Induction/ASCT/Consolidation DVTd		Odds Ratio (95% CI) ^a	P-value ^b
	n (%)	95% CI for %	n (%)	95% CI for %		
Analysis set: intent-to-treat	542		543			
Response category						
Stringent complete response (sCR)	110 (20.3%)	(17.0%, 23.9%)	157 (28.9%)	(25.1%, 32.9%)		
Complete response (CR)	31 (5.7%)	(3.9%, 8.0%)	54 (9.9%)	(7.6%, 12.8%)		
Very good partial response (VGPR)	282 (52.0%)	(47.7%, 56.3%)	242 (44.6%)	(40.3%, 48.9%)		
Partial response (PR)	64 (11.8%)	(9.2%, 14.8%)	50 (9.2%)	(6.9%, 12.0%)		
Stable disease (SD)	15 (2.8%)	(1.6%, 4.5%)	10 (1.8%)	(0.9%, 3.4%)		
Progressive disease (PD)	25 (4.6%)	(3.0%, 6.7%)	20 (3.7%)	(2.3%, 5.6%)		
Not evaluable (NE)	15 (2.8%)	(1.6%, 4.5%)	10 (1.8%)	(0.9%, 3.4%)		
Stringent complete response (sCR)	110 (20.3%)	(17.0%, 23.9%)	157 (28.9%)	(25.1%, 32.9%)	1.60 (1.21, 2.12)	0.0010
CR or better (sCR + CR)	141 (26.0%)	(22.4%, 29.9%)	211 (38.9%)	(34.7%, 43.1%)	1.82 (1.40, 2.36)	<0.0001
VGPR or better (sCR + CR + VGPR)	423 (78.0%)	(74.3%, 81.5%)	453 (83.4%)	(80.0%, 86.5%)	1.41 (1.04, 1.92)	0.0239
Overall response (sCR+CR+VGPR+PR)	487 (89.9%)	(87.0%, 92.3%)	503 (92.6%)	(90.1%, 94.7%)	1.41 (0.92, 2.16)	0.1085

Key: VTd = bortezomib (VELCADE) + thalidomide + dexamethasone; DVTd = daratumumab + bortezomib (VELCADE) + thalidomide + dexamethasone.

Key: CI = exact confidence interval.

^a Mantel-Haenszel estimate of the common odds ratio for stratified tables is used. The stratification factors are site affiliation, ISS stage and cytogenetic risks.

^b P-value from the stratified Cochran Mantel-Haenszel Chi-Squared test.

Note: Response was assessed by computerized algorithm, based on International Uniform Response Criteria Consensus Recommendations.

Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominator.

Prespesifiserte subgruppeanalyser (ikke vist her) viste at pasienter med høyrisiko cytogenetisk profil og pasienter i sykdomsstadium III ikke hadde økt stringent komplett respons ved tillegg av daratumumab til VTd. For øvrig var subgruppene konsistente i favør DVTd.

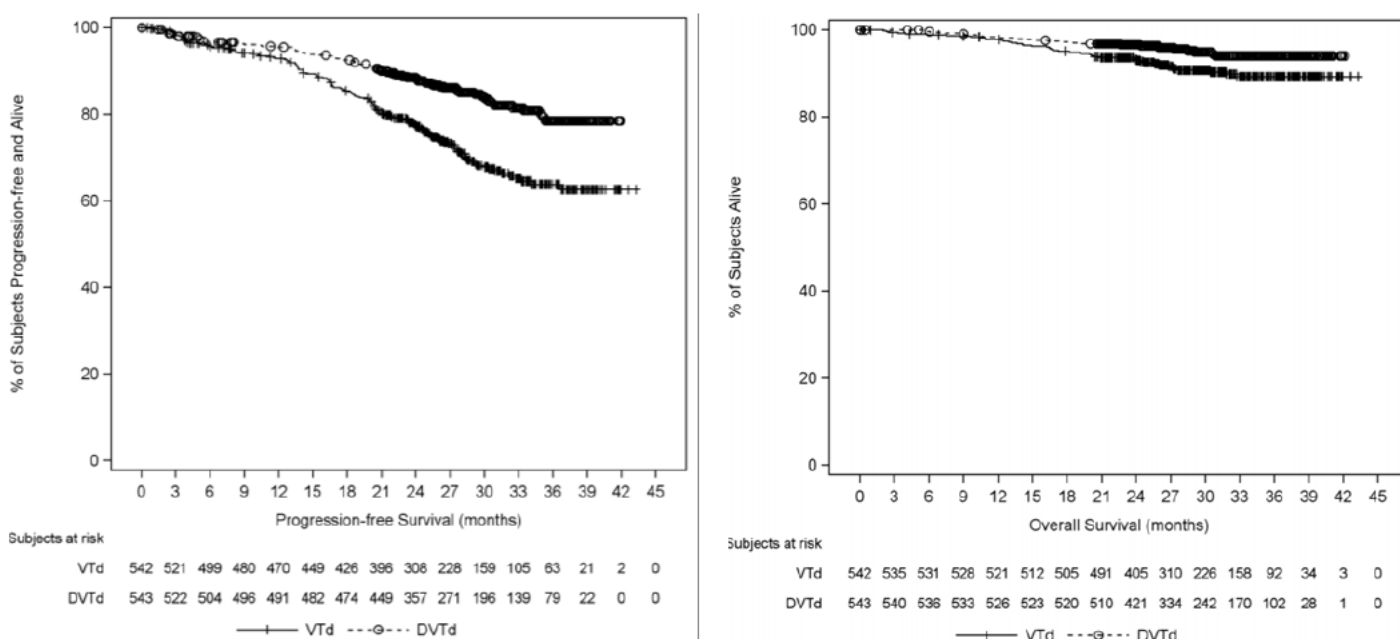
Forløpsdataendepunkter er påvirket av re-randomisering i del 2 av studien og kan inkludere hendelser i vedlikeholdsfasen av studien. Janssen-Cilag utførte en form for vektet analyse (IPW⁵) av progresjonsfri overlevelse (PFS) for å ta hensyn til de to delene av studien. I forbindelse med godkjeningsprosessen i EMA, ble det etterspurt en analyse hvor PFS ble analysert av en uavhengig komité og hvor pasienter som ble re-randomisert til daratumumab i del 2 ble sensurert. Tabellen under oppsummerer de ulike analysene av PFS og totaloverlevelse (OS) ved de to datakuttene (juni 2018 og mai 2019).

⁵ Inverse probability weighting

Tabell 5. PFS og OS resultater fra CASSIOPEIA, ITT, fra to datakutt (Kilde: Janssen-Cilag)

Analyse	Datakutt juni 2018	Datakutt mai 2019
Progresjonsfri overlevelse (PFS) HR (95 % KI)		
IPW	0,47 (0,33 – 0,67)	
Uten justering for re-randomisering	0,47 (0,33 – 0,67)	0,50 (0,38 – 0,65)
Sensurering av del 2	0,50 (0,34 – 0,75)	
Totaloverlevelse (OS) HR (95 % KI)		
Uten justering for re-randomisering	0,43 (0,23 – 0,80)	0,52 (0,33 – 0,85)

Medianverdier ble ikke nådd i noen av behandlingsarmene for hverken PFS eller OS. PFS var konsistent på tvers av prespesifiserte subgrupper inkludert cytogenetisk risiko og sykdomsstadium. Videre oppfølging pågår for OS, og det forventes nytt datakutt for PFS i løpet av 2021. Kaplan-Meier (KM) kurver for PFS og OS fra siste datakutt (2019) er vist under.



Figur 2. KM-kurver av PFS (venstre) og OS (høyre) for ITT-populasjonen i CASSIOPEIA, datakutt mai 2019. Analysen tar ikke hensyn til re-randomisering i del 2 av studien (23)

Pasientrapporterte utfall målt med EORTC-QLQ-C30⁶ og EQ-5D-5L⁷ indikerte forbedring i helse relatert livskvalitet i begge behandlingsarmene, hvor de fleste forbedringer var numeriske forskjeller i favør av DVTd. Forbedring i global helsestatus subskala (GHS) ble målt fra baseline til 100 dager etter HMAS, men ingen statistisk signifikant forskjell ble målt mellom armene. I EORTC-QLQ-C30 funksjonsskala viste

⁶ European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire - Core Questionnaire

⁷ EuroQol 5-dimension Questionnaire

kognitiv funksjon, emosjonell funksjon og reduksjon i smertesymptomer fra baseline til 100 dager etter HMAS statistisk signifikante forskjeller i favør DVTd som vist i tabellen under. Det ble ikke målt statistisk signifikante forskjeller i EORTC-QLQ-C30 symptomskala, EQ-5D-5L helsenytt eller EQ-5D-5L visuell analog skala, og resultatene var sammenliknbare mellom armene.

Tabell 6. Oversikt over statistisk signifikante pasientrapporterte utfall i CASSIOPEIA (23)

Endring fra baseline til 100 dager etter HMAS	DVTd (95 % KI)	VTd (95 % KI)	p-verdi
Kognitiv funksjon	-5,0 (-7,6 til -2,4)	-7,9 (-10,6 til -5,3)	0,0358
Emosjonell funksjon	13,0 (10,- 15,5)	9,5 (6,9 - 12,1)	0,0131
Smertesymptomer	-23,3 (-26.6 til -20,0)	-19.7 (-23.0, -16.3)	0,0416

Bivirkningsprofilen fra CASSIOPEIA-studien viste at bivirkningene var overveidende like i type for de to behandlingsarmene, men noe høyere i frekvens for DVTd-armen sammenliknet med VTd-armen. Det ble også observert en forventet og klinisk relevant økning i hematologiske forandringer for pasientene som mottok DVTd sammenliknet med VTd. Det var flere grad 3 og 4 behandlingsrelaterte bivirkninger i DVTd-armen sammenliknet med VTd- armen trolig som følge av flere hematologiske hendelser for pasientene som mottok DVTd. Det var noen flere dødsfall antatt som følge av behandlingsrelaterte bivirkninger i VTd-armen (9 (1,7 %)) sammenliknet med DVTd-armen (1 (0,2 %)). Behandlingsavbrudd relatert til bivirkninger var noe høyere i VTd-armen (8,4 %) sammenliknet med DVTd-armen (7,5 %). Tabellen under oppsummerer behandlingsrelaterte bivirkninger og de mest vanlige bivirkningene (≥ 10 %).

Tabell 7 Behandlingsrelaterte bivirkninger fra CASSIOPEIA (Kilde: Janssen-Cilag)

	Proportion of patients, n (%)	
	DVTd (n=536)	VTd (n=538)
Any TEAE	535 (99.8%)	536 (99.6%)
Grade 3/4 TEAE	432 (80.6%)	408 (75.8%)
Serious TEAE	251 (46.8%)	255 (47.4%)
TEAE leading to discontinuation	40 (7.5%)	45 (8.4%)
TEAEs leading to death	1 (0.2%)	9 (1.7%)
Any-grade blood and lymphatic system disorders	303 (56.5%)	253 (47.0%)
Neutropenia	157 (29.3%)	89 (16.5%)
Thrombocytopenia	109 (20.3%)	73 (13.6%)
Lymphopenia	99 (18.5%)	67 (12.5%)
Anaemia	73 (13.6%)	81 (15.1%)
Any-grade infections and infestations	351 (65.5%)	306 (56.9%)
Bronchitis	102 (19.0%)	66 (12.3%)
Any-grade general disorders and administration site conditions	414 (77.2%)	398 (74.0%)
Asthenia	171 (31.9%)	155 (28.8%)
Oedema peripheral	162 (30.2%)	148 (27.5%)
Pyrexia	140 (26.1%)	114 (21.2%)
Fatigue	70 (13.1%)	86 (16.0%)
Any-grade gastrointestinal disorders	431 (80.4%)	416 (77.3%)
Constipation	272 (50.7%)	262 (48.7%)
Nausea	162 (30.2%)	130 (24.2%)
Diarrhoea	103 (19.2%)	89 (16.5%)
Vomiting	87 (16.2%)	52 (9.7%)
Stomatitis	86 (16.0%)	104 (19.3%)
Any-grade musculoskeletal and connective tissue disorders	245 (45.7%)	252 (46.8%)
Bone pain	70 (13.1%)	82 (15.2%)
Back pain	59 (11.0%)	55 (10.2%)
Any-grade nervous system disorders	437 (81.5%)	456 (84.8%)
Peripheral sensory neuropathy	314 (58.6%)	340 (63.2%)
Paraesthesia	118 (22.0%)	108 (20.1%)
Tremor	71 (13.2%)	58 (10.8%)
Any-grade psychiatric disorders	141 (26.3%)	153 (28.4%)
Insomnia	61 (11.4%)	78 (14.5%)
Anxiety	58 (10.8%)	46 (8.6%)
Any-grade respiratory, thoracic and mediastinal disorders	259 (48.3%)	185 (34.4%)
Cough	90 (16.8%)	49 (9.1%)
Dyspnoea	77 (14.4%)	66 (12.3%)
Any-grade skin and subcutaneous tissue	255 (47.6%)	222 (41.3%)
Rash	86 (16.0%)	67 (12.5%)
Erythema	61 (11.4%)	47 (8.7%)

2.2.2 Legemiddelverkets vurdering

I forbindelse med utstedelse av markedsføringstillatelse konkluderte EMA med at den pivotale effektstudien for DVTd, CASSIOPEIA, viste at det å legge til daratumumab til VTd i induksjon før og konsolidering etter HMAS gav en mer effekt med hensyn på PFS. Sikkerhetsprofilen viser at for de fleste bivirkninger var det hyppigere forekomst i DVTd armen sammenliknet med VTd.

En nylig publisert artikkel konkluderer med at DVTd og VTd gav forbedret helse relatert livskvalitet mens de mottok behandling og at de signifikante forbedringene i kognitiv funksjon, emosjonell funksjon og smertesyntomer støtter nytten av å legge til daratumumab med hensyn på livskvalitet (24).

CASSIOPEIA-studien var åpen og designet med re-randomisering etter konsolidering avhengig av responsen målt 100 dager etter HMAS. Pasienter som oppnådde delvis respons eller bedre 100 dager etter HMAS ble randomisert til vedlikeholdsbehandling med daratumumab monoterapi eller observasjon. Pasienter som hadde mindre enn partiell respons ble ikke omfattet av re-randomiseringen og fortsatte med observasjon. For etablering av relativ effekt i forhold til relevant komparator i norsk klinisk praksis, gir et slikt studiedesign usikkerhet rundt forløpsdataendepunktene som blir målt fortløpende uten å ta hensyn til re-randomiseringen. Dataene fra studien var fortsatt umodne ved siste datakutt, medianverdier for antall hendelser var ikke nådd. Det relative effektforholdet endret seg i favør av VTd armen fra første til p.t. siste datakutt for både PFS og OS

I fase II studien GRIFFIN har både DVRd og VRd vist bedre effekt på det primære endepunktet, enn det resultatene fra DVTd studien CASSIOPEIA viser (25). Dette er ikke sammenliknet i en justert indirekte sammenlikning og kan ikke brukes til å trekke slutninger om størrelsen på relativ effekt.

Sett i forhold til norsk klinisk praksis, er sammenlikningen og relativ effekt i forhold til VTd lite relevant fordi VTd ikke er i noe særlig bruk til denne pasientgruppen i dag. Talidomid og lenalidomid ansees ikke som sammenliknbare av klinikere Legemiddelverket har konsultert da de vurderer at både toksisitet og effekt på PFS er forskjellig og i favør lenalidomid. Det finnes imidlertid ingen direkte sammenliknende studier av talidomid og lenalidomid. Legemiddelverket er tvilende til overførbarheten av studieresultatene fra CASSIOPEIA til norsk klinisk praksis.

2.3 INDIREKTE SAMMENLIKNINGER

Janssen-Cilag har levert to indirekte sammenlikner mot VRd og VCd. Mangel på felles komparator i studiene medførte at dette ble gjort med uankret populasjonsjustert metodikk. Tabellen under viser oversikt over de indirekte sammenlikningene. Studiene IFM 2009 og GMMG-MM5 var inkludert da de inkluderte aktuell pasientpopulasjon og behandlingsregimer angitt i norske behandlingsretningslinjer for etablering av relativ effekt.

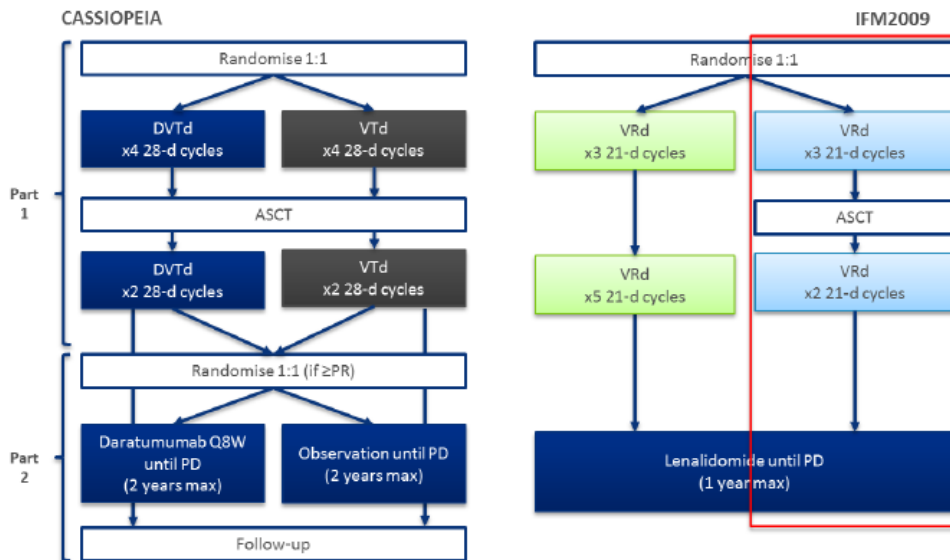
Tabell 8. Oppsummering av indirekte sammenlikninger, inkluderte studier, populasjon, metode

Studier inkludert i ITC	IFM 2009 (VRd) GMMG-MM5 (VCd)	
Pasientpopulasjon/subgruppe	Nydiagnostisert myelomatose Aktuelle for HMAS Alder under 70/65 år	
Metode	Uankret MAIC*	
Individuelle pasientdata matching	Mot VRd: Alder Kjønn Andel med IgG myelom Sykdomsstadium	Mot VCd: Alder Kjønn Sykdomsstadium ECOG/WHO status Cytogenetisk profil Serum kreatininnivå Bensyktom/lesjon Serum kalsiumnivå Hemoglobin Trombocyt-tall LDH-nivå Tung-kjedet isotype IG
Utfallsmål	OS (VCd og VRd) PFS (VCd og VRd) MRD* (VRd) Behandlingsrelaterte bivirkninger (TEAE) (VRd) Responrater (ORR, CR, VGPR)* (VRd)	

* MAIC: matching adjusted indirect comparison, MRD: Minimal residual disease, ORR: objektiv responsrate, CR: komplett respons, VGPR: very good partial response

2.3.1 Indirekte sammenlikning av DVTd og VTd vs. VRd

I denne analysen inngikk data fra begge behandlingsarmene i CASSIOPEIA og VRd med HMAS-armen fra IFM2009, som vist i figuren under. Fra CASSIOPEIA er data fra siste datakutt i 2019 inkludert og for forløpsdataendepunktene PFS og OS er re-randomiserte pasienter inkludert.



Figur 3. Sammenlikning av studiedesign for CASSIOPEIA (venstre) og IFM2009 (venstre). Rød boks viser hvilken studiearm som inngår i de indirekte sammenlikningene (Kilde: Janssen-Cilag).

Det ble matchet for alder, kjønn, andel med IgG myelom og sykdomsstadium. Det ble derimot ikke matchet for cytogenetisk profil fordi det ikke ble testet for t(14;16) i IFM2009 og svært få ble testet for t(4;14) og del17p i IFM2009 sammenliknet med CASSIOPEIA.

Resultatene fra analysene for PFS, OS og MRD er vist under.

Tabell 9. Resultater fra uankret MAIC av DVTd vs VRd og VTd vs. VRd for PFS, OS og MRD (Kilde: Janssen-Cilag)

Table 14, PFS for DVTd/VTd before and after adjustment vs VRd

	DVTd vs VRd				VTd vs VRd			
	HR	95% LCL	95% UCL	p-value	HR	95% LCL	95% UCL	p-value
Naïve comparison	0.504	0.381	0.665	<0.001	0.994	0.784	1.261	0.963
MAIC base case	0.504	0.381	0.666	<0.001	1.038	0.820	1.315	0.755

Table 15, OS for DVTd/VTd before and after adjustment vs VRd

	DVTd vs VRd				VTd vs VRd			
	HR	95% LCL	95% UCL	p-value	HR	95% LCL	95% UCL	p-value
Naïve comparison	0.386	0.239	0.622	<0.001	0.721	0.484	1.074	0.100
MAIC base case	0.399	0.249	0.641	<0.001	0.783	0.529	1.159	0.200

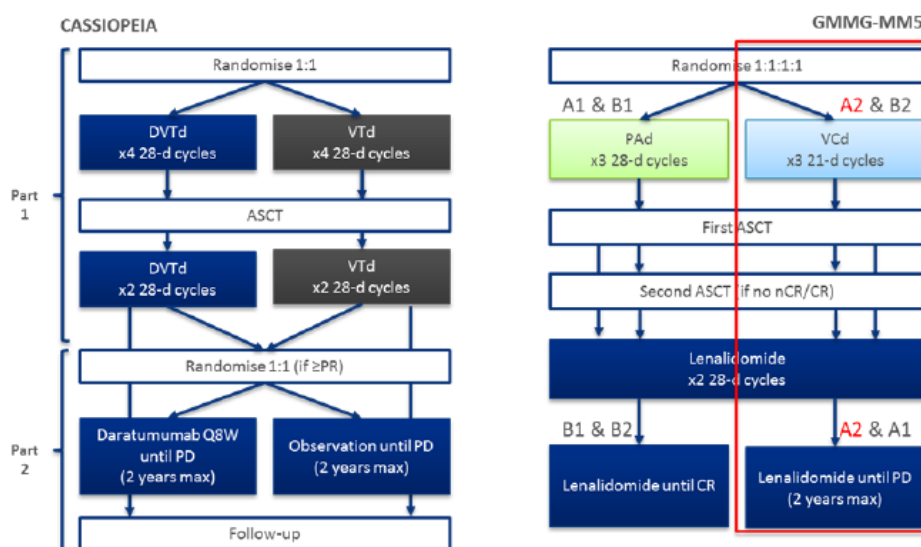
Table 16, MRD for DVTd before and after adjustment vs VRd (threshold of 10⁻⁴)

	DVTd N (%)	VRd N (%)	Rate difference (95% CI)	OR (95% CI)	p-value*
Naïve comparison	402 (74)	220 (62.9)	11.18 (4.91, 17.44)	1.685 (1.261, 2.25)	<0.0001
MAIC base case	396 (73.8)	220 (62.9)	10.98 (4.7, 17.26)	1.668 (1.248, 2.229)	0.001

Janssen-Cilag konkluderte med at DVTd var signifikant bedre enn VRd og at VTd ikke var signifikant forskjellig fra VRd for alle tre endepunktene. Med hensyn på endepunktene komplett respons og VGPR var DVTd vurdert som ikke dårligere enn VRd. For endepunktet ORR var DVTd signifikant dårligere enn VRd. Janssen-Cilag beskriver at dette må tolkes utfra at i CASSIOPEIA ble respons vurdert sentralt og basert på en validert databasert algoritme som Janssen-Cilag mener er strengere enn den utprøvderte responsen i IFM2009. For behandlingsrelaterte bivirkninger som resulterte i behandlingsavbrudd var ikke DVTd dårligere enn VRd. Janssen-Cilag mener VTd var sammenliknbar med VRd med hensyn på alle undersøkte endepunkt, men numerisk i favør VTd for PFS og OS.

2.3.2 Indirekte sammenlikning av DVTd og VTd vs. VCd

I denne analysen inngikk data fra begge behandlingsarmene i CASSIOPEIA og A2-armen fra VCd-studien GMMG-MM5, som vist i figuren under. Fra CASSIOPEIA er data fra siste datakutt i 2019 inkludert og for forløpsdataendepunktene PFS og OS er re-randomiserte pasienter inkludert.



Figur 4. Sammenlikning av studiedesign for CASSIOPEIA (venstre) og GMMG-MM5 (venstre). Rød boks viser hvilken studiearm som inngår i de indirekte sammenlikningene (Kilde: Janssen-Cilag).

Det ble matchet for alder, kjønn, sykdomsstadium, ECOG/WHO status, cytogenetisk profil, serum kreatininnivå, bensyke/lesjon, serum kalsiumnivå, hemoglobin, trombocyt-tall, LDH-nivå og tungkjedet isotype IG. Anemi og nyreinsuffisiens ble ikke matchet for på grunn av ulikheter i rapporterte verdier for anemi og kun én pasient i hver arm fra CASSIOPEIA hadde nyreinsuffisiens. Matching gjorde at baseline pasientkarakteristika var godt balansert, men med mer enn halvering i effektiv utvalgsstørrelse (ESS).

Resultatene fra analysene for PFS og OS er vist under. Janssen-Cilag konkluderte med at DVTd var signifikant bedre enn VCd og at VTd ikke var signifikant forskjellig fra VCd for både PFS og OS.

Tabell 10. Resultater fra uankret MAIC av DVTd vs VCd og VTd vs. VCd for PFS og OS (Kilde: Janssen-Cilag)

Table 17: PFS for DVTd/VTd before and after adjustment vs VCd

	DVTd vs VCd				VTd vs VCd			
	N/ESS	Median (months)	HR (95% CL)	p-value	N/ESS	Median (months)	HR (95% CL)	p-value
Naïve comparison	543	NR	0.43 (0.30, 0.60)	<0.0001	542	41.7	0.85 (0.62, 1.17)	0.3191
MAIC base case	206	NR	0.40 (0.26, 0.61)	<0.0001	211	41.7	0.93 (0.64, 1.35)	0.6881

Table 18: OS for DVTd/VTd before and after adjustment vs VCd

	DVTd vs VCd				VTd vs VCd			
	N/ESS	Median (months)	HR (95% CL)	p-value	N/ESS	Median (months)	HR (95% CL)	p-value
Naïve comparison	543	NR	0.39 (0.21, 0.71)	0.0023	542	NR	0.72 (0.42, 1.24)	0.2338
MAIC base case	206	NR	0.37 (0.18, 0.76)	0.0064	211	NR	0.77 (0.40, 1.47)	0.4295

2.3.3 Legemiddelverkets vurdering

De indirekte sammenlikningene mot VRd og mot VCd er av svært ulik kvalitet og den sistnevnte gir en vesentlig grundigere gjennomgang av sammenliknbarhet av studiene og validiteten til resultatene.

Den indirekte sammenlikningen av behandlingsarmene i CASSIOPEIA mot VRd+HMAS-armen fra IFM2009 er usikker med hensyn på sammenliknbarhet av

- studiedesign
 - o Ulik vedlikeholdsbehandling der CASSIOPEIA hadde re-randomisering til vedlikeholdsbehandling avhengig av respons, mens i IFM2009 fikk alle samme vedlikeholdsbehandling uavhengig av respons. 50 % av de re-randomiserte pasientene i CASSIOPEIA fikk ikke behandling i vedlikeholdsfasen.
 - o Ulikt antall sykluser i både induksjon og konsolideringsfasen i CASSIOPEIA (4+2) vs. IFM2009 (3+2).
 - o ulik lengde på oppfølgingstid, 29 måneders vs. 44 måneder.
 - o ulik lengde på vedlikeholdsbehandling, maksimalt 2 år vs. maksimalt 1 år.
- definisjon av utfallsmål
 - o i CASSIOPEIA var det benyttet databasert algoritme for vurdering av respons, mens utprøver vurderte progresjon og respons i IFM2009, og den databaserte er strengere.
- pasientkarakteristika
 - o hos omtrent en fjerdedel av pasientene i IFM2009 ble cytogenetisk profil ikke testet, denne andelen var svært mye lavere (7 %) i CASSIOPEIA.
 - o Manglende rapportering av viktige prognostiske faktorer som β 2-mikroglobulin, serum albumin og LDH.

De indirekte sammenlikningene av behandlingsarmene i CASSIOPEIA mot VCd+HMAS-armen fra GMMG-MM5 er usikker med hensyn på sammenliknbarhet av

- studiedesign
 - o ulik lengde på oppfølgingstid, 29 måneders vs. 60 måneder.
 - o mulighet for en andre HMAS i GMMG-MM5 avhengig av respons, og 27,8 % fikk dette
 - o ulik konsolideringsbehandling etter HMAS, i CASSIOPEIA samme som legemidler i induksjon og konsolideringsfasen, mens i GMMG-MM5 fikk de lenalidomid i konsolideringsfasen og ikke VCd slik som de fikk i induksjonsfasen.
 - o ulik vedlikeholdsbehandling der CASSIOPEIA hadde re-randomisering til vedlikeholdsbehandling avhengig av respons, mens i GMMG-MM5 fikk alle lenalidomid uavhengig av respons. 50 % av de re-randomiserte pasientene i CASSIOPEIA fikk ikke behandling i vedlikeholdsfasen.
 - o ulikt antall sykluser i både induksjon og konsolideringsfasen i CASSIOPEIA (4+2) vs. GMMG-MM5 (3+2).)
- inklusjonskriterier
 - o Ulik alder, i CASSIOPEIA ble kun pasienter under 65 år inkludert, mens i GMMG-MMY5 ble pasienter opp til 70 år inkludert. Man k. an ikke justere for denne forskjellen siden aldersgruppen 65-70 år ikke er inkludert i CASSIOPEIA.
 - o Ulike diagnosekriterier, nyere sykdomsdefinisjon i CASSIOPEIA.
 - o Ulik ECOG status, der GMMG-MMY5 inkluderte pasienter med ECOG 0-3, inkluderte, CASSIOPEIA pasienter med ECOG 0-2. Dette kan ikke justeres for siden ECOG 3 ikke er inkludert i CASSIOPEIA.
 - o Noen ulikheter i enkelte serum-laboratorieverdier.
 - o Pasienter med autoimmun hemolytisk anemi og trombocytopeni var ekskludert i GMMG-MMY, men det er ikke spesifikt oppgitt om disse var eksklusjonskriterier i CASSIOPEIA.
- definisjon av utfallsvariabler for progresjon og respons
 - o i CASSIOPEIA var det benyttet en databasert algoritme for respons og progresjon, mens utprøver vurderte progresjon og respons i GMMG-MMY5.
- pasientkarakteristika var overveidende like og kunne matches for, men:
 - o GMMG-MMY5 hadde en svært mye høyere andel pasienter med nyreinsuffisiens (15.5 % vs. <1 %) som kan gi bias i favør CASSIOPEIA fordi dette ikke kunne matches for.
 - o GMMG-MMY5 hadde høyere andel pasienter med anemi som kan tenkes å gi bias i favør CASSIOPEIA.
 - o GMMG-MMY5 hadde en litt høyere andel pasienter med del17p som kan tenkes gi bias i favør CASSIOPEIA.
 - o GMMG-MMY5 hadde en lavere andel pasienter med forhøyet LDH som kan tenkes gi bias i favør GMMG-MMY5.

Flere ulikheter i studiedesignet hindrer en valid indirekte sammenlikning av DVTd og VRd og av DVTd og VCd. En avgjørende forskjell er CASSIOPEIA-studiens del 2 med re-randomisering etter respons og ulik lengde på vedlikeholdbehandlingen. De endepunktene som er aktuelle for etablering av relativ effekt for

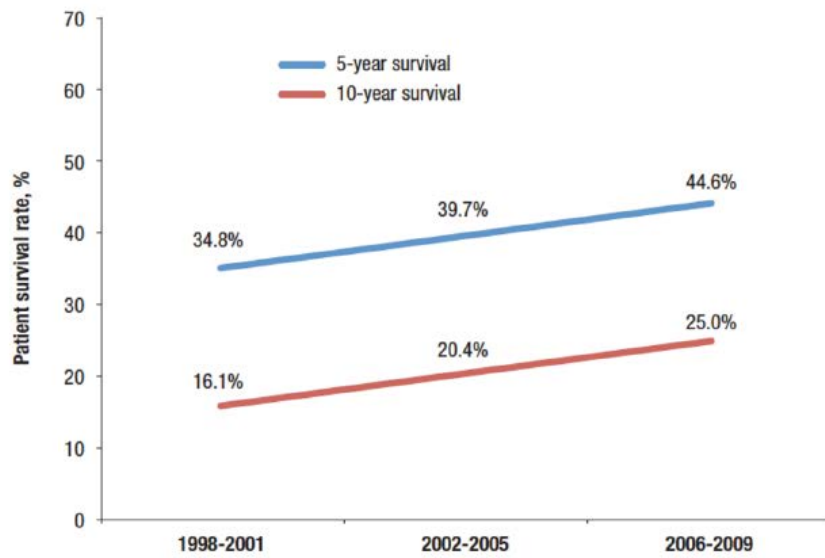
bruk i en helseøkonomisk analyse er forløpsdataendepunkter som PFS og OS. Disse er påvirket av ulikhetene i studiedesignet fordi de måles basert på alle delene i studien. Analysene kunne ikke justere for ulikheter i design. Analysene er derfor en sammenlikning av hele behandlingen og inkluderer derfor re-randomisering (CASSIOPEIA), en andre HMAS (GMMG-MMY5) og ulik vedlikeholdsbehandling (daratumumab, lenalidomid eller observasjon) og ikke sammenlikning av induksjons- og konsolideringsbehandlingene alene.

Cytogenetiske avvik er vanlig i myelomatose, og hypodiploiditet (t(4;14), t(14;16) og t(14;20)), gain 1q, del 1p, del 13 og/eller del 17 ved diagnosetidspunkt indikerer dårlig prognose (1). I Norge er forekomsten av cytogenetiske avvik omtrent slik: t(4;14): 15 %, del 13: 50 %, del 17: 15 %, t(11;14): 15 %. (1). I tillegg er høy β 2-mikroglobulin, lav serum albumin og økt LDH viktige prognostiske faktorer.

En grunnleggende antagelse for uankret MAIC er at alle effektmodifiserende og prognostiske faktorer skal justeres for. Spesielt i sammenlikningen mot VRd er det mange viktige prognostiske faktorer man ikke får justert for som vil ha avgjørende betydning for PFS og OS resultatene.

Viktige forskjeller i studiedesign som det ikke er mulig å justere for og mangel på matching for viktige prognostiske faktorer, gjør at det ikke er mulig å etablere troverdig og valid kvantifiserbar relativ effekt for sammenlikningen DVTd vs. VRd, og VTd vs. VRd, for anvendelse i en helseøkonomisk analyse. Vesentlige ulikheter i studiedesign hindrer også en valid og troverdig sammenlikning av DVTd vs. VCd, og VTd vs. VCd. Disse indirekte sammenlikningene er nylig publisert (26), men basert på et tidligere datakutt fra CASSIOPEIA. Resultatene er sammenfallende med den innlevert dokumentasjonen og forfatterne beskriver en rekke begrensninger som samsvarer med de begrensningene Legemiddelverket også påpeker i denne metodevurderingen.

CASSIOPEIA (rekruttering 2015-2017) er også en nyere studie enn både IFM2009 (rekruttering fra 2010) og GMMG-MM5 (rekruttering (2010-2012)), og dette vil trolig ha innvirkning på resultatene. Overlevelsen til myelomatosepasienter har økt betraktelig de siste 20 årene på grunn av nye behandlingsmuligheter. Data fra SEER viser at 10 års overlevelse fra diagnose har økt til 25 %, som vist i figuren under.

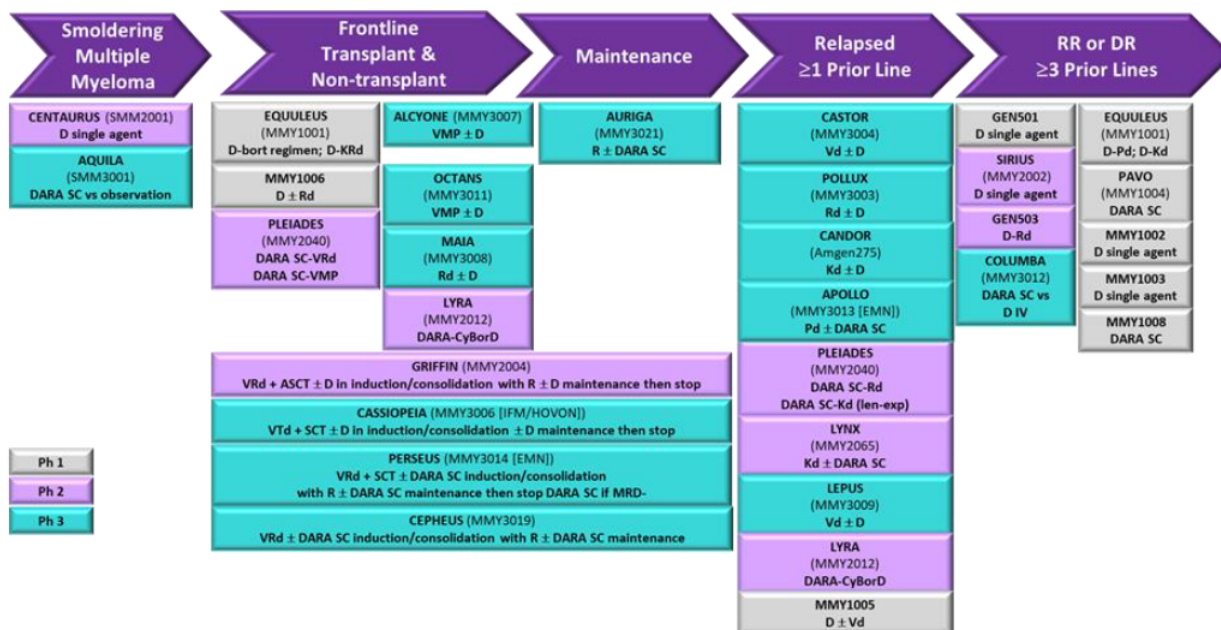


Figur 5. Myelomatose, 5 og 10 års overlevelse, modifisert fra Pulte et al 2014/2015, figuren hentet fra (27)

Norske klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med, beskriver også økt overlevelse for pasienter med myelomatose de senere årene på grunn av tilgang til bedre behandling.

2.4 STUDIER SOM PÅGÅR

Figuren under viser det kliniske studieprogrammet for daratumumab og som omfatter alle faser av myelomatosebehandlingen.



ASCT = autologous stem cell transplant; Bor(t) = bortezomib; Cy = cyclophosphamide; CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; D = daratumumab; d = dexamethasone; DARA = daratumumab; DR = double refractory; IV = intravenous; K = carfilzomib; Kd = carfilzomib-dexamethasone; KRd = carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone; len = lenalidomide; len-ref = lenalidomide-refractory; MRD = minimal residual disease; Pd = pomalidomide-dexamethasone; Ph = phase; POM = pomalidomide; R = lenalidomide; Rd = lenalidomide-dexamethasone; RR = relapsed refractory; SC = subcutaneous; SCT = stem cell transplant; T = thalidomide; Rd = bortezomib-lenalidomide-dexamethasone; Vd = bortezomib-dexamethasone; VMP = bortezomib-melphalan-prednisone; VRd = bortezomib-lenalidomide-dexamethasone; VTd = bortezomib-thalidomide-dexamethasone

Figur 6 Klinisk studieprogram for daratumumab (Kilde Janssen-Cilag)

Den pågående fase III studien PERSEUS er relevant for den pasientgruppen denne metodevurderingen omhandler. Denne studien undersøker induksjons- og vedlikeholdsbehandling med DVRd sammenliknet med VRd som induksjons og vedlikeholdsbehandling med planlagt ferdigstilling i november 2029 (6). Janssen-Cilag skrive at de forventer markedsføringstillatelse for denne kombinasjonsbehandlingen i 2024.

ØKONOMISK ANALYSE

3.1 SAMMENLIKNING AV BEHANDLINGSKOSTNADER

3 Det er satt opp en oversikt over legemiddelkostnader basert på henholdsvis maks AUP og Sykehusinnkjøp HF div. LIS AUP for de mest brukte kombinasjonsbehandlingene for nydiagnostiserte myelomatosepasienter aktuelle for HMAS (Tabell 11, Tabell 12, Tabell 13, Tabell 14). Kostnadene er satt opp som gjennomsnittskostnader hver fjerde uke for varigheten av behandlingen, samt totale kostnader for et fullt behandlingsforløp. Beregningene er gjort med bakgrunn i anbefalt standarddoser i handlingsprogrammet og CASSIOPEIA studien uten vedlikeholdsbehandling (DVTd) (1, 25). Dosering for overflate og vekt er gjort med utgangspunkt i en tenkt standardpasient som har en overflate på 1,73 m² og veier 75 kg. Doseringen av DVRd er lik doseringen av DVTd fra CASSIOPEIA (kapittel 1.5.2), men talidomid er erstattet med lenalidomid 25 mg (14 dager på, 7 dager av) tilsvarende lenalidomiddoseringen for VRd (1):

- Induksjon, syklus 1-4
 - Daratumumab 16 mg/kg IV⁸
Syklus 1-2: dag 1, 8, 15 og 22
Syklus 3-4: dag 1 og 15
 - Bortezomib 1,3 mg/m² SC
Syklus 1-4: dag 1, 4, 8 og 11
 - Lenalidomid 25 mg PO dag 1–14 fulgt av 7 dagers pause
 - Deksametason
Syklus 1-2: 40 mg PO dag 1, 8, 9, 15, 16, 22 og 23
Syklus 3-4: 40 mg PO dag 1 og 2, deretter 20 mg PO dag 8, 9, 15 og 16

- Konsolidering etter HMAS, syklus 5-6
 - Daratumumab 16 mg/kg IV
Syklus 5-6: dag 1 og 15
 - Bortezomib 1,3 mg/m² SC
Syklus 5-6: dag 1, 4, 8 og 11
 - Lenalidomid 25 mg dag 1–14 fulgt av 7 dagers pause
 - Deksametason 20 mg PO
Syklus 5-6: dag 1, 2, 8, 9, 15 og 16

⁸ IV = intravenøst, SC = subkutan, PO = peroralt

Fase II GRIFFIN-studien og fase III PERSEUS-studien beskriver doseringene for DVRd ulikt, så det er usikkert hvordan doseringen vil bli i klinisk praksis.

For bortezomib og daratumumab er det også relevant å inkludere administrasjons- og reisekostnader i forbindelse med injeksjon/infusjon og reisekostnader for pasienter. I analysen er det kun tatt hensyn til antatt merkostnad ved å legge daratumumab til behandlingsskemasjonen VRd. Denne merkostnaden er beregnet til 2 969 NOK per administrasjon (28).

Legemiddelverket har ikke inkludert deling av hetteglass i kostnadsberegningene, og dermed er totale behandlingsskostnader noe høyere for samtlige behandlinger inkludert i analysen sammenlignet med budsjettberegningene sendt inn av Janssen Cilag AS.

Tabell 11. Legemiddelkostnader maks AUP inkl. mva.

Legemiddelgruppe	Legemiddel	4-ukerskostnader i maks AUP per pasient (NOK)	Administrasjonsform
Proteasomhemmere	Bortezomib	52 992	Injeksjon (s.c.)
Imider	Lenalidomid (Revlimid)	53 592	Kapsler
	Talidomid	8 364	Kapsler
Alkylerende cytostatika	Syklofosamid	281	Kapsler
Andre	Daratumumab (Darzalex)	201 972	Subkutan formulering ⁹
	Deksametason	412-618	Kapsler

⁹ Den subkutane og den intravenøse administreringen av daratumumab har tilnærmet samme pris for en voksen pasient, og administreringsform vil dermed ikke påvirke kostnaden i nevneverdig grad.

Tabell 12. Kostnader kombinasjonsbehandling maks AUP inkl. mva.

Kombinasjon	Inkluderte legemidler	4-ukerskostnad basert på maks AUP per pasient (NOK)	Totalkostnader per fullførte behandlingsforløp per pasient (uten vedlikeholdsbehandling)
DVTd	Daratumumab, Bortezomib, Talidomid, Deksametason	251 110	1 506 662
VTd	Bortezomib, Talidomid, Deksametason	63 004	378 024
VRd	Bortezomib, Lenalidomid, Deksametason	108 232	649 393
VCd	Bortezomib, Syklofosamid, Deksametason	54 921	329 528
DVRd	Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomid, Deksametason	394 568	1 775 558

Tabell 13. Legemiddelkostnader LIS AUP inkl. mva.

Legemiddelgruppe	Legemiddel	4-ukerskostnader basert på LIS AUP per pasient (NOK)	Administrasjonsform
Proteasomhemmere	Bortezomib		Injeksjon (s.c.)
Imider	Lenalidomid (Revlimid)		Kapsler
	Talidomid		Kapsler
Alkylerende cytostatika	Syklofosamid		Kapsler
Andre	Daratumumab (Darzalex)		Subkutan formulering
	Deksametason		Kapsler

Tabell 14. Kostnader kombinasjonsbehandling LIS AUP inkl. mva.

Kombinasjon	Inkluderte legemidler	4-ukerskostnad i LIS AUP per pasient (NOK)	Totalkostnader per fullførte behandlingsforløp per pasient (uten vedlikeholdsbehandling)
DVTd	Daratumumab, Bortezomib, Talidomid, Deksametason	██████	██████
VTd	Bortezomib, Talidomid, Deksametason	██████	██████
VRd	Bortezomib, Lenalidomid, Deksametason	██████	██████
VCd	Bortezomib, Syklofosamid, Deksametason	██████	██████
DVRd	Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomid, Deksametason	██████	██████

BUDSJETTKONSEKVENSER

Dagens behandling for nydiagnostiserte myelomatosepasienter som skal til HMAS er VRd for de aller fleste. VRd vil dermed være behandlingen som blir helt eller delvis erstattet av DVTd i hovedanalysen. Budsjettberegningene blir dermed gjort med fratrukk av kostnader for et behandlingsregime som ikke er besluttet innført av RHFene.

Det er gjennomført et scenario av budsjettkonsekvensene hvis DVTd erstatter VTd. VTd er per i dag den eneste behandlingen som har godkjent medisinsk indikasjon for nydiagnostiserte myelomatosepasienter som skal til HMAS. I følge klinikere blir under 10 % behandlet med VTd i dag.

I tillegg er merkostnaden per pasient beregnet dersom DVRd blir brukt i stedet for DVTd.

Det er ca. 200 nydiagnostiserte myelomatosepasienter som skal til HMAS årlig. I budsjettberegningen er det lagt til grunn at DVTd vil bli gitt til 20 % av disse pasientene i år 5.

Tabell 15 og Tabell 16 viser de estimerte budsjettkonsekvensene for år 5 i henholdsvis maks AUP og LIS AUP inkl. mva. årlig hvis DVTd innføres. Det antas at pasientantallet vil være stabilt kommende år. Det er ikke tatt hensyn til i analysen at lenalidomid mister patentbeskyttelsen innen få år.

Mer detaljer rundt utregningen av budsjettanalysen finnes i Appendiks 1: Budsjettberegninger. Til orientering så er kostnadene som trekkes fra dersom DVTd ikke innføres, kostnader som er basert på bruk av VRd som ikke har noen beslutning om innføring i systemet Nye metoder. Som det fremgår er disse kostnadene ikke ubetydelige med estimert årlige kostnad på 130 millioner NOK basert på maks. AUP.

Tabell 15. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett hvis DVTd blir innført, maks AUP inkl. mva (i millioner NOK). I beregningene er det antatt at det er VRd som fortreges.

	Årlige kostnader i millioner NOK
DVTd innføres	164
DVTd ikke innføres	130
Årlige budsjettvirkning fra år 5 hvis DVTd blir innført	34

Tabell 16. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett hvis DVTd blir innført, LIS AUP inkl. mva (i millioner NOK). I beregningene er det antatt at det er VRd som fortreges.

	Årlige kostnader i millioner NOK
DVTd innføres	
DVTd ikke innføres	
Årlige budsjettvirkning hvis DVTd blir innført	

Med et anslag på 200 pasienter per år, hvorav 20 % får behandling med DVTd i stedet for VRd, vil budsjettkonsekvensene være 34 millioner NOK basert på maks AUP [redacted] årlig fra år 5.

I scenarioet hvor DVTd erstatter VTd er det antatt at DVTd erstatter VTd for samtlige pasienter. Dette vil føre til en merkostnad på ca. 1,1 millioner NOK maks AUP [redacted] per pasient, totalt 169-254 millioner NOK maks AUP [redacted] per år fra år 5.

I et scenario hvor DVRd blir brukt i stedet for DVTd er merkostnaden på ca. 269 000 NOK maks AUP [redacted] per pasient.

Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

OPPSUMMERING OG DISKUSJON

Myelomatose er per i dag en ikke-kurerbar, kronisk kreftform. Levetiden har imidlertid økt de siste årene på grunn av tilgang til bedre behandling. De fleste pasientene som får høydosebehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS) lever mer enn 5 år og mange lever mer enn 10 år. De mottar mange 5 behandlingslinjer, og 10 behandlingslinjer er ikke uvanlig. Progresjonsfri overlevelse er dermed et viktig endepunkt for å vurdere effekt av en behandling.

Daratumumab har vist effekt ved behandling av tilbakefall av myelomatose og er innført for bruk norsk klinisk praksis i kombinasjon med bortezomib og deksametason eller som monoterapi (27, 29).

Daratumumab har vist effekt i kombinasjon med bortezomib, talidomid og deksametason (DVTd) som induksjon før, og konsolidering etter HMAS til nydiagnostiserte pasienter sammenliknet med bortezomib, talidomid, deksametason (VTd). DVTd gav signifikant økt andel pasienter med stringent komplett respons samt viste forlenget progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse. Studiedesign med re-randomisering til vedlikeholdsbehandling eller observasjon gir imidlertid stor usikkerhet i forløpsdataendepunktene PFS og OS som blir målt fortløpende uten å ta hensyn til re-randomiseringen. PFS og OS data var fortsatt umodne ved siste datakutt. Både PFS og OS endret seg i favør VTd armen fra første til p.t. siste datakutt.

Bivirkningsprofilen fra CASSIOPEIA-studien viste at bivirkningene var overveidende like i type for de to behandlingsarmene, men noe høyere i frekvens for DVTd-armen sammenliknet med VTd-armen. Det ble også observert en forventet og klinisk relevant økning i hematologiske forandringer for pasientene som mottok DVTd sammenliknet med VTd.

Som beskrevet i metodevurderingen er VRd relevant komparator i norsk klinisk praksis, mens VTd og VCd står i oppført som alternativer i norske behandlingsretningslinjer. Relativ effekt mellom DVTd og VRd må etableres gjennom indirekte sammenlikninger. Vesentlige ulikheter i studiedesign mellom studiene som inngår i den innleverte indirekte sammenlikningen gjør det vanskelig å etablere et valid relativt effektestimat for DVTd mot VRd. Hverken VRd eller VCd har markedsført indikasjon for pasienter med nydiagnostisert myelomatose som er aktuelle for HMAS.

Klinikere har gitt innspill på at talidomid har flere bivirkninger og er ganske toksisk i kombinasjon med bortezomib samt har vist dårligere effekt enn lenalidomid. Det vil være ønskelig med et regime med lenalidomid i stedet for talidomid. I klinisk praksis vil det bli gjort vurdering basert på den enkelte pasient om mereffekten av å legge til daratumumab er verdt den ekstra toksisiteten som talidomid medfører basert på pasientens alder, komorbiditet og preferanser. Det er usikkert hvor mange pasienter som vil motta DVTd i forhold til VRd. På grunnlag av dette vurderer Legemiddelverket kombinasjonen DVTd å være mindre aktuell som induksjonsbehandling før og konsolideringsbehandling etter HMAS i norsk klinisk praksis.

Oppsummert mangler det grunnlag for å gjøre en kostnad-per-QALY analyse som er relevant i forhold til norsk klinisk praksis. Dermed vil det ikke være mulig å gjøre en meningsfull kvantitativ vurdering av kostnadseffektiviteten for DVTd mot hverken VTd, VRd eller VCd. Ved gjennomgang av den innleverte dokumentasjonen og en samlet vurdering av både dokumentasjonen og forholdene beskrevet i kapitlene

over, vurderer Legemiddelverket at det ikke er forelagt data som kan informerer en CUA-analyse godt nok til at den vil være egnet som beslutningsgrunnlag.

Totalkostnader per fullførte behandlingsforløp per pasient (uten vedlikeholdsbehandling) er svært høy for DVTd sammenliknet med andre behandlingsalternativer. DVTd gir en kostnadsøkning på om lag 850 000 NOK () per pasient i forhold til VRd.

Legemiddelverket har vurdert budsjettkonsekvensene av å innføre DVTd til 34 millioner NOK basert på maks AUP og . per år fra år 5. I disse analysene er det lagt til grunn at DVTd delvis etterstatter VRd. Sistnevnte er ikke besluttet innført, men er lagt til grunn som fratrukk i kostnadene i budsjettvirkningen ettersom klinikerne har gitt innspill om at VRd er tatt i bruk hos den aktuelle pasientgruppen.

Statens legemiddelverk, 09-02-2021

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Saksutredere:
Kaspar Nieland
Randi Krontveit
Camilla Hjelm

REFERANSER

1. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer. 2020.
2. Oncolex. Myelomatose 2020 [Available from: <http://oncolex.no/Myelomatose>.
3. Norway CRo. Cancer in Norway 2018 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. 2019.
4. Statenslegemiddelverk. ID2017_049:Lenalidomid (Revlimid) til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som har gjennomgått autolog stamcelletransplantasjon 2018 [Available from: [https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Lenalidomid_Revlimid%20\(ID2017_49%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Lenalidomid_Revlimid%20(ID2017_49%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf).
5. <https://oslo-universitetssykehus.no/kliniske-studier/induksjonsbehandling-for-forste-hmas-for-myelomatose> [Available from: <https://oslo-universitetssykehus.no/kliniske-studier/induksjonsbehandling-for-forste-hmas-for-myelomatose>.
6. Daratumumab, VELCADE (Bortezomib), Lenalidomide and Dexamethasone Compared to VELCADE, Lenalidomide and Dexamethasone in Subjects With Previously Untreated Multiple Myeloma (Perseus) [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03710603>.
7. Moreau P, San Migue J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2017;28.
8. Regionalt cancercentrum. Myelom Nationellt vårdprogram 2020 [Available from: <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/myelom/varprogram/nationellt-varprogram-myelom.pdf/>.
9. Zou Y, Sheng Z, Niu S, Wang H, Yu J, Xu J. Lenalidomide versus thalidomide based regimens as first-line therapy for patients with multiple myeloma. *Leukemia & Lymphoma*. 2013;54(10):2219-25.
10. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, Leleu X, Caillot D, Escoffre M, et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. 2017;376(14):1311-20.
11. Durie BG, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2017;389(10068):519-27.
12. Goldschmidt H, Mai EK, Dürig J, Scheid C, Weisel KC, Kunz C, et al. Response-adapted lenalidomide maintenance in newly diagnosed myeloma: results from the phase III GMMG-MM5 trial. *Leukemia*. 2020;34(7):1853-65.
13. Mai EK, Bertsch U, Dürig J, Kunz C, Haenel M, Blau IW, et al. Phase III trial of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) versus bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAD) in newly diagnosed myeloma. *Leukemia*. 2015;29(8):1721-9.
14. EMA/SLV. Preparatomtale (SPC) deksametason [Available from: https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/11-8815.pdf.

15. EMA/SLV. Preparatomtale (SPC) bortezomib [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/velcade-epar-product-information_no.pdf.
16. EMA/SLV. Preparatomtale (SPC) talidomid [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/thalidomide-celgene-epar-product-information_no.pdf.
17. EMA/SLV. Preparatomtale (SPC) daratumumab [Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004077/WC500207296.pdf.
18. EMA/SLV. Preparatomtale (SPC) lenalidomid [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revlimid-epar-product-information_no.pdf.
19. EMA/SLV. Preparatomtale (SPC) cyklofosamid [Available from: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/13-9571.pdf>.
20. Moreau P, Attal M, Hulin C, Arnulf B, Belhadj K, Benboubker L, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet*. 2019;394(10192):29-38.
21. Norsk Legemiddelhandbok, 2020 [Available from: <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/L2.1.7.7>.
22. Regionala cancercentrum. Nationella Regimbiblioteket 2020 [Available from: <http://www.regimbiblioteket.se/regim.html?id=5466&b=14>.
23. EMA. European Public Assessment Report Darzalex. 2020.
24. Roussel M, Moreau P, Hebraud B, Laribi K, Jaccard A, Dib M, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab for transplantation-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): health-related quality of life outcomes of a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Haematology*. 2020;7(12):e874-e83.
25. Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, Sborov DW, Reeves B, Rodriguez C, et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. *Blood*. 2020;136(8):936-45.
26. Moreau P, Hebraud B, Facon T, Leleu X, Hulin C, Hashim M, et al. Front-line daratumumab-VTd versus standard-of-care in ASCT-eligible multiple myeloma: matching-adjusted indirect comparison. *0(0):null*.
27. Statenslegemiddelverk. Hurtig metodevurdering. Daratumumab som kombinasjonsbehandling med bortezomib og deksametason til behandling av voksne pasienter med myelomatose som har fått minst én tidligere behandling [Available from: <https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Daratumumab%20+%20bortezomib-%20hurtig%20metodevurdering.pdf>.
28. LIS ANBEFALINGER FOR ONKOLOGISKE OG KOLONISTIMULERENDE LEGEMIDLER.
29. Statenslegemiddelverk. Hurtig metodevurdering. Daratumumab ved tredjelinjebehandling av tilbakevendende og behandlingsrefraktær myelomatose [Available from: https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Daratumumab%20-%20HVMV%20ID2016_026.pdf.

APPENDIKS 1: BUDSJETTBEREGNINGER

Budsjettvirkningene for år 1-5 etter innføring er basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene. En ser derfor på to scenarier:

- A) Metoden blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene – for nydiagnostiserte myelomatose pasienter som er aktuelle for HMAS
- B) Metoden blir ikke anbefalt for bruk

Budsjettvirkningene blir differansen mellom de to scenariene.

Janssen-Cilag AS har levert dokumentasjon for metoden DVTd.

A.1.2 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling

Antall pasienter som forventes å bli behandlet med DVTd samt antall pasienter som forventes å bli behandlet med VRd i de første fem årene, presenteres i A. Tabell 1. Budsjettkonsekvensen som ble levert av Janssen-Cilag AS estimerte en markedsandel for DVTd på 5% i år 1, som øker til 18% i år 5. Dette er i tråd med Legemiddelverkets vurdering basert på tilbakemeldinger fra klinikere, og følgende beregninger har blitt gjort:

- Hvis DVTd blir anbefalt for bruk vil DVTd ha en markedsandel på 20% i år 5.

Den antatt årlige pasientpopulasjonen er 200.

A. Tabell 1: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med DVTd og VRd over den neste femårs-perioden – dersom DVTd tas i bruk. Basert på 200 pasienter totalt

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
DVTd	10	20	30	36	40
VRd	190	180	170	164	160

A. Tabell 2: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med DVTd og VRd den neste femårs-perioden – dersom DVTd IKKE tas i bruk. Basert på 200 pasienter totalt

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
DVTd	0	0	0	0	0
VRd	200	200	200	200	200

A.1.3 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

Kostnader per pasient for DVTd og VRd er beskrevet i kapittel 3.1. Behandlingsforløpene for DVTd og VRd varer i 24 uker, dermed fullfører pasienten behandlingsforløpet innen et år. Kostnader til vedlikeholdsbehandling er ikke inkludert i analysen. Det er heller ikke kostnader til påfølgende behandlingslinjer. A. Tabell 3 - A. Tabell 6 viser gjennomsnittskostnader per pasient per år de neste 5 årene hvis DVTd blir tatt i bruk versus hvis de ikke blir tatt i bruk.

A. Tabell 3. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient per år – dersom DVTd blir tatt i bruk, maks AUP inkl. mva.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
DVTd, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	kr 75 333	kr 0	kr 0	kr 0	kr 0
DVTd, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		kr 150 666	kr 0	kr 0	kr 0
DVTd, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			kr 225 999	kr 0	kr 0
DVTd, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				kr 271 199	kr 0
DVTd, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					kr 301 332
VRd, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	kr 616 924	kr 0	kr 0	kr 0	kr 0
VRd, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		kr 584 454	kr 0	kr 0	kr 0
VRd, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			kr 551 985	kr 0	kr 0
VRd, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				kr 532 503	kr 0
VRd, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					kr 519 515

A. Tabell 4. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient per år – dersom DVTd IKKE blir tatt i bruk, maks AUP inkl. mva.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
DVTd, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	kr 0	kr 0	kr 0	kr 0	kr 0
DVTd, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		kr 0	kr 0	kr 0	kr 0
DVTd, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			kr 0	kr 0	kr 0
DVTd, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				kr 0	kr 0
DVTd, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					kr 0
VRd, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	kr 649 394	kr 0	kr 0	kr 0	kr 0
VRd, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		kr 649 394	kr 0	kr 0	kr 0
VRd, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			kr 649 394	kr 0	kr 0

VRd, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				kr 649 394	kr 0
VRd, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					kr 649 394

A. Tabell 5. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient per år – dersom DVTd blir tatt i bruk LIS AUP inkl. mva.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
DVTd, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	■	■	■	■	■
DVTd, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		■	■	■	■
DVTd, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			■	■	■
DVTd, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				■	■
DVTd, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					■
VRd, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	■	■	■	■	■
VRd, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		■	■	■	■
VRd, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			■	■	■
VRd, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				■	■
VRd, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					■

A. Tabell 6. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient per år – dersom DVTd IKKE blir tatt i bruk LIS AUP inkl. mva.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
DVTd, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	■	■	■	■	■
DVTd, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		■	■	■	■
DVTd, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			■	■	■
DVTd, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				■	■
DVTd, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					■

VRd, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	██████	█	█	█	█
VRd, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		██████	█	█	█
VRd, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			██████	█	█
VRd, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				██████	█
VRd, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					██████

5.1.1 Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten

De estimerte budsjettkonsekvensene over de neste 5 årene ved å ta i bruk DVTd er presentert i A. Tabell 7 og A. Tabell 8.

A. Tabell 7. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av DVTd ved nydiagnostiserte myelomatose pasienter aktuelle for HMAS (i millioner NOK Maks AUP. Basert på 200 pasienter totalt

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
DVTd innført	138	147	156	161	164
DVTd ikke innført	130	130	130	130	130
Budsjettvirkning av anbefaling	9	17	25	31	34

A. Tabell 8. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av DVTd ved nydiagnostiserte myelomatose pasienter aktuelle for HMAS (i millioner NOK LIS AUP inkl. mva.). Basert på 200 pasienter totalt

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
DVTd innført	█	█	█	█	█
DVTd ikke innført	█	█	█	█	█
Budsjettvirkning av anbefaling	█	█	█	█	█

De estimerte årlige budsjettvirkningene fra år 5 hvis DVTd blir tatt i bruk er 34 millioner NOK maks AUP

████████████████████

Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

ID2019_078 Daratumumab, bortezomib, talidomid og deksametason. Kombinasjonsbehandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som er aktuelle for autolog stamcelletransplantasjon

26 august 2019 avgjorde Bestillerforum RHF at det skulle gjennomføres en hurtig metodevurdering for daratumumab i kombinasjon med bortezomib, talidomid og deksametason (DVTd) til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som er aktuelle for autolog stamcelletransplantasjon. Metodevarselet, som danner grunnlag for denne avgjørelsen, datert juni 2019 ble utarbeidet av SLV i samarbeid med FHI. I metodevarselet henviser man til handlingsprogrammet der følgende tre induksjonsregimer: VCd, VRd, og VTd vurderes som sidestilt som dagens behandling. Dette gir en føring på hvilke regimer som skal benyttes som komparatorer i den helseøkonomiske analysen for DVTd.

I starten av juli 2020, sendte Janssen inn omfattende, fullstendig dokumentasjon til SLV for å imøtekomme beslutningen i Bestillerforum RHF fra 26 august 2019 om hurtig metodevurdering. Innsendt dokumentasjonen inneholdt analyser av kostnadseffektiviteten til DVTd opp mot *alle* de tre relevante induksjonsregimene som brukes i Norge og som også anbefales i handlingsprogrammet. Utover analyser mot VTd, som er eneste kombinasjon som har godkjent medisinsk indikasjon og anbefaling i handlingsprogrammet, hadde Janssen også inkludert kostnadseffektivitetsanalyser mot off-label behandlingene VRd og VCd. Analysene viste tydelig at DVTd var kostnadseffektiv mot *alle* de tre nevnte regimene. Bakgrunnen for analysene var bl.a. den randomiserte, kontrollerte fase III studien med 1085 deltakere som sammenlignet DVTd og VTd. I fraværet av direkte sammenlignbare studier mot off-label behandlingene VRd og VCd, gjennomførte Janssen omfattende litteratursøk for å avdekke relevante studiedata for disse to behandlingsregimene. Disse legemiddelkombinasjonene har ikke godkjent indikasjon og da heller ikke et klinisk studieprogram med registreringsstudier. Til tross for dette benyttes og anbefales disse i behandlingene i Norge. Relevante studier ble avdekket i litteratursøket, og med bakgrunn i denne informasjonen ble det gjennomført separate justerte indirekte sammenligninger (MAIC) mot både VRd og VCd. Studiene som ble hensyntatt for VRd og VCd var vel anerkjente, forskerinitierte fase III studier. Analysene Janssen utførte var transparent dokumentert, i tråd med kjente og egnede statistiske metoder og i samsvar med metodikken SLV anbefaler i sine egne retningslinjer.

Det var derfor svært overraskende da SLV i midten av oktober 2020, mer enn 4 mnd etter innsendelse av bestilt dokumentasjon foreslo å endre metodevurderingen fra fullstendig til forenklet, med begrunnelse i fagfeltets kompleksitet og klinisk praksis. Bestillerforum RHF ga sin støtte til denne endringen i slutten av oktober 2020.

Det er vanskelig å forstå at SLV, med all dokumentasjon tilgjengelig fra Janssen for en fullstendig metodevurdering, i dette tilfellet valgte å anbefale en løsning der man begrenser seg til en forenklet kvalitativ vurdering. Janssen er enig i at det er forhold som bidrar til usikkerhet i de legemiddeløkonomiske konklusjonene. Slik vil det alltid være. Likevel synes det mer hensiktsmessig for beslutningstakerne å gjøre en vurdering på et fullstendig dokumentasjonsgrunnlag, der usikkerheten hensyntas på en systematisk måte, snarere enn en kvalitativ vurdering som etter vår vurdering gir lite beslutningstøtte. En del av usikkerhetsmomentene i denne saken er også forhold som man sannsynligvis kunne vært løst i dialog og hensyntatt kvantitativt med bruk av innsendt analyse. Ikke på noe tidspunkt ila. de 4 månedene som SLV satt på dokumentasjon fra Janssen, fikk Janssen konkrete spørsmål fra SLV til innsendt dokumentasjon. Det ble aldri fra SLV sin side gitt noen henvendelse til Janssen om dialog rundt hvordan eventuelle utfordringer kunne vært løst i innsendt analyse.

SLV peker på flere forhold i rapporten som begrunnelse for en forenklet metodevurdering. Janssen kan ikke se at forholdene som SLV nevner er gode nok begrunnelser for ikke å gjennomføre en fullstendig metodevurdering i tråd

med den opprinnelige bestillingen fra Bestillerforum og i tråd med dokumentasjonen sendt inn av Janssen. Det stemmer at man ikke har vurdert kostnadseffektiviteten til verken VTd, VRd eller VCd tidligere og at man derfor ikke nødvendigvis vet om disse er kostnadseffektive. Så fremt disse legemiddelkombinasjonene har vært i bruk i klinisk praksis over en lengre periode og i tillegg er anbefalt i Helsedirektoratet sitt handlingsprogram, må man likevel kunne anta at behandlingene imøtekommer prioriteringskriteriene. Faktum er at bruken av disse behandlingene medfører reelle kostnader i helsetjenesten. Så lenge VTd, VRd og VCd brukes i Norge og belastes helsebudsjettet, mener vi i Janssen at det ut fra prioriteringshensyn er mindre relevant at kostnadseffektiviteten ikke er vurdert. Et annet poeng er at alle legemidlene i kombinasjonene VTd, VRd og VCd, enten allerede har gått av patent eller har et nært forestående patentutløp. Med all sannsynlighet er derfor legemiddelkostnaden fremover svært lav for disse legemidlene. Janssen registrerer at SLV som forvaltningsmyndighet innenfor legemiddeløkonomi, i denne situasjonen, ikke velger å ta et selvstendig initiativ for på en forenklet og pragmatisk måte etablere en sannsynlig kostnadseffektivitet til disse legemiddelkombinasjonene. Dette er noe SLV tidligere har vært gode på og Janssen mener de definitivt har kompetansen til å kunne gjøre dette. Om SLV ønsket, kunne man også bedt Janssen om å inkludere ønskede sammenligningsalternativ som anker i innsendte helseøkonomiske modell for å sannsynliggjøre kostnadseffektiviteten til VTd, VCd og VRd. Janssen mottok aldri noen forespørsel fra SLV om dette.

Janssen ser ikke at vedlagte rapport gir noen grad av beslutningstøtte til beslutningstakerne verken den ene eller den andre veien. Med tanke på hvor mye tid og ressurser som er lagt ned i forarbeidet fra alle parter involvert er det svært uheldig. Janssen mener mange av de forhold som gjør denne saken utfordrene kunne vært forsøkt løst, dersom SLV hadde henvendt seg til Janssen. Det ble ikke på noe tidspunkt fremmet spørsmål eller ønske om at Janssen skulle gi utdypende informasjon til SLV knyttet til dokumentasjonen som var sendt inn. Praksisen med å endre bestillingen på en metodevurdering, flere måneder etter at man som leverandør har sendt inn en fullstendig dokumentasjonspakke som er helt i tråd med gjeldene bestilling, uten å gå i dialog med leverandøren for å løse eventuelle usikkerheter, mener vi er kritikkverdig.

Avslutningsvis vil Janssen poengtere at kombinasjonene VTd og daratumumab + VTd, er de to eneste legemiddelbehandlingene som har godkjent indikasjon i Norge til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som er aktuelle for autolog stamcelletransplantasjon. Registreringsstudien for DVTd som var en direkte sammenlignende, randomisert, kontrollert fase III studie med mer enn 1000 inkluderte pasienter viser at å legge daratumumab til VTd gir signifikant økt andel stringent komplett respons, signifikant forlenget progresjonsfri overlevelse (PFS) og signifikant forlenget totaloverlevelse (OS) sammenlignet VTd alene. På bakgrunn av disse dataene er DVTd analysert og vurdert som kostnadseffektiv i en norsk setting i dokumentasjonen sendt til SLV. Indirekte justerte sammenligninger (MAIC) mot off-label behandlingene VRd og VCd, med bruk av vel anerkjente, forskerinitierte fase III studier, viser samme tilfredstillende kostnadseffektivitet i analysene Janssen har sendt inn. Budsjettkonsekvensen av å innføre DVTd er begrenset fordi; 1) det er kort behandlingstid i induksjonsfasen, 2) norske klinikere er varsomme til bruk av talidomid og 3) svært mange ny diagnostiserte myelomatose pasienter (anslagsvis 400) vil inkluderes i den norske REMNANT-studien ved OUS i årene fremover.

Janssen mener DVTd vil kunne være ett nyttig, dokumentert og medisinsk godkjent behandlingsverktøy, til en sårbar pasientgruppe innenfor en svært alvorlig sykdom. Vi håper derfor beslutningstakerne åpner for å innføre DVTd.