

BESLUTDatum
2017-11-24Vår beteckning
604/2017**SÖKANDE**Janssen Cilag Aktiebolag
Box 4042
169 04 Solna**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, avslår ansökan om att Darzalex, koncentrat till infusionsvätska, lösning, ska få ingå i läkemedelsförmånerna.

ANSÖKAN

Janssen Cilag AB (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Darzalex	koncentrat till infusionsvätska, lösning	20 mg/ml	5 ml	493534	4 536, 37
Darzalex	koncentrat till infusionsvätska, lösning	20 mg/ml	20 ml	149279	18 145, 47

UTREDNING I ÄRENDET

Darzalex är ett läkemedel mot multipelt myelom. Multipelt myelom är en form av cancer som drabbar celler i benmärgen. Cirka 600 svenskar insjuknar i multipelt myelom varje år med en medianålder på 71 år vid diagnos. Sjukdomen leder till komplikationer i flera olika organ, till exempel blodbrist, smärtor, infektionskänslighet och njurpåverkan. Median totalöverlevnad efter diagnos är, enligt det svenska nationella kvalitetsregistret för myelom, 5,8 år för patienter 60–69 år och 3,6 år för patienter 70–79 år.

Behandlingen av multipel myelom beskrivs i det nationella vårdprogrammet för myelom som generella riktlinjer. I den kliniska verkligheten är behandlingen av myelompatienter, i synnerhet de som fått återfall, individuell. Val av behandling beror på många olika faktorer som exempelvis ålder, tidigare behandling och svar på denna, responsduration, biverkningar, patientkaraktäristika och sjukdomskaraktäristika (t. ex. genetiska faktorer). Om en myelompatient har progredierat på en behandling, eftersträvas att byta läkemedlet mot ett med annorlunda verkningsmekanism. Behandlingen av myelom har förbättrats kraftigt under de senaste 15 åren, med tillkomst av flera nya läkemedel i behandlingsarsenalen. Detta har lett till att överlevnaden vid myelom har förbättrats. Det finns ingen botande behandling, utan målet med behandlingen är att kontrollera sjukdomen, öka livskvaliteten och förlänga överlevnaden. Utöver cytostatika behandlas multipelt myelom med läkemedel inom flera olika verkningsmekanismer.

Darzalex innehåller den aktiva substansen daratumumab. Det är en monoklonal antikropp som verkar på olika sätt genom att döda cancercellerna. Darzalex har en ny verkningsmekanism jämfört med tidigare tillgängliga behandlingar.

Darzalex har två indikationer för behandling av multipelt myelom;

- som monoterapi för behandling av vuxna patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom, där tidigare behandling inkluderade en proteasomhämmare och ett immunmodulerande medel och med uppvisad sjukdomsprogression vid senast givna behandling.
- i kombination med lenalidomid och dexametason, eller bortezomib och dexametason, för behandling av vuxna patienter med multipelt myelom som har genomgått minst en tidigare behandling.

Företaget har inte skickat in något material avseende kombination med lenalidomid och dexametason.

604/2017

Doseringen av Darzalex är viktbaserad och administreringen sker som en intravenös infusion enligt olika scheman beroende på indikation. Vid monoterapi ges Darzalex en gång i veckan fram till vecka 8, och en gång varannan vecka under vecka 9–24. Därefter ges Darzalex var fjärde vecka fram till progression. Vid kombinationsterapi med bortezomib och dexametason är doseringen en gång i veckan fram till vecka 9, var tredje vecka, vecka 10–24, och därefter var fjärde vecka fram till progression.

Administrationen av Darzalexinfusionerna är tidskrävande (6,5 timmar för första infusionen och därefter i snitt 3 timmar) och kräver före och eftermedicinering med andra läkemedel för att minska infusionsrelaterade reaktioner.

Biverkningsprofilen för Darzalex har bedömts av EMA (European Medicines Agency) som vältolererad. Det är vanligt med infusionsrelaterade reaktioner, i synnerhet vid den första infusionen. Detta bidrar till att infusionstiderna blir långa.

Darzalex som monoterapi

Huvuddokumentationen i ansökan består av en fas I-II-studie och en fas II-studie. Resultaten av fas II-studien och delar av fas I-II-studien har sedan sammanslagits (poolats) för att få en större patientpopulation om 148 patienter.

Företaget jämför Darzalex i monoterapi med Imnovid i kombination med dexametason genom en naiv indirekt jämförelse där individer har matchats med avseende på baslinjevärden (MAIC).

Imnovid kommer i samma skede i behandlingstrappan som Darzalex och har indikationen för behandling av recidiverande och refraktärt multipelt myelom hos vuxna patienter som har fått minst två tidigare behandlingsregimer, inkluderande både Revlimid och Velcade, och som har uppvisat sjukdomsprogression efter den senaste behandlingen.

De poolade Darzalexstudierna jämförs med Imnovidarmen från en annan studie där Imnovid i kombination med dexametason studeras i en direkt jämförande fas III-studie med högdos dexametason. Denna jämförelse är därmed indirekt. För att motsvara patientpopulationen i Imnovidstudien selekterade företaget fram de Imnovidnaiva patienterna i den poolade Darzalexpopulationen. Det resulterade i en mindre patientgrupp omfattande 66 patienter.

Enligt företagets MAIC finns en statistiskt signifikant fördel i total överlevnad (OS) för Darzalex jämfört med Imnovid i kombination med dexametason. Det är resultatet från subgruppen Imnovidnaiva patienter (n=66) som företaget använder sig av i den hälsoekonomiska modellen. För den progressionsfria överlevnaden (PFS) visades ingen statistiskt säkerställd skillnad mellan båda läkemedlen.

Följande tabell sammanfattar läkemedelskostnaderna per 4-veckorsperiod för jämförelsealternativen i den hälsoekonomiska modellen.

Tabell 1 Läkemedelskostnad för jämförelsealternativen i modellen per cykel. En cykel är 28 dagar

	Darzalex	Imnovid + dexametason
Cykel 1 och 2	222 656	77 587
Cykel 3, 4, 5 och 6	111 328	77 587
Cykel 7+	55 664	77 587

I en hälsoekonomisk analys jämför företaget kostnader och effekter mellan Darzalex med Imnovid som jämförelsealternativ för patienter som är Imnovidnaiva. Patienterna är 64 år vid modelleringens början, vilket motsvarar medianåldern i studiepopulationerna.

Effektjämförelsen bygger på företagens MAIC. Företaget har extrapolerat PFS och OS till längre tidsspänn i enlighet med den fördelning som har bäst passform till befintlig MAIC. I sitt grundscenario har företaget valt att för OS använda exponentiell fördelning för Darzalex. För Imnovid+dexametason används för OS log-logistisk fördelning. PFS extrapoleras i Darzalexarmen med log-normal fördelning. Imnovid- och dexametasonarmen modelleras som en funktion av Darzalexarmen med den hasardkvot som estimerades i den MAIC som gjordes mellan läkemedlen.

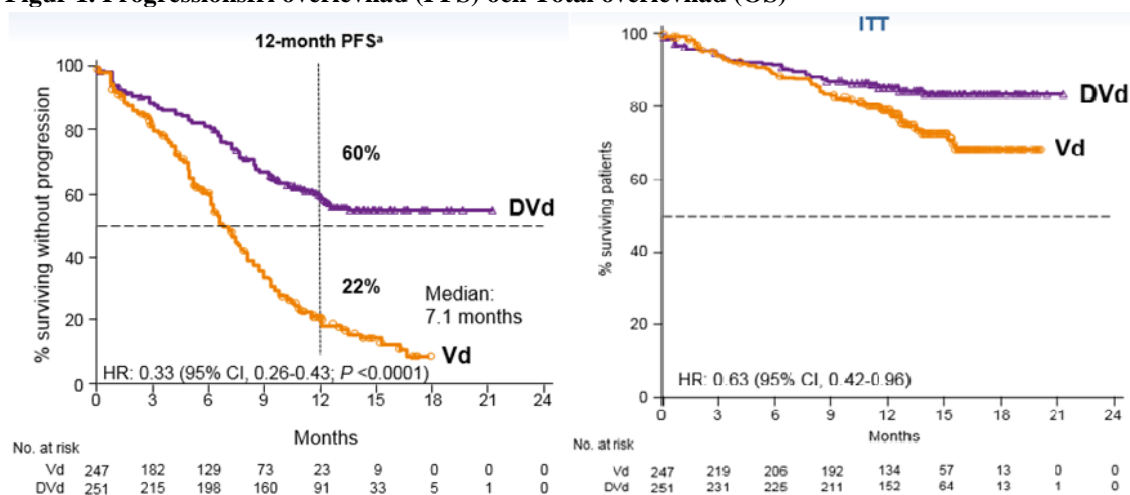
Enligt företagens modell upplever en patient som behandlas med Darzalex i monoterapi i genomsnitt 0,62 fler progressionsfria (odiskonterade) levnadsår och 2,13 fler totala (odiskonterade) levnadsår. Med företagens grundscenario är kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår 790 000 kronor vid användning av Darzalex i monoterapi jämfört med kombinationen av Imnovid och dexametason.

Darzalex i kombination med Velcade och dexametason (DVd)

Effekt och säkerhet av Darzalex i kombinationen DVd studerades i en direkt jämförande, öppen, randomiserad fas III-studie (CASTOR) där jämförelsealternativet bestod i kombinationen Velcade och dexametason. Patienter som ingick i studien hade recidiverande refraktärt multipelt myelom med minst en tidigare behandling. Det primära effektmåttet var progressionsfri överlevnad. De sekundära effektmått var bland andra tid till sjukdomsprogression, overall response rate (ORR), responsduration, och totalöverlevnad.

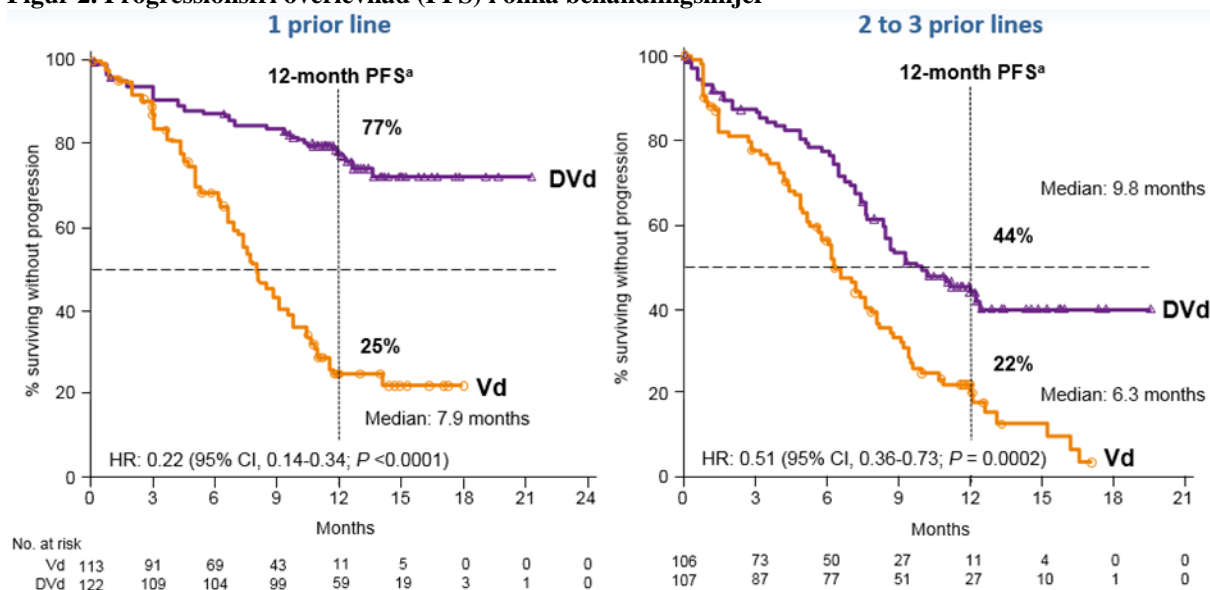
Vid tidpunkt för analysen hade färre än hälften i DVd-gruppen progredierat. Median-PFS var alltså inte uppnådd för DVd-gruppen och median-OS var inte uppnådd för någon av studiegrupperna vid tiden för analysen, figur 1.

Figur 1. Progressionsfri överlevnad (PFS) och Total överlevnad (OS)



Subgruppsanalyser visade att effekten av DVd i förhållande till Vd var större hos patienter som hade fått en tidigare behandling jämfört med patienter som hade fått 2–3 tidigare behandlingar.

Figur 2. Progressionsfri överlevnad (PFS) i olika behandlingslinjer



Företaget har gjort en hälsoekonomisk analys för att utvärdera kostnadseffektiviteten i behandling med Darzalex i kombination med Velcade och dexametason jämfört med enbart kombinationen av Velcade och dexametason.

Under de första nio veckorna är läkemedelskostnaden enbart för Darzalex 57 000 kronor per vecka. Mellan vecka 10 och 24 är kostnaden 57 000 kronor var tredje vecka för att därefter fram till progression avse var fjärde vecka. Kostnaden för behandling med Velcade tillkommer, som enligt modellen kostar 59 000 kronor per månad. Dexametason har en mycket låg kostnad.

Effektdata i den hälsoekonomiska modellen utgår från CASTOR-studien.

Behandlingsarmarnas KaplanMeier-kurvor extrapoleras oberoende av varandra enligt vanliga statistiska extrapoleringsfördelningar.

I uppföljningen var det efter 20 månader mycket få patienter kvar i den kliniska studien. Extrapoleringen av OS täcker en mycket stor del av tidshorizonten i den ekonomiska modellen. I företagets grundscenario extrapoleras OS för båda armarna med en Weibullfördelning. Anledning till att företaget använder Weibullfördelningen för OS i Vd-armen är att de anser att den för Vd-armen bäst överensstämmer med andra datakällor. För DVd-armen använder företaget också Weibullfördelningen, eftersom den är den mest konservativa (kortast överlevnad) bortsett från exponentialfördelningen. Företaget menar att den sistnämnda har en dålig anpassning till CASTOR-data. Enligt företagets extrapolering ökar risken att avlida i Vd-armen i takt med att tiden går under hela modellens tidshorizont medan det motsatta gäller för DVd-armen.

Enligt företagets modell upplever en patient som behandlas med Darzalex i kombination med Velcade och dexametason i genomsnitt 1,36 fler progressionsfria (odiskonterade) levnadsår och 6,82 fler totala (odiskonterade) levnadsår än en patient som behandlas med enbart Velcade i kombination med dexametason. I företagets grundscenario är kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår 470 000 kronor vid användning av Darzalex i kombination med Velcade och dexametason jämfört med kombinationen av Imnovid och dexametason.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Den rättsliga regleringen m.m.

15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

1. kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

I förarbetena till förmånslagen anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 43 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 18 ff.).

I förmånslagen stadgas även följande

8 § (första stycket) Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

9 § Innan Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket meddelar beslut i frågor som avses i 7 § ska sökanden och landstingen ges tillfälle till överläggningar med myndigheten.

TLV gör följande bedömning

TLV bedömer att det ansökta priset för Darzalex inte är motiverat utifrån de osäkerheter som finns i underlaget kring effekt på kort och lång sikt i förhållande till de relevanta jämförelsealternativen vid de båda bedömda indikationerna.

TLV bedömer att sjukdomen har en mycket hög svårighetsgrad.

Darzalex i monoterapi

TLV bedömer att det valda jämförelsealternativet är relevant.

Enligt TLV:s experter kan patienterna i genomsnitt förväntas vara ett antal år äldre vid behandling med Darzalex i senare linje än i de kliniska studierna. Detta kan påverka den långsiktiga överlevnaden.

Darzalexstudierna är enarmade och visar därmed inte relativ effekt. TLV ser brister med både poolningen av Darzalexpopulationerna och den naiva indirekta jämförelsen (MAIC) där gemensamt ankare saknas mellan de studier som jämförs. Poolning av Darzalexstudierna är

604/2017

gjord utan att det har justerats för vissa olikheter mellan patientpopulationerna från respektive studie. Företaget har i sin MAIC inte justerat för viktiga prognospåverkande faktorer såsom ISS (International Staging System) och cytogenetiska avvikelser. Patienter i Darzalexstudierna fick i högre utsträckning efterföljande behandling med livsförlängande läkemedel. TLV bedömer att skillnader i efterföljande behandling kan ha påverkat den uppskattade skillnaden i OS mellan behandlingsgrupperna. Den Imnovidnaiva populationen som företaget använde i sin MAIC och som stod för den framräknade effektskillnaden mellan Darzalex och Imnovid bestod av 66 patienter. Det begränsade antalet patienter ökar osäkerheterna med jämförelsen.

De extrapoleringar som företaget har gjort innebär ett antagande om att sannolikheten att avlida vid ett visst tillfälle är lägre under cirka fem år framåt för de som har givits Darzalex jämfört med de som har givits Imnovid+dexametason. Mot bakgrund av uppföljningstidens längd och bristerna i den indirekta jämförelsen bedöms detta vara ett osäkert antagande. Som argument för att sannolikheten att avlida är lägre i Darzalexarmen än i Imnovidarman även på lång sikt hänvisar företaget dels till en publicerad studie som visade på signifikant skillnad i OS för patienter med olika grad av respons¹, dels till naiva jämförelser som, enligt företaget, visar på högre grad av respons för patienter som behandlas med Darzalex jämfört med Imnovid.

TLV ifrågasätter företagets argument kring respons och att det under flera år är en lägre sannolikhet att avlida för patienter som har behandlats med Darzalex jämfört med patienter som har behandlats med Imnovid och dexametason. Skälen är följande:

- 1) De olika responstyperna är likartade mellan Darzalexpatienterna och patienterna i Imnovidstudien. Overall Response Rate (ORR) är 31% i de båda studierna och endast mycket få patienter i de båda studierna upplevde fullständig respons (CR) eller stringent fullständig respons (sCR).
- 2) Responsgraderna är inte redogjorda för de 66 patienterna som ingick i företagets jämförelse mot Imnovid och som resulterade i den hasardkvot som användes i de hälsoekonomiska beräkningarna.
- 3) Jämförelsen av respons mellan läkemedlen är helt naiv utan försök till matchning.
- 4) TLV:s tolkning av den av företaget återopade studien av Martinez-Lopez et. al. är att det finns ett samband mellan omfattningen av respons på första linjens terapi och total överlevnad även på lång sikt. TLV ifrågasätter inte det. TLV vill dock hålla isär begreppen långsiktig överlevnad med långsiktig sannolikhet att avlida (eller mer tekniskt beskrivet överlevnadsfunktionen med hasardfunktionen). Att fler patienter i en population än i en annan population lever flera år efter en behandlingslinje är en helt annan sak än att sannolikheten för de överlevande att avlida vid en viss tidpunkt flera år efter behandlingen gavs skulle vara olika i de olika patientpopulationerna.

Efter fem år i företagets modellering är, till skillnad mot de fem första åren i modelleringen, sannolikheten att avlida lägre för dem som använder Imnovid+dexametason på grund av en med tiden minskande sannolikhet att avlida för patienterna i den armen. Detta kan tyckas vara ett kliniskt mindre sannolikt förlopp. Dock är det i detta skede endast få patienter i Imnovidarman som inte är avlidna.

TLV bedömer att det är mer rimligt att extrapolera överlevnadsdata med exponentialfördelning i båda armarna. På detta sätt minskar inte risken att avlida i Imnovidarman ju äldre patienterna blir. Att extrapolera Imnovidarman med log-logistisk fördelning kan sägas utgöra ett onödigt konservativt moment i analysen, då den överlevnadskurvan planar ut snabbare än exponentialfördelningen.

¹ Martinez-Lopez J et al *Long-term prognostic significance of response in multiple myeloma after stem cell transplantation* Blood 2011;118(3):529-534

604/2017

Efterföljande behandling för Darzalex och Imonovid + dexametason i respektive studie skiljde sig väsentligt. En mindre andel av patienterna som fick Imnovid + dexametason (44%) fick efterföljande behandling under studietiden jämfört med Darzalex-patienterna (72%) i de poolade Darzalexstudierna. TLV bedömer att skillnader i efterföljande behandling kan ha påverkat den uppskattade skillnaden i OS mellan behandlingsgrupperna och bedömer därför det är relevant att inkludera dessa kostnader i analysen.

Utöver detta kan det finnas en större kostnad för efterföljande behandling om patienter som har behandlats med Darzalex lever längre efter progression än patienter som har behandlats med Imnovid och dexametason.

Eftersom infusionstiden för Darzalex är minst tre timmar kan det förefalla lågt räknat att företaget ökar kostnaden med endast 20 procent från standardkostnaden för en infusion.

När TLV modifierar företagets modell för att beräkna kostnadseffektivitet väljer TLV att inte utgå från ett enda grundscenario. I stället presenteras ett spann för kostnadseffektivitetskvoten. Med rimliga antaganden i företagets modell, givet den av företaget framräknade effektskillnaden, sträcker sig utfallet från 800 000 till 1 600 000 kronor per kvalitetsjusterat levnadsår. Dock är osäkerheten om relativeffekten hög, eftersom uppskattningen baseras på en indirekt jämförelse där Imnovidpatienterna skiljer sig från Darzalexpatienterna. Dessa osäkerheter kan inte hanteras i modellen och kan gynna utfallet för Darzalex. Effektstorleken för Darzalex kan alltså ha överskattats. I sådana fall är ovan angivna spann en underskattning och kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår högre.

Vid det ansökta priset är, enligt TLV:s bedömning, kostnaden per vunnen kvalitetsjusterat levnadsår mycket hög för Darzalex i monoterapi jämfört med Imnovid i kombination med dexametason.

Darzalex i kombination med Velcade och dexametason

TLV delar inte företagets bedömning att extrapolering av OS-data lämpligast görs med Weibullfördelning. Externa data visar att extrapolering av effektdata för Vd-armen är mer förenlig med exponentialfördelning². Det naturliga valet för DVD-armen är därför att extrapolera även den med exponentialfördelning.

Enligt företagets extrapolering ökar risken att avlida i Vd-armen i takt med att tiden går under hela modellens tidshorisont medan det motsatta gäller för DVD-armen. Som argument för att sannolikheten att avlida är lägre i DVD-armen än i Vd-armen även på lång sikt hänvisar företaget liksom i monoindikationen dels till den publicerad studie som visade på signifikant skillnad i OS för patienter med olika grad av respons, dels den påtagliga skillnad i respons som förelåg mellan behandlingsarmarna i CASTOR. Liksom i utredningen om monoterapi har TLV inte ifrågasatt att det finns ett samband mellan omfattningen av respons och total överlevnad även på lång sikt. Att fler patienter i en population än i en annan population lever flera år efter en behandlingslinje är dock en helt annan sak än att sannolikheten för de överlevande att avlida vid en viss tidpunkt flera år efter behandlingen gavs skulle vara olika i de olika patientpopulationerna.

TLV kan inte se att företaget har tillräckliga argument för att det skulle vara en valid beskrivning av verkligheten att sannolikheten att avlida är lägre i DVD-armen under hela tidshorisonten. TLV vill i frånvaro av belägg för att sannolikheten att vid ett visst tillfälle

²Orlowski RZ et al *Final overall survival results of a randomized trial comparing bortezomib plus pegylated liposomal doxorubicin with bortezomib alone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma* Cancer 2016;122(13):2050-6

604/2017

avlider är lägre i DVd-armen under hela modellens tidshorisont, utgå från att den sannolikheten är lika stor som i Vd-armen en viss tid efter uppföljningstidens slut.

I företagets modell ökar skillnaden mellan behandlingsarmarna avseende sannolikheten att avlider successivt under hela modellens 20-åriga tidshorisont. Först vid månad 48 tillåter företagets modell rent tekniskt att risken att avlider startar att konvergera. Om sannolikheten att avlider är lika stor i båda behandlingsarmarna vid månad 60 (linjärt avtagande från månad 48) betyder det att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår i modellen uppgår till 2 miljoner kronor. Den uppgiften kan dock vara underskattad beroende på flera skäl. Effektdurationen kan vara kortare. Uppföljningsdata är betydligt kortare än 48 månader. Dessutom kan den sämre absolut- och relativeffekten i tredje linjen innebära att kostnadseffektiviteten blir sämre i verkligheten än utifrån studiedata. Runt hälften av patienterna i CASTOR hade enbart en tidigare behandling. Enligt TLV:s kliniska experter kommer kombinationen DVd sannolikt att användas främst i tredje linjen. Vidare kan ett längre liv till följd av DVd-behandling innebära större kostnader för efterföljande behandling. Slutligen är en successiv försämring av den hälsorelaterade livskvaliteten till följd av sjukdomens utveckling efter progression inte beaktad i den hälsoekonomiska modellen.

Vid det ansökta priset är kostnaden per vunnen kvalitetsjusterat levnadsår enligt TLV:s bedömning för hög för Darzalex i kombination med Velcade och dexametason jämfört med enbart Velcade i kombination med dexametason.

Sammantaget och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. inte är uppfyllda för att Darzalex ska ingå i läkemedelsförmånerna. Ansökan ska därför avslås.

Se nedan hur man överklagar.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: Tidigare överintendenten Staffan Bengtsson (ordförande) Överläkaren Margareta Berglund Rödén, Överläkaren Inge Eriksson, Professorn Per Carlsson, Förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, Professorn/överläkaren Susanna Wallerstedt, Docenten Gerd Lärfars. Ärendet har föredragits av medicinska utredaren Sara Emrooz och hälsoekonomen Stefan Odeberg. I den slutliga handläggningen har även seniora medicinska utredaren Jonas Lindblom och hälsoekonomen Jenny Berg deltagit.

Staffan Bengtsson

Sara Emrooz

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet ska vara skriftligt och ställas till förvaltningsrätten, men måste skickas till TLV. TLV ska ha fått överklagandet inom tre veckor från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. TLV skickar vidare överklagandet till förvaltningsrätten för prövning om inte TLV själv ändrar beslutet på det sätt som begärts.