

# Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

Iksazomib (Ninlaro)

Ved behandling av refraktær og  
residiverende myelomatose

Forenklet revurdering

12.02.2019

Statens legemiddelverk

## FORORD

---

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

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

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

Legemiddelverket vurderer relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. Denne kostnadseffektbrøken vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

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

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

## OPPSUMMERING

---

### Formål

Legemiddelverket vurderte i 2017 klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av iksazomib i henhold iht. godkjent preparatomtale; Iksazomib i kombinasjon med lenalidomid og deksametason ved behandling av pasienter med myelomatose som har mottatt minst én tidligere behandling (ID ID2016\_001 <https://nyemetoder.no/metoder/ixazomib-ninlaro>). Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår var vesentlig høyere enn hva som regnes som kostnadseffektiv behandling for denne pasientpopulasjonen. I juni 2018 bestilte RHF'ene en forenklet revurdering av iksazomib (ID2018\_Referat fra møte i Bestillerforum 11.06.2018, Sak 93-18, <https://nyemetoder.no>). Den forenklete revurderingen skulle inneholde en sammenlikning av legemiddelkostnader ved behandling med iksazomib med de alternativene som er innført per i dag, i tillegg til en vurdering av hvilke pasienter i senere behandlingslinjer som kan ha størst nytte/behov for iksazomib og estimat for budsjettkonsekvenser.

I løpet av våren 2018 ble iksazomib innført i Storbritannia under Cancer Drug Fund (vurdering hos National Institute of Health and Care Clinical Excellence/NICE) og i Sverige (vurdering hos Tandvårds- og läkemedelsförmånsverket/TLV ) for en begrenset pasientgruppe som har fått minst to tidligere behandlinger.

Denne revurderingen er basert på tilgang på nyere oppfølgingsdata i undergruppen med minst to tidligere behandlinger, ny LIS AUP pris fra januar 2019, den helseøkonomiske modellen som ble levert ved forrige metodevurdering og innspill fra kliniske eksperter.

### Bakgrunn

Iksazomib er et legemiddel i kapselform til behandling av residiv eller refraktær myelomatose (RRMM). Den generelle kliniske effekten ved behandling av myelomatose er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Iksazomib er det første orale alternativet i gruppen proteasomhemmere.

### Behandling i norsk klinisk praksis

Myelomatose behandles i all hovedsak medikamentelt, og det benyttes flere hovedgrupper av legemidler; høydose kjemoterapi med autolog stamcelletransplantasjon, kortikosteroider, immunmodulerende medikamenter (talidomid, lenalidomid, pomalidomid) og proteasomhemmere (f.eks bortezomib 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 med tidsbegrensede effekter.

Behandling med iksazomib er godkjent i kombinasjon med lenalidomid og deksametason til pasienter som har mottatt minst én tidligere behandling. Det vil være flere aktuelle behandlingsalternativer i 2. linje og

senere. Valg av behandling vil avhenge av flere faktorer, bl.a pasientens alder og komorbiditet, respons på og toleranse for tidligere behandling.

### **Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis**

Dokumentasjon for sikkerhet og effekt av iksazomib er basert på en randomisert, dobbeltblindet studie med 722 pasienter. Kombinasjonen iksazomib, lenalidomid og deksametason (IRd) ble sammenlignet med kombinasjonen lenalidomid og deksametason (Rd). Studien viste at progresjonsfri overlevelse (PFS) med trippelregimet var forlenget sammenliknet med standardbehandling. Endelige analyse på totaloverlevelse (OS) foreligger ikke, men ifm. revurderingen har Legemiddelverket hatt tilgang på nyere upubliserte oppfølgingsdata for totalpopulasjonen og noen undergrupper.

Det er generelt høy heterogenitet hos pasienter som inkluderes i studiene ved RRMM. Det er stor variasjon både mht. pasientenes prognose/risikoprofil i tillegg til antall og type tidligere behandlinger. Effekten av legemidler kan derfor variere mellom ulike undergrupper.

I revurderingen er det lagt vekt på effektresultater fra undergruppen med minst to tidligere behandlinger som utgjorde ca. 40% av pasientene i studien. [REDACTED]

[REDACTED]. Det er stor usikkerhet knyttet til størrelsen på helsegevinsten basert på analyser i undergruppen.

### **Pasientgrunnlag i Norge**

Ved en avgrensning i bruk til etter minst to tidligere behandlinger vil færre pasienter være aktuelle for iksazomib enn det som var estimert ved forrige metodevurdering. Klinikere har gitt ulike anslag for antall mulige pasienter f.o.m. 3 linje, fra mindre enn 25 til inntil 90, avhengig av i hvilket omfang pasientene er blitt behandlet med lenalidomid tidligere. Ved evt. avgrensning til enda senere behandlingslinjer, f.o.m. 4 linje, vil aktuelt pasientantall bli vesentlig lavere.

### **Alvorlighet og helsetap**

Det er tidligere beregnet et absolutt prognosetap (APT) på 8-12 QALY basert på pasientpopulasjonen som fikk standardbehandling (lenalidomid og deksametason) i Tourmaline-MM1 studien. I studien hadde de fleste pasientene (59%) fått kun en tidligere behandlingslinje.

Pasienter med mer aggressive varianter av myelomatose, med hyppige residiv og flere tidligere behandlingslinjer vil generelt ha dårligere prognose. Ved en beregning av alvorlighet som absolutt prognosetap (APT) i en metodevurdering vil samtidig en høyere alder lenger ut i sykdomsforløpet påvirke APT i motsatt retning.

### **Kostnadseffektivitet**

*Hele indikasjon dvs. etter minst en tidligere behandling*

Den tidligere metodevurderingen som omfattet hele indikasjonen, dvs. pasienter som hadde fått minst en tidligere behandling, konkluderte med at IRd ikke er kostnadseffektivt behandling sammenliknet med Rd.

*Etter minst 2 tidligere behandlinger*

Resultater fra en tidligere tilleggsanalyse i undergruppen med minst 2 tidligere behandlinger (IKER estimert til 2,7 millioner) [REDACTED] i den kliniske studien.

Under revurderingen kom Takeda med et pristilbud til Sykehusinnkjøp HF div. LIS. Oppdatert IKER basert på ny pris og ellers de samme forutsetningene som i den forrige helseøkonomiske modellen er på [REDACTED] NOK for undergruppen med minst to tidligere behandlinger.

*Pasienter i senere behandlingslinjer- minst 3 tidligere behandlinger*

I Tourmaline-MM1 studien var det få (kun 10%) av pasientene som hadde fått  $\geq 3$  tidligere behandlinger. Pasienter med gjentatte tilbakefall og som er refraktære for flere av de tidligere behandlingsregimene vil ha størst behov for behandling med andre legemidler med alternative virkningsmekanismer enn de som er tilgjengelige i dag. Det vil være større begrensninger ved å gjennomføre tradisjonelle cost-utility-analyser (CUA) for bruk av legemidler langt ut i behandlingslinjene bl.a fordi det er begrenset med effektdata fra kliniske studier som gjenspeiler de mange og individuelle behandlingsforløpene.

Pasienter med myelomatose opplever kortere perioder i remisjon og kortere behandlingsvarighet med legemidler utover i sykdomsforløpet. Generelt vil derfor legemiddelkostnadene i et gitt behandlingsregime reduseres når det gis i senere behandlingslinjer.

- En oversikt over kostnader for legemidler ved myelomatose er inkludert i Kap 4, tabell 4 og 5.
- Det er satt opp et forslag til mulig avgrensning av behandling med iksazomib basert på antall tidligere behandlingslinjer (Kap 5).

*Pasienter der parenteral behandling ikke lar seg gjennomføre.*

Fordi iksazomib i den aktuelle kombinasjonen kan gis oralt dekker dette behandlingsalternativet et behov hos enkelte pasienter som ikke kan behandles med medisiner som krever intravenøs og/eller subkutan (IV/SC) administrasjon på sykehus.

**Budsjettkonsekvenser**

Budsjettkonsekvensene vil avhenge av i hvilken behandlingslinje iksazomib skal brukes, antagelser om behandlingsvarighet og hvilke behandlinger IRd vil erstatte. Hvis iksazomib innføres etter minst to tidligere behandlinger er det anslått 25-90 pasienter per år, noe som tilsvarer en budsjettkonsekvens på [REDACTED] i år 5 med gjeldende LIS AUP og antagelse om at IRd erstatter Rd.

Ved innføring i enda senere behandlingslinjer dvs. etter minst 3 tidligere behandlinger anslås det at aktuelle pasienter halveres. Ved samtidig antagelse om at behandlingsvarighet blir noe kortere utover i behandlingslinjene, vil budsjettkonsekvensene være i området [REDACTED]

Hvis IRd erstatter andre dyrere alternativer/kombinasjoner enn Rd vil budsjettkonsekvensene bli lavere.

## INNHALDSFORTEGNELSE

---

FORORD.....	1
OPPSUMMERING .....	2
INNHALDSFORTEGNELSE .....	5
LOGG .....	6
ORDLISTE .....	7
1 BAKGRUNN.....	8
1.1 PROBLEMSTILLING.....	8
2 BEHANDLING AV MYELOMATOSE.....	9
2.1 IKSAZOMIB.....	9
3 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT .....	10
3.1 OPPDATERTE OVERLEVELSESDATA FRA KLINISKE STUDIER .....	11
3.2 PÅGÅENDE STUDIER.....	13
4 ØKONOMISK ANALYSE .....	14
4.1 SAMMENLIKNING AV LEGEMIDDELKOSTNADER .....	14
4.2 VURDERING AV KOSTNADSEFFEKTIVITET.....	15
4.2.1 <i>Totalpopulasjonen</i> .....	15
4.2.2 <i>Undergruppen med minst to tidligere behandlinger</i> .....	16
4.2.3 <i>Residiverende og refraktær myelomatose - minst tre tidligere behandlinger</i> .....	17
5 AKTUELLE PASIENTER FOR BEHANDLING MED IKSAZOMIB - MULIG AVGRENSNING .....	17
6 BUDSJETTKONSEKVENSER.....	19
REFERANSER.....	21
VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	22

## LOGG

Bestilling:	ID 2018_059 - «Kombinasjonsbehandling med deksametason og lenalidomid for behandling av refraktær eller residiv myelomatose» -Forenklet revurdering
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk og privatperson
Legemiddelfirma:	Takeda
Preparat:	Ninlaro
Virkestoff:	Iksazomib
Indikasjon:	Pasienter med myelomatose som har hatt fått minst en tidligere behandling
ATC-nr:	L01XX50
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	Ikke relevant
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	Ikke relevant
Klinikere kontaktet for første gang	08-2018
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	09-2018
Sykehusinnkjøp avd. LIS mottatt nytt pristilbud fra Takeda	14-01-2019
Rapport ferdigstilt:	12-02-2019
Saksbehandlingstid:	Tid regnet fra dato for bestilling (11-06-2018) til ferdigstilt notat inkludert ny pris : 246 dager
Saksutredere:	Hilde Røshol
Kliniske eksperter:	Anders Waage, Fredrik Schjesvold, Einar Haukaas
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

## ORDLISTE

---

ASCT	Autolog stamcelletransplantasjon
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekens utsalgpris
CUA	Cost-Utility-Analyse
HR	Hazard Ratio
IRd	Iksazomib, lenalidomid og deksametason
Kd	Karfilzomib og deksametason
KM	Kaplan Meier kurven
LYG	Vunne leveår
NDMM	Nydiagnostisert Myelomatose
NOK	Norske kroner
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
QALY	Kvalitetsjusterte leveår
RCT	Randomisert kontrollert studie
Rd	Lenalidomid og deksametason
RMM	Residiverende Myelomatose
RRMM	Residiverende og Refraktær Myelomatose
ToT	Tid på behandling



# 1 BAKGRUNN

---

## 1.1 PROBLEMSTILLING

Legemiddelverket har tidligere vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av iksazomib i henhold til «ID-nr 2016\_001: Iksazomib i behandling av residiverende eller refraktær myelomatose». Bruksområdet for metodevurderingen var iht. godkjent preparatomtale; Iksazomib i kombinasjon med lenalidomid og deksametason ved behandling av pasienter med myelomatose som har mottatt minst én tidligere behandling (1).

Estimert merkostnad for iksazomib i kombinasjon med lenalidomid og deksametason (IRd) sammenlignet med behandlingsalternativet lenalidomid og deksametason (Rd) ved bruk av maksimalpriser fra juli 2017 var 9,5 millioner per QALY. Høy merkostnad per QALY skyldes svært høy legemiddelkostnad sammen med en noe begrenset helsegevinst estimert til 0,3 LYG og 0,2 QALYs.

### Bakgrunn for bestilling av en forenklet revurdering

RHF'ene bestilte i juni 2018 en forenklet revurdering av iksazomib (Referat fra møte i Bestillerforum 11.06.2018, Sak 93-18, <https://nyemetoder.no>). Forenklet metodevurdering/revurdering skulle inneholde en sammenlikning av legemiddelkostnader ved behandling med iksazomib med de alternativene som er innført per i dag, en vurdering av hvilke pasienter i senere linjer som kan ha størst nytte/behov for iksazomib og evt. budsjettkonsekvenser ved en innføring.

I løpet av våren 2018 ble iksazomib innført i Storbritannia (vurdering hos National Institute of Health and Care Clinical Excellence/NICE) og i Sverige (vurdering hos Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket/TLV) for en begrenset pasientgruppe som har fått minst to tidligere behandlinger:

-NICE UK gjennomførte en helseøkonomisk vurdering av undergruppen og har foreløpig ikke konkludert om bruken i denne gruppen er kostnadseffektivt. Kliniske effektdata var usikre på tidspunktet for vurdering (02-2018) og legemidlet ble etter enighet om en prisavtale, innført via Cancer Drugs Fund (CDF) i påvente av innsamling av oppfølgingsdata i den kliniske studien og effektdata fra nasjonale registre (2).

-I Sverige anbefalte TLV i mai 2018 innføring for subgruppen som har fått minst to tidligere behandlinger etter enighet om en prisavtale (3).

Takeda og SLV hadde i mars 2018 et møte for å diskutere en mulig revurdering basert på data fra undergruppen med pasienter som har fått minst to tidligere behandlinger. Takeda presenterte da oppdaterte upubliserte overlevelsedata fra Tourmaline-MM1.

### Residiverende og refraktær myelomatose – behandling langt ut i sykdomsforløpet.

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 flere år etter første

behandling. De fleste opplever residiv og må ha flere behandlingslinjer, og en del gjennomgår > 5 linjer med behandling.

Det er flere behandlingsregimer tilgjengelig i førstelinje og ved residiv. De nyeste legemidlene/kombinasjonene\* som brukes ved residiv er innført etter en metodevurdering:

- Førstegangsbehandling: ASCT, alternativt bortezomib/melphalan/prednisolon, bortezomib/deksametason, lenalidomid/deksametason
- Ved 1. residiv og/eller senere: bortezomib/deksametason, lenalidomid/deksametason, karfilzomib/deksametason\*, daratumumab/bortezomib/deksametason\*, daratumumab monoterapi\*, pomalidomid og evt. panobinostat.

Spesielt vil det være pasienter med gjentatte tilbakefall og som er refraktære for flere av de tidligere behandlingsregimene som har størst behov for behandling med legemidler med alternative virkningsmekanismer enn de som er tilgjengelige i dag. Iksazomib tilhører sammen med bortezomib og karfilzomib gruppen proteasomhemmere, og disse tre legemidlene har noe ulik virkningsmekanisme.

## 2 BEHANDLING AV MYELOMATOSE

---

Myelomatose behandles i all hovedsak medikamentelt, og det benyttes flere hovedgrupper av legemidler; høydose kjemoterapi med autolog stamcelletransplantasjon, kortikosteroider, immunmodulerende medikamenter (talidomid, lenalidomid, pomalidomid) og proteasomhemmere (f.eks bortezomib 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 med tidsbegrensede effekter. Selve sykdommen og aktuelle behandlinger er beskrevet i tidligere metodevurderinger av legemidler til behandling av myelomatose.

### 2.1 IKSAZOMIB

Iksazomib er en oral, høyselektiv og reversibel proteasomhemmer. Proteasomer er strukturer inne i cellen som er viktig for celleoverlevelse ved at de bryter ned proteiner når disse er skadet eller ikke lenger trengs. Fordi myelomceller produserer mye proteiner, kan blokkering av denne virkningen drepe kreftcellene. Iksazomib er foreløpig det eneste orale alternativet i gruppen proteasomhemmere. Alternative proteasomhemmere er bortezomib og karfilzomib som administreres som injeksjon/infusjon.

For ytterligere informasjon henvises til preparatomtalen for iksazomib (4).

### 3 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

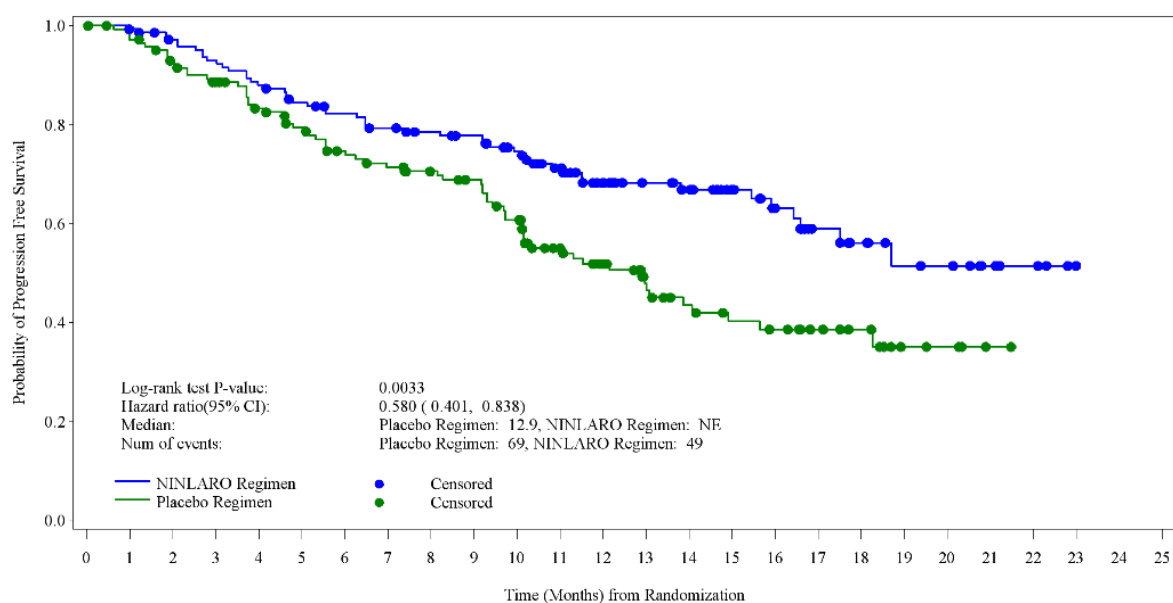
For omtale av effektdata fra Tourmaline-MM1 som er brukt som grunnlag for den relative effekten av IRd sammenlignet med Rd, se tidligere metodevurdering (1).

#### Effekt av IRd i undergrupper

Det er generelt høy heterogenitet hos pasienter som inkluderes i fase -3 studiene ved denne indikasjonen, dvs. pasienter som er refraktære eller får residiv etter minimum en tidligere behandling av myelomatose (RRMM). Det er stor variasjon både mht. pasientenes prognose/risikoprofil i tillegg til antall og type tidligere behandling. Effekten av legemidler kan derfor variere mellom ulike undergrupper.

Resultatene fra totalpopulasjonen i Tourmaline-MM1 ble brukt som grunnlag for den relative effekten av IRd sammenlignet med Rd i den opprinnelige metodevurderingen. I tillegg ble effekten av iksazomib i undergrupper med dårligere prognose omtalt, bl.a for pasienter med høyrisiko cytogenetikk (N=137) og for pasienter som hadde fått minst 2 tidligere behandlingslinjer (N= 297).

Antall tidligere behandlinger (1 vs. 2-3) var en stratifiseringsfaktor ved randomisering, og pasienter som hadde fått minst 2 tidligere behandlingslinjer utgjorde 41% av totalpopulasjonen. Effektanalyser for gruppen med  $\geq 2$  tidligere behandlinger viste en bedre effekt mht. ORR og PFS. Ved den primære PFS analysen etter 15 måneders oppfølging var median ikke nådd i IRd-armen og var 12,9 måneder i Rd-armen (HR=0,58, p=0,0033).



Number of Patients at Risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
Placebo Regimen	149	138	128	120	109	101	92	87	81	77	67	53	43	34	28	24	22	16	12	5	4	1	0	0	0	0
NINLARO Regimen	148	143	137	131	124	117	112	107	103	99	91	79	59	51	47	38	30	21	15	11	10	6	4	0	0	0

Figur 1 KM kurver for PFS i subgruppen med  $\geq 2$  tidligere behandlinger, primæranalyse.

Data for OS var svært umodne men det var en trend mot forlenget OS sammenliknet med total ITT-populasjon.

Det er ikke korrigert for multiplisitet i de statistiske beregningene for at det testes i mange undergrupper. Tidligere metodevurdering inkluderte resultater fra tilleggs-analyser basert på PFS og OS fra denne undergruppen og det ble presentert en eksplorativ IKER på 2,7 millioner NOK ved bruk av effektestimater for undergruppen. Helsegevinsten for IRd sammenliknet med Rd ved bruk av data fra subgruppen var estimert til 0,9 QALY.

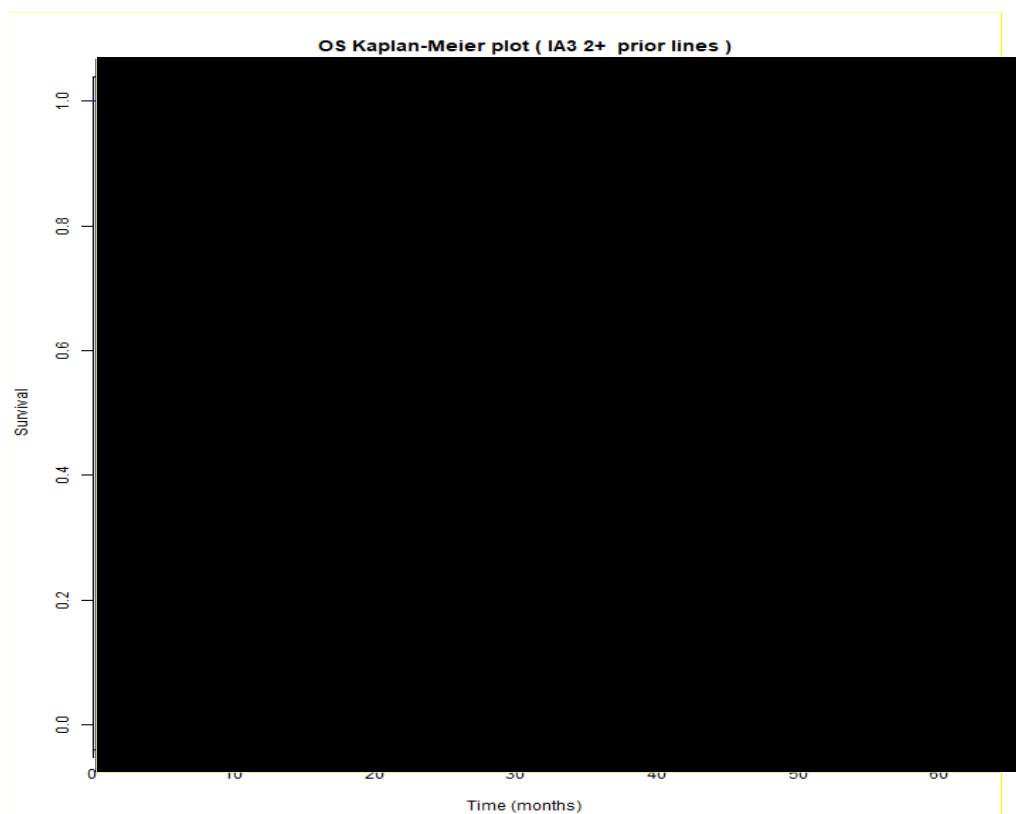
### 3.1 OPPDATERTE OVERLEVELSESDATA FRA KLINISKE STUDIER

#### **Tourmaline- MM1 studien**

I datagrunnlaget i den forrige metodevurderingen var median OS ikke nådd i noen av regimene, og det var en trend i favør av IRd (HR= 0,868, 95 % KI= 0,642-1,175, p=0,359). Data var umodne siden kun 35% av totalt forventede antall dødsfall var rapportert ved 23 måneders oppfølging. Ved den siste interimanalyse, etter

#### Undergruppen med minst 2 tidligere behandlinger:

Ved 23-måneders oppfølging var HR for OS=0,645 for IRd sammenliknet med Rd (95% KI: 0,409, 1,017) men median OS var ikke nådd. Nyere data basert på en oppfølgingstid på



Figur 2. KM kurver for OS i undergruppen med minst 2 tidligere behandlinger, [redacted] måneders oppfølging.

I undergruppen med minst 2 tidligere behandlinger hadde en større andel blitt behandlet med proteasom-inhibitorer og imider før inklusjon og flere hadde både residiverende og refraktær sykdom ved inklusjon (27%) enn i totalpopulasjonen (12%).

#### «China Continuation Study»

Siden forrige metodevurderinger er det kommet oppdaterte overlevelsedata fra en randomisert kontrollert fase 3 studie gjennomført i Kina (N= 115). Den ble vurdert som en støttestudie i MT søknaden og hadde samme behandlingsregimer og lignende studiedesign som Tourmaline- MM1 studien. Mange av pasientene som var med i studien hadde mer fremskreden sykdom enn i Tourmaline- MM1 studien (37 vs 22% hadde ISS stadium III), 56% hadde mottatt minst 2 tidligere behandlinger og en høyere andel var refraktære til tidligere behandling (53 vs 11%). En mye lavere andel hadde gjennomgått stamcelletransplantasjon (17 vs 57%). Grunnet begrenset tilgang på nyere legemidler ved myelomatose i Kina, var også omfanget av påfølgende behandling ved ny progresjon lavere enn i studier utført i Europa og Nord-Amerika.

Ved den primære analysen (median oppfølging 8 måneder), var median PFS 6,7 måneder i IRd armen sammenlignet med 4 måneder i placeboarmen (Rd) (p-verdi = 0,035, HR = 0,60). Ved endelig analyse av OS ved en median oppfølging på 19,8 måneder, var OS forbedret for pasienter som ble behandlet med IRd

sammenlignet med Rd. Median OS var 25,8 måneder i IRd-gruppen mot 15,8 måneder i Rd-gruppen ( $p=0,0014$ ,  $HR=0,42$ , 95 % KI: 0,242, 0,726).

### **Legemiddelverkets vurdering**

Forskjellen i PFS mellom IRd vs Rd var større i den forhåndsdefinerte undergruppen av pasienter som hadde fått  $\geq 2$  tidligere behandlinger, enn i totalpopulasjonen. Det var også en trend mot en større forskjell i OS sammenlignet med total ITT-populasjon ved 23 måneders oppfølgingstid. Tilgang på nyere data etter [REDACTED]

At pasientene i undergruppen har dårligere prognose støttes opp av en lavere median PFS [REDACTED] observert i Rd- armen sammenliknet med KM-kurvene for Rd i totalpopulasjonen i studien. Dette kan skyldes at en større andel i undergruppen allerede var behandlet med både proteasom-inhibitorer og imider og at flere hadde både residiverende og refraktær sykdom ved inklusjon sammenliknet med de som bare hadde fått en tidligere behandling. Dårligere prognose i armen med standardbehandling bidrar til en større relativ forskjell vs IRd i undergruppen med  $\geq 2$  tidligere enn i totalpopulasjonen (hvor 59% hadde fått kun en tidligere behandling).

Effektdataene for undergruppen ble benyttet i eksplorative analyser i den forrige metodevurderingen. Nyere OS data for subgruppen fra Tourmaline- MM1 [REDACTED]

Det foreligger endelige OS resultater fra en kinesiske studie (China continuation study) som viste bedre effekt av IRd sammenliknet med Rd hos RRMM pasienter som hadde fått flere tidligere behandlinger. «China continuation study» hadde tilsvarende design som Torumaline-MM1 men pasientene hadde generelt mer fremskreden sykdom og hadde ikke tilgang på de behandlingsalternativene som man har i Norge før og etter behandling med studiemedisin.

## **3.2 PÅGÅENDE STUDIER**

Det pågår en rekke studier med iksazomib i ulike kombinasjoner ved RRMM. Oversikt finnes på:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?recrs=ab&cond=Multiple+Myeloma&term=ixazomib%2C+relapsed&country=&state=&city=&dist=>

I tillegg pågår det flere studier innenfor nydiagnostisert myelomatose (NNMM):

- Torumaline-MM2: dobbelblindet RCT med 701 pasienter som er nydiagnostiserte med myelomatose. Iksazomib sammenlignes med Rd. Studien pågår.
- Tourmaline-MM3: dobbelblindet RCT med 652 pasienter som er nydiagnostisert med myelomatose og har gjennomgått autolog stamcelletransplantasjon. Iksazomib sammenlignes med placebo som vedlikeholdsbehandling. Det foreligger publiserte resultater (Dimopoulos et al, Lancet 2018)
- Tourmaline-MM4: dobbelblindet RCT med 761 pasienter med nydiagnostisert myelomatose som ikke er egnet for transplantasjon. Iksazomib sammenlignes med placebo som vedlikeholdsbehandling etter innledende terapi. Studien pågår.

## 4 ØKONOMISK ANALYSE

### 4.1 SAMMENLIKNING AV LEGEMIDDELKOSTNADER

Det er satt opp en oversikt over legemiddelkostnader for de meste brukte legemiddelalternativene innenfor myelomatose basert på Sykehusinnkjøp HF div. LIS sine beregninger (Tabell 4).

Månedskostnader er basert på legemiddelkostnader over de to første årene med gjennomsnittlig behandlingsvarighet basert på kliniske studier. Beregningene er gjort med bakgrunn i anbefalt standarddose og pakningspris(er) tilknyttet denne, dersom ikke annet er oppgitt. Det er beregnet en gjennomsnittlig månedskostnad og denne vil for en del av legemidlene/indikasjonene være basert på ulik total behandlingsvarighet (12-96 uker). Dosering for overflate og vekt er gjort med henholdsvis 1,73 m<sup>2</sup> og 75 kg. Doseringen varierer med hensyn på indikasjon og behandling i kombinasjon med andre legemidler. Dette gir et intervall for behandlingskostnad.

For karfilzomib, bortezomib og daratumumab er administrasjonskostnader for helsetjenesten ifm. injeksjon/infusjon og reisekostnader for pasientene også inkludert i en alternativ kostnadsberegning. Kostnadsforskjeller relatert til tidsbruk ved administrasjon er ikke inkludert.

Basert på satser for administrasjon av infusjon/injeksjon og reisekostnader for pasienter ihht. sykehusenes onkologianbefalinger (Sykehusinnkjøp HF div LIS) utgjør disse kostnadene fra 4500 til 16 500 NOK i måneden. Denne type kostnader er ikke inkludert for iksazomib, lenalidomid eller pomalidomid som gis oralt som kapsler.

Tabell 4: Månedskostnader i LIS AUP inkl. mva, legemidler til behandling av myelomatose

Legemiddelgruppe	Legemiddel	Månedskostnad i LIS AUP per pasient (NOK)	Administrasjonsform
Proteasomhemmere	Karfilzomib (Kyprolis)	[REDACTED]	Infusjon
	Bortezomib (Velcade)	[REDACTED]	Injeksjon
	Iksazomib (Ninlaro)	[REDACTED]	Kapsler
Imider	Lenalidomid (Revlimid)	[REDACTED]	Kapsler
	Pomalidomid (Imnovid)	[REDACTED]	Kapsler

<b>Andre</b>	Daratumumab (Darzalex)	[REDACTED]	Infusjon
	Panobinostat (Farydak)	[REDACTED]	Kapsler

§ Dosering f.o.m. 2. linje i kombinasjon med lenalidomid

§§ Dosering brukt i 2. linje monoterapi

# Dosering i kombinasjon med deksametason eller trippelregimier f.o.m. 2. linje

\* Dosering brukt f.o.m. 2. linje i kombinasjon med bortezomib

\*\* Dosering brukt i 3. linje monoterapi 3. linje eller f.o.m. 2.linje i kombinasjon med lenalidomid

Tabell 5: Månedskostnader i LIS AUP inkl. mva for kombinasjonsbehandlinger med lenalidomid.

Kombinasjonsbehandlinger med lenalidomid <sup>§</sup>	Legemiddel	Månedskostnad i LIS AUP per pasient (NOK)	Administrasjonsform
Godkjent medisinsk bruk (MT) er for pasienter med minst en tidligere behandling.	Iksazomib og lenalidomid (25 mg 21 d av 28 dager)*	[REDACTED]	Kapsler
	Karfilzomib og lenalidomid (25 mg 21 av 28 dager ) (Kyprolis)**	[REDACTED]	Infusjon/kapsler
	Daratumumab og lenalidomid (25 mg 21 av 28 dager)***	[REDACTED]	Injeksjon/kapsler

<sup>§</sup> I regimene brukes også glukokortikoider, men legemiddelkostnadene for disse er ikke inkludert da de utgjør en liten andel av legemiddelkostnadene.

\*) Metodevurdert tidligere (1), ikke innført. Nå under revurdering

\*\* ) Metodevurdert tidligere ( [https://nyemetoder.no/metoder/carfilzomib-kyprolis\\_ID2015\\_005](https://nyemetoder.no/metoder/carfilzomib-kyprolis_ID2015_005)) for pasienter som har fått minst en tidligere behandling, ikke innført.

\*\*\* ) Ikke metodevurdert da produsenten ikke har levert dokumentasjon.

## 4.2 VURDERING AV KOSTNADSEFFEKTIVITET

### 4.2.1 Totalpopulasjonen

Iksazomib har dokumentert effekt og godkjent medisinsk bruk i kombinasjon med lenalidomid etter minst en tidligere behandling (Tourmaline-MM1 studien.) Tidligere metodevurdering som omfattet hele indikasjonen konkluderte med at IRd ikke er kostnadseffektivt behandling sammenliknet med Rd. I totalpopulasjonen i studien hadde hovedandelen av pasientene (59%) fått kun en tidligere behandling.

Høy merkostnad per kvalitetsjustert leveår skyldes svært høy legemiddelkostnad i trippelregimet og en begrenset helsegevinst estimert til 0,3 LYG og 0,2 QALYs.



#### 4.2.2 Undergruppen med minst to tidligere behandlinger

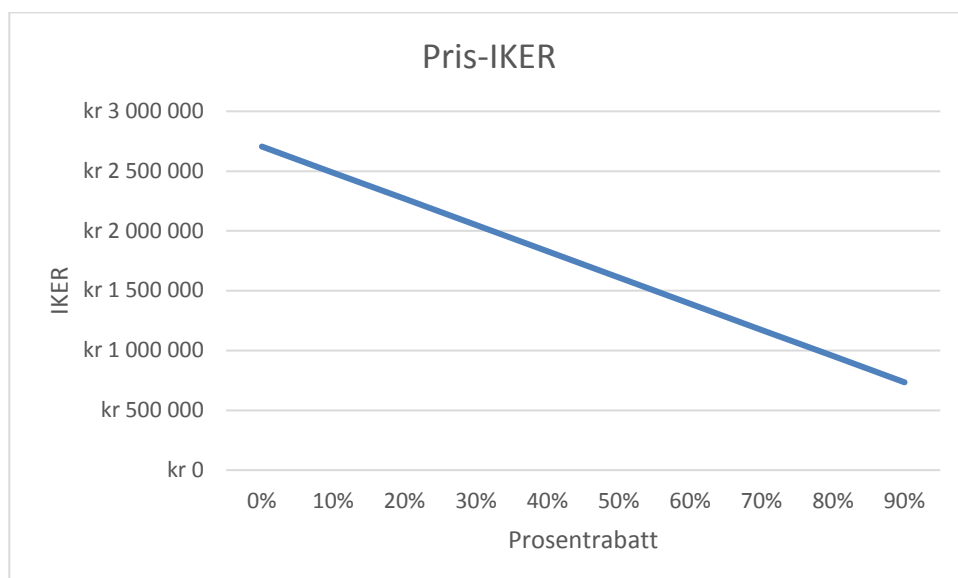
Det som hadde størst innvirkning på IKER i den helseøkonomiske analysen, også i tilleggs-analyser for undergruppen, var PFS og OS estimater i tillegg til legemiddelkostnadene og antagelser om behandlingsvarighet.

Effektdata fra undergruppen tyder på at effektgevinsten for IRd vs Rd er noe høyere hos pasienter som har fått to eller flere tidligere behandlinger

I den forrige metodevurderingen ble det utført eksplorative tilleggs-analyser basert på effektdata for denne undergruppen og det ble da beregnet en IKER på 2,7 millioner for IRd vs Rd (helsegevinst estimert til ca. 0,9 QALYs) basert på listepriis fra juli 2017 (1).

Behandlingsvarigheten med legemidler har stor betydning for resultatet. Det er benyttet behandlingstid i samsvar med den kliniske studien («Time on Treatment») og også justert for faktisk behandlingstid i undergruppen. Både behandlingstid og effekt er fremskrevet utover studieperioden etter tilsvarende prinsipper som i andre liknende metodevurderinger. Fremskrivningen av behandlingstid som ble benyttet i forrige metodevurdering støttes av nyere data etter ■ måneders median oppfølgingstid.

*Kostnad per QALY ved ulike prisnivåer for iksazomib, kroner (y-akse), prosentendring (x-akse). Analyse basert på tidligere innsendt helseøkonomisk modell.*



Figur 3 - IKER ved forskjellige nivåer ift. legemiddelpris med effektdata fra undergruppen med minst to tidligere behandlinger. Analyse basert på tidligere innsendt helseøkonomisk modell.

Takeda leverte i januar 2019 et pristilbud til Sykehusinnkjøp HF div LIS. Beregnet IKER med ny pris og for øvrig de samme forutsetningene som i den forrige helseøkonomiske modellen er estimert til [REDACTED] NOK for undergruppen med minst to tidligere behandlinger.

#### 4.2.3 Residiverende og refraktær myelomatose - minst tre tidligere behandlinger

I Tourmaline-MM1 studien var det få (kun 10%) av pasientene som hadde fått  $\geq 3$  tidligere behandlinger. Subgruppeanalyser for progresjonfri overlevelse (PFS) basert på denne pasientgruppen (N= 79) viste bedre effekt for IRd vs Rd sammenliknet med pasientgruppen med kun 2 tidligere behandlinger. Det kan ikke trekkes noen konklusjon om effekt siden resultatene er basert på et svært begrenset pasientantall, i tillegg til statistiske svakheter ved gjentatte analyser i mange undergrupper.

Det vurderes å være større begrensninger ved å gjennomføre tradisjonelle cost-utility-analyser (CUA) for å anslå kostnadseffektivitet ved bruk av legemidler langt ut i behandlingslinjene bl.a fordi det er begrenset med effektdata for de mange individuelle behandlingsløpene. Vurdering av effekt mellom behandlinger vil måtte baseres på indirekte sammenlikninger mellom kliniske studier. Foreløpig finnes det heller ikke data på hvor god effekten av iksazomib er hos pasienter som tidligere har blitt behandlet med andre nylig innførte legemidler som karfilzomib eller daratumumab.

- Det er pasienter med gjentatte tilbakefall og som er refraktære for flere av de tidligere behandlingsregimene som vil ha størst behov for behandling med legemidler som iksazomib med en noe ulik virkningsmekanisme enn de som er tilgjengelige i dag. Pasientene opplever generelt kortere perioder i remisjon og kortere behandlingsvarighet med legemidler jo lenger ut i behandlingsforløpet de kommer, noe som bekreftes av europeiske pasientdata (5) og norske klinikere. Generelt vil derfor legemiddelkostnadene i et gitt behandlingsregime reduseres når det gis i senere behandlingslinjer.
- Det er tidligere beregnet et absolutt prognosetap (APT) på 8-12 QALY basert på myelomatosepasientene i Tourmaline-MM1 studien som ble behandlet med lenalidomid og deksametason. Blant disse pasientene hadde 59% fått kun en tidligere behandling. Det kan antas at pasienter med mer aggressive varianter av myelomatose, med hyppige residiv og mange behandlingslinjer, generelt har dårligere prognose. Ved en beregning av alvorlighet som absolutt prognosetap i en metodevurdering vil samtidig en høyere alder lenger ut i sykdomsforløpet påvirke absolutt prognosetap i motsatt retning.

## 5 AKTUELLE PASIENTER FOR BEHANDLING MED IKSAZOMIB - MULIG AVGRENSNING

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 opptil 15 år etter første behandling. De fleste opplever residiv og må ha flere behandlingslinjer, og noen vil få > 5 linjer med behandling.

Det er flere behandlingsregimer tilgjengelig i første og senere linjer hvor nyere legemidler/kombinasjoner\* er innført etter metodevurdering:

- Førstegangsbehandling: ASCT, alternativt bortezomib/melphalan/predisolon, bortezomib/deksametason, lenalidomid/deksametason
- Ved 1. residiv og/eller senere: bortezomib/deksametason, lenalidomid/deksametason, karfilzomib/deksametason\*, daratumumab/bortezomib/deksametason\*, daratumumab monoterapi\*, pomalidomid og evt. panobinostat.

Basert på tidligere metodevurdering, nyere oppfølgingsdata for undergruppen med minst 2 tidligere behandlinger og helseøkonomiske vurderinger utført i andre land for samme undergruppe, er det mest aktuelt å bruke iksazomib hos pasienter som har fått flere tidligere behandlinger. Det vil spesielt være pasienter med gjentatte tilbakefall og som er refraktære for flere av de tidligere behandlingsregimene som vil ha størst behov for behandling med legemidler slik som iksazomib med alternative virkningsmekanismer enn de som er tilgjengelige per i dag.

Pasienter som skal behandles med IRd kombinasjonen bør ikke ha vært refraktære under eventuell tidligere behandling med lenalidomid. Foreløpig finnes det ikke data på hvor god effekten av iksazomib er hos pasienter som tidligere har blitt behandlet med andre nylig innførte legemidler som karfilzomib eller daratumumab.

### **Pasienter som er mest aktuelle for behandling med iksazomib - mulig avgrensning:**

#### *Krav om minst 2 tidligere behandlinger*

Pasienter som kan være aktuelle for behandling med iksazomib/lenalidomid/deksametason skal ha fått minst 2 tidligere behandlingslinjer ved myelomatose. Pasienter som tidligere har fått behandling med lenalidomid skal ikke ha vært refraktære for denne behandlingen (residiv under behandling eller innen 60 dager etter avsluttet behandling).

Beregnet IKER for IRd sammenliknet med Rd med ny pris og for øvrig de samme forutsetningene som i den forrige helseøkonomiske modellen er estimert til [REDACTED] for undergruppen med minst to tidligere behandlinger.

#### *Krav om minst 3 tidligere behandlinger*

Med nytt pristilbud er IKER fortsatt i høy i undergruppen med minst 2 tidligere behandlinger. Siden flere andre legemiddelregimer som bl.a inkluderer daratumumab og karfilzomib er besluttet innført etter å ha gjennomgått metodevurdering og prisforhandling kan det eventuelt være aktuelt å stille krav om at flere av dagens tilgjengelige regimer skal ha vært benyttet først, f.eks minst 3 tidligere behandlingslinjer: Pasienter som kan være aktuelle for behandling med iksazomib/lenalidomid/deksametason skal ha fått minst 3 tidligere behandlingslinjer ved myelomatose. Pasienter som tidligere har fått behandling med lenalidomid skal ikke ha vært refraktære for denne behandlingen.

*Pasienter der parenteral behandling ikke lar seg gjennomføre.*

Fordi iksazomib i den aktuelle kombinasjonen kan gis oralt dekker dette behandlingsalternativet et behov hos noen pasienter som ikke kan behandles med medisiner som krever intravenøs og/eller subkutan (IV/SC) administrasjon på sykehus, f.eks eldre pasienter som ikke klarer å reise inn på sykehus 1-2 ganger per uke pga. lang reisevei eller andre grunner som gjør at pasient og/eller behandlende lege har valgt å ikke gi IV/SC behandling.

## 6 BUDSJETTKONSEKVENSER

I en sammenstilling av europeiske pasientdata fra 2016 fra 7 europeiske land var det kun 39% av pasientene som fikk 2. linje behandling, 1/3 av pasientene fikk 3. linje behandling og kun 15% av pasientene fikk mer enn 3 linjer med behandling (5).

I tidligere metodevurderinger er det antatt at ca. 175 pasienter er aktuelle for behandling i 2. linje eller senere hvert år. Med en avgrensning av bruken til etter minst to eller minst tre tidligere behandlinger vil færre pasienter være aktuelle for iksazomib.

Klinikere har gitt ulike anslag på antall pasienter som vil være aktuelle for IRd ved en slik avgrensning; fra under 25 til 90 pasienter per år.

Insidensen av myelomatose er 453 pasienter per år iht. data Kreftregisteret 2017. Det øvre estimatet på ca. 90 pasienter er basert på en antagelse om at ca. 30% av de 453 pasientene når frem til 3.linjebehandling, at ca. 50% av disse har fått et lenalidomid holdig regime og at ca. 60% av disse igjen har blitt resistente for lenalidomid når de får tilbakefall og skal starte på 3. linjebehandling. Det er ulik praksis når det gjelder omfang av behandling med lenalidomid i tidligere linjer i helseregionene. Mer omfattende bruk i tidligere linjer vil føre til at flere pasienter blir refraktære for lenalidomid og derfor ikke er egnet for kombinasjonsbehandling med IRd.

### *Krav om minst 2 tidligere behandlinger*

Et anslag på 25-90 pasienter per år f.o.m. 3. linje tilsvarer en budsjettkonsekvens på [REDACTED] NOK i år 5 med gjeldende LIS AUP basert på 13 behandlingssykluser per år. Budsjettberegningene tar utgangspunkt i at IRd erstatter Rd. Ved antagelse om en kortere behandlingsvarighet utover i behandlingslinjene, f.eks. 10 behandlingssykluser per år, vil budsjettkonsekvensen reduseres til [REDACTED] NOK.

### *Krav om minst 3 tidligere behandlinger*

Hvis bruken begrenses til f.o.m. 4. linje kan det antas at antall pasienter som er aktuelle for behandling halveres og at budsjettkonsekvensene vil reduseres til om lag [REDACTED] NOK når det samtidig antas en behandlingsvarighet på 10 behandlingssykluser per år.

Det vil også være andre aktuelle alternativer i senere linjer enn Rd, f.eks pomalidomid og karfilzomib.

Hvis IRd erstatter andre dyrere alternativer/kombinasjoner enn Rd vil budsjettkonsekvensene bli lavere.

For legemiddelkostnader per måned ved behandling med av de ulike legemidlene, henvises til Tabell 4 og 5, Kap 5.

Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Statens legemiddelverk, 12-02-2019

Elisabeth Bryn (e.f.)  
enhetsleder

Hilde Røshol  
saksutreder

## REFERANSER

---

1. Statens legemiddelverk, Hurtig metodevurdering - Ninlaro (ixsazomib) til behandling av residiv eller refraktær myelomatose i kombinasjon med lenalidomid og deksametason, 2017.
2. NICE, Ixazomib with lenalidomide and dexamethasone for treating relapsed or refractory multiple myeloma, Technology appraisal guidance [TA505], 2018
3. TLV, Underlag för beslut om subvention - Nyansökan, Ninlaro (ixsazomib), 2018.
4. Statens Legemiddelverk, Preparatomtale Ninlaro, 2017.
5. Yong K, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, Gonzalez-McQuire S, et al. Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. *Br J Haematol.* 2016;175(2):252-64.

## **VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)**

---

## **Kommentar fra Takeda til Legemiddelverkets rapport vedrørende Ninlaro (iksazomib)**

Takeda har mottatt rapporten fra Legemiddelverkets revurdering av Ninlaro. Legemiddelverket har satt opp forslag til vilkår for hvilke pasienter som skal få tilgang til behandlingen. Takeda mener vilkårene er gode og at de vil gi tilgang for noen pasienter som per i dag har et stort, udekket behov for behandling.

Til tross for flere behandlingsoalternativer på markedet, har norske pasienter med refraktær og residerende myelomatose som av ulike årsaker ikke kan motta intravenøs eller subcutan behandling fortsatt ikke et fullverdig behandlingstilbud. Det kan være eldre pasienter som ikke klarer å reise inn på sykehus 1-2 ganger per uke, eller pasienter med lang reisevei til nærmeste sykehus, der pasient og/eller behandlende lege har valgt å ikke gi intravenøs eller subcutan behandling. Det er derfor gledelig at Legemiddelverket nå anbefaler at Ninlaro, som er den eneste orale proteasomhemmeren på markedet, skal kunne tilbys disse pasientene.

I tillegg til disse pasientene, foreslår Legemiddelverket at pasienter som har fått flere tidligere behandlingsregimer skal få tilgang. Legemiddelverket setter opp to alternativer til behandlingslinje, nærmere bestemt minst to eller minst tre tidligere behandlingsregimer. Takeda tolker det slik at Legemiddelverket overlater til Beslutningsforum å velge hvilken behandlingslinje som Ninlaro skal innføres for.

Krav om tidligere behandlinger er gjort for å begrense bruken av Ninlaro og for å sikre at etablerte behandlingsoalternativer blir forsøkt først. Det fremgår av rapporten at IKER ved minst to tidligere behandlinger, til tross for tilbud om redusert pris, fortsatt er høy. Det er ikke mulig å vurdere kostnadseffektivitet ved minst tre tidligere behandlinger, men et slikt krav vil begrense antall pasienter som er aktuelle for behandling med Ninlaro vesentlig.

Takeda ønsker å minne om at det medisinsk sett kan forventes bedre effekt, samt at evidensen som foreligger for effekten av Ninlaro er sterkere, i tidligere behandlingslinjer. Behandling med Ninlaro etter to tidligere behandlingsregimer er vurdert kostnadseffektivt og godkjent for finansiering i flere andre land, deriblant Sverige og Storbritannia.

Uavhengig av hvilket av disse to alternativene, det vil si 1) etter minst to tidligere behandlinger i tillegg til de som ikke kan behandles intravenøst eller subcutant, eller 2) etter minst tre tidligere behandlinger i tillegg til de som ikke kan behandles intravenøst eller subcutant, som Beslutningsforum velger å gå for, mener Takeda at dette vil gi et etterlengtet behandlingstilbud for pasienter som per i dag har et stort, udekket behov for behandling.