

Hälsoekonomisk bedömning av Sarclisa (isatuximab)

Koncentrat till infusionsvätska, lösning 20 mg/ml

Utvärderad indikation

Sarclisa är indicerat i kombination med pomalidomid och dexametason, för behandling av vuxna patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom, som tidigare har genomgått minst två behandlingar, där tidigare behandling inkluderat lenalidomid och en proteasomhämmare och med uppvisad sjukdomsprogression vid senaste behandlingen.

Datum för beslut av underlag: 2021-08-26

Klinikläkemedelsuppdraget

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) genomför hälsoekonomiska bedömningar av utvalda klinikläkemedel, läkemedel som används inom slutenvården. Inom ramen för detta arbete tar TLV fram hälsoekonomiska underlag för beslut i regionerna.

NT-rådet initierar vilka läkemedel och vilka indikationer som TLV ska utvärdera. NT-rådet ger en rekommendation baserat på bland annat TLV:s hälsoekonomiska bedömning.

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Nima Salari (senior medicinsk utredare) och Lina Book (hälsoekonom)

Klinisk expert: Ingemar Turesson. Docent/överläkare vid Skånes universitetssjukhus, Malmö. Experten har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Företag: Sanofi AB

Diarienummer: 575/2020

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

Ansökt/fastställt AIP eller AUP	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt. Begreppet listpris används inte.
Kostnaden för läkemedlet efter återbäring	Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet. Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte.
Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
Behandlingskostnad	Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden.

Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

Apotekens försäljningspris	Begreppet används när TLV talar om receptfria läkemedel samt receptbelagda läkemedel som inte ingår i förmånen och som då inte har ett av TLV fastställt pris. Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.
-----------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Klinikläkemedel och medicinteknik

Avtalat pris	Begreppet används när regionerna har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt). Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
Företagets pris	Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt. Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

TLV:s bedömning och sammanfattning

- Myelom (multipelt myelom) är en malign tumörsjukdom i benmärgen. 600 nya fall diagnostiseras i Sverige varje år. Medianålder vid diagnos är 72 år.
- Den aktuella utvärderingen avser Sarclisa (isatuximab) i kombination med pomalidomid och dexametason (IsaPd), för behandling av vuxna patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom, som tidigare har genomgått minst två behandlingar, där tidigare behandling inkluderat lenalidomid och en proteasomhämmare och med uppvisad sjukdomsprogression vid senaste behandlingen.
- Isatuximab är en human monoklonal antikropp som binder till proteinet CD38, vilket uttrycks i höga nivåer på ytan av myelomceller. Därigenom aktiverar isatuximab immunsystemet till att döda cancercellerna.
- TLV bedömer att relevanta jämförelsealternativ till IsaPd är: pomalidomid+dexametason (Pd), daratumumab i monoterapi, karfilzomib+dexametason (Kd) och pomalidomid+cyklofosamid+dexametason (PCd).
- Effekten av IsaPd jämfört med Pd har utvärderats i en randomiserad, öppen, fas III-studie (ICARIA-MM). Studien visar att behandling med IsaPd har statistiskt signifikant bättre effekt avseende progressionsfri överlevnad (PFS) jämfört med Pd. Vid tidpunkten för denna analys var data avseende total överlevnad (OS) omogna och indikerade endast en trend mot bättre överlevnad i IsaPd-gruppen.
- Företaget har jämfört behandlingseffekterna av IsaPd med de daratumumab i monoterapi, Kd och PCd genom indirekta jämförelser. Baserat på dessa bedömer TLV att behandling med IsaPd resulterar i signifikant bättre effekt avseende PFS men jämförbar effekt avseende OS i förhållande till både daratumumab i monoterapi samt Kd. De indirekta jämförelserna mot daratumumab i monoterapi samt Kd innehåller dock stora osäkerheter. TLV bedömer vidare behandlingseffekterna av IsaPd och PCd som jämförbara avseende både PFS och OS.
- Priset för Sarclisa som används i den hälsoekonomiska modellen är 6 099,60 kronor per förpackning (100 mg).
- I företagets grundscenariot är kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår cirka 2,7 miljoner kronor för IsaPd jämfört med Pd.
- TLV:s grundscenariot resulterar i en kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår om cirka 4,1 miljoner kronor för IsaPd vid jämförelse mot Pd.
- Osäkerheten i resultaten är medelhög och beror främst på att den långsiktiga effektfördelen för IsaPd är okänd då IsaPd-OS-armen extrapoleras med en effektfördel i över tio år baserat på studiedata som enbart sträcker sig cirka 1,4 år.

Slutsatserna i underlaget kan komma att ändras om förutsättningarna som ligger till grund för den utvärderingen förändras på ett avgörande sätt.

Innehållsförteckning

1	Medicinskt underlag.....	1
1.1	Multipelt myelom	1
1.2	Läkemedlet.....	1
1.3	Behandling	2
1.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	4
2	Hälsoekonomi	13
2.1	Effektmått	14
2.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	17
3	Resultat	21
3.1	Företagets grundscenario.....	21
3.2	TLV:s grundscenario	23
3.3	Budgetpåverkan.....	25
3.4	Samlad bedömning av resultaten	25
4	Utvärdering från myndigheter i andra länder	26
5	Referenser.....	27

1 Medicinskt underlag

1.1 Multipelt myelom¹

Myelom (multipelt myelom) är en malign tumörsjukdom i benmärgen. I benmärgen finns bland annat plasmaceller, en typ av vita blodkroppar. Vid myelom tumör omvandlas en plasmacell och förökar sig sedan i benmärgen. De maligna plasmacellerna producerar oftast monoklonalt immunglobulin som kan detekteras i serum eller urin, så kallad M-komponent. Myelom karaktäriseras av infiltration av plasmaceller i benmärgen.

Myelomcellerna producerar cytokiner som orsakar nedbrytning av skelettet, vilket leder till skelettmärtnor som är den viktigaste sjukdomsmanifestationen och det vanligaste debutsymtomet. En följd av benmärgsinfiltrationen är störd blodnybildning, vilket kan leda till anemi. En annan följd av benmärgsinfiltrationen är nedsättning av immunförsvaret, vilket kan leda till återkommande bakteriella infektioner. Myelom kan också orsaka njursvikt.

I regel är sjukdomsprogressen långsam och myelomsjukdomen kan vara asymtomatisk (smoldering myeloma) i flera år innan symtom tillstöter. Sjukdomen upptäcks inte sällan av en slump i samband med annan provtagning, då 14 procent av myelompatienterna har asymtomatiskt myelom vid diagnos. Sjukdomen föregås sannolikt alltid av ett stadium med M-komponent utan tecken till myelom, så kallad MGUS (monoklonal gammopati av oklar signifikans).

Patientrelaterade prognosfaktorer är ålder, komorbiditet, nedsatt njurfunktion, allmäntillstånd och tolerabilitet för myelombehandling. Den så kallade ISS-skalan för stadielinindelning bygger på prover som återspeglar tumörbörda, njurfunktion och allmäntillstånd. Vissa cytogenetiska avvikelser (kromosomförändringar) försämrar prognosen.

Myelom är näst efter lymfom den vanligaste hematologiska tumörsjukdomen. Incidensen är cirka 6 per 100 000 invånare och år, vilket innebär att cirka 600 nya fall diagnostiseras i Sverige varje år. Sjukdomen utgör cirka 1 procent av alla tumörer och 15 procent av alla hematologiska tumörer. Myelom är ovanligt före 40-årsåldern och antalet nya fall ökar snabbt med stigande ålder. Medianålder vid diagnos är 72 år.

Ålder vid diagnos inverkar på överlevnad vid myelom. Låg ålder vid diagnos förknippas med längre överlevnad. Medianöverlevnad efter diagnos är cirka 8,6 år för patienter 65 år och yngre. För patienter över 65 år är medianöverlevnaden cirka 3,3 år.

Recidiverande och refraktärt multipelt myelom (RRMM) är en sjukdom som inte svarar på/progredierar trots pågående behandling eller inom 60 dagar efter avslutad behandling hos patienter som tidigare uppvisat minimal behandlingsrespons vid något tillfälle under sjukdomsbehandlingen. Patienter refraktära mot både lenalidomid och proteasomhämmare² har en särskilt dålig prognos med en medianöverlevnad på cirka 15 månader [1].

1.2 Läkemedlet

Sarclisa innehåller isatuximab, en human monoklonal antikropp mot proteinet CD38. Indikationen som utvärderats i detta underlag erhöll godkännande från europeiska kommissionen i maj 2020.

¹ Denna medicinska sammanfattning baseras på det nationella vårdprogrammet för myelom (Regionala cancercentrum i samverkan *Myelom, Nationellt vårdprogram 2021*), delar av texten är hämtad i sin helhet.

² Exempel på proteasominhibitor är Velcade (bortezomib), Kyprolis (karfilzomib) och Ninlaro (ixazomib).

1.2.1 Indikation

Sarclisa är indicerat i kombination med pomalidomid och dexametason, för behandling av vuxna patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom, som tidigare har genomgått minst två behandlingar, där tidigare behandling inkluderat lenalidomid och en proteasomhämmare och med uppvisad sjukdomsprogression vid senaste behandlingen.

Sarclisa är även indicerat i kombination med karfilzomib och dexametason för behandling av vuxna patienter med multipelt myelom som genomgått minst en tidigare behandling. Denna utvärdering omfattar dock inte kombinationen med karfilzomib och dexametason.

1.2.2 Verkningsmekanism

Isatuximab är en human monoklonal antikropp som binder till CD38-protein som uttrycks i höga nivåer på ytan hos myelomceller. Isatuximab utövar antitumöreffekt genom olika mekanismer såsom antikroppsberoende cellmedierad cytotoxicitet (ADCC), antikroppsberoende cellulär fagocytos (ADCP) och komplementberoende cytotoxicitet (CDC). Isatuximab kan även utlösa tumörcelldöd genom att inducera direkt apoptos.

1.2.3 Dosering/administrering

Rekommenderad dosering av Sarclisa är 10 mg/kg kroppsvikt administrerat som en intravenös infusion i kombination med pomalidomid och dexametason, enligt schemat i tabell 1.

Tabell 1. Doseringsschema för Sarclisa i kombination med pomalidomid och dexametason

Cykel	Doseringsschema
Cykel 1	Dag 1, 8, 15 och 22 (varje vecka)
Cykel 2 och efterföljande cykler	Dag 1, 15 (varannan vecka)

Durationen av varje behandlingscykel är 28 dagar. Behandlingen upprepas tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet uppstår. Ingen dosreducering av Sarclisa rekommenderas.

För att minska risken och allvarlighetsgraden av infusionsrelaterade reaktioner ska premedicinering med dexametason, paracetamol, H₂ antagonist/protonpumpshämmare och difenhydramin (eller motsvarande) ges före infusion med Sarclisa. De rekommenderade substanserna för premedicinering bör administreras 15–60 minuter före infusion med Sarclisa. För patienter som inte har fått en infusionsrelaterad reaktion vid de 4 första infusionerna med Sarclisa, bör behovet av samtidig premedicinering övervägas.

1.3 Behandling

1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Valet av behandlingsregim vid återfall i myelom är beroende av flera faktorer; bland andra patientens ålder, samsjuklighet, respons på och eventuell toxicitet av tidigare behandling, tumörcellernas genetiska egenskaper samt om återfallet är av aggressiv eller lågmalign karaktär. I vissa fall upprepas den behandling som patienten fått tidigare, i andra fall rekommenderas annan behandling. De flesta får behandling med kombinationer av olika läkemedel. Flertalet möjliga behandlingar/kombinationer presenteras i gällande nationellt vårdprogram för myelom³. För samtliga angivna behandlingskombinationer bör dock även läkemedelsförmån och NT-rådets rekommendationer beaktas.

I behandlingsstudier används ofta begreppet relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) som egentligen omfattar tre grupper: 1) återfall utan refraktär sjukdom, 2) återfall med refraktär sjukdom samt 3) primärt refraktär sjukdom. Patienter som recidiverar inom 60 dagar efter avslutad behandling som givit minst minimal respons räknas som refraktär sjukdom men utesluter inte att man kan försöka återstarta behandling om andra alternativ saknas [2].

Vid återfall efter flera linjers behandling rekommenderas inklusion i kliniska studier. Vidare anger vårdprogrammet att man i vissa fall kan tidigare framgångsrik behandling upprepas. Hos patienter som fått flertalet behandlingslinjer och där sjukdomen är avancerad bör fokus läggas på livskvalitet. Hos patienter med flera återfall inom två år efter diagnos är prognosen dålig. Patienter med progress på lenalidomid, pomalidomid, bortezomib, karfilzomib och daratumumab kan vara kandidater för kliniska studier med nya läkemedel, bendamustin eller VTD-PACE⁴.

1.3.2 Jämförelsealternativ

I sitt underlag uppger företaget att behandling med kombinationen pomalidomid+dexametason (Pd) samt monoterapi med daratumumab bör betraktas som relevanta jämförelsealternativ till behandling med isatuximab+pomalidomid+dexametason (IsaPd). Både Pd och daratumumab i monoterapi är dokumenterade och godkända för behandling av patienter aktuella för IsaPd. Imnovid (pomalidomid) ingår i läkemedelsförmånerna med generell subvention och monoterapi med daratumumab rekommenderas av NT-rådet [3].

TLV:s diskussion

Behandlingslandskapet vid myelom är komplicerat och flertalet faktorer är att beakta vid val av återfallsbehandling och behandlingen utformas individuellt för varje patient.

I enlighet med företaget bedömer TLV att kombinationen Pd samt monoterapi med daratumumab kan betraktas som relevanta jämförelsealternativ till IsaPd för aktuell patientpopulation.

Baserat på gällande vårdprogram samt efter diskussion med klinisk expert konstaterar TLV att även kombinationen karfilzomib+dexametason (Kd) samt kombinationen pomalidomid+cyklofosfamid+dexametason (PCd) utgör relevanta jämförelsealternativ till IsaPd.

Behandling med Kd skulle kunna vara aktuell för patienter som inte är refraktära mot karfilzomib, vilket i praktiken innefattar majoriteten av de inkluderade patienterna i ICARIA-MM-studien som dokumenterade effekten av IsaPd mot Pd. NT-rådet rekommenderar användningen av Kd för patienter som tidigare har fått minst en behandling.

Effekten av tillägg med cyklofosfamid till kombinationen pomalidomid+dexametason (PCd) har undersökts i flera enarmade studier samt i en kontrollerad fas II-studie med Pd som kontrollgrupp och rekommenderas i både det svenska vårdprogrammet samt i europeiska rekommendationer [4] som en tänkbar återfallsbehandling.

TLV har därför bett företaget att komma in med indirekta effektjämförelser mellan IsaPd mot jämförelsealternativen Kd samt PCd.

Även monoterapi med bendamustin lyfts i det svenska vårdprogrammet som en tänkbar återfallsbehandling. TLV:s förståelse av kunskapsläget efter diskussion med klinisk expert är dock att monoterapi med bendamustin ofta blir aktuell när annan mera aktiv myelombehandling inte är längre indicerad det vill säga främst i palliativt syfte. Mot denna bakgrund bedömer TLV att monoterapi med bendamustin inte är att betrakta som ett relevant jämförelsealternativ för patienter aktuella för behandling med IsaPd.

⁴ VTD-PACE regimen baserar sig på kombination av kemoterapi (PACE - 4 dagars kontinuerlig infusion av cisplatin, doxorubicin, cyklofosfamid, etoposid) och proteasomhämmare och immunomodulerande medicin

TLV:s bedömning:

I enlighet med företaget bedömer TLV att kombinationen pomalidomid+dexametason (Pd) och monoterapi med daratumumab utgör relevanta jämförelsealternativ till behandling med isatuximab+pomalidomid+dexametason (IsaPd). TLV bedömer att även kombinationen pomalidomid+cyklofosamid+dexametason (PCd) utgör ett relevant jämförelsealternativ till IsaPd. För patienter som inte uppvisar refraktäritet mot karfilzomib kan även kombinationen karfilzomib+dexametason (Kd) betraktas som ett relevant jämförelsealternativ till IsaPd.

1.4 Klinisk effekt och säkerhet

Effekten och säkerheten av isatuximab i kombination med pomalidomid och lågdos dexametason (IsaPd) jämfört med pomalidomid i kombination lågdos dexametason (Pd) hos patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom (RRMM) har dokumenterats i den pivotala fas III-studien ICARIA-MM [5].

Metod

ICARIA-MM var en prospektiv, randomiserad, öppen, multicenterstudie som pågick under perioden januari 2017 – februari 2018.

Studien inkluderade totalt 307 patienter med RRMM som hade fått minst två tidigare behandlingar⁵ med lenalidomid och en proteasomhämmare (PI) med sjukdomsprogression vid eller inom 60 dagar efter tidigare avslutad behandling. Patienter med sjukdomsprogression inom sex månader efter avslutad behandling kunde också inkluderas ifall dessa hade uppnått minst partiellt behandlingssvar (PR) mot lenalidomid och/eller en PI. De inkluderade patienterna skulle vara refraktära mot minst en behandlingslinje. Det krävdes dessutom att patienterna skulle uppvisa refraktäritet mot den senaste behandlingen.

Patienternas medianålder var 67 år och cirka 20 procent var ≥ 75 år. Det rådde en viss obalans mellan studiearmarna avseende patienternas ålder till förmån för Pd-armen.

Mediantiden från sjukdomsdiagnos till randomisering var 4,23 år. Medianantalet tidigare genomgångna behandlingslinjer var 3 (2–4). Högrisk cytogenetik⁶ förekom hos 20 procent och 36 procent hade nedsatt njurfunktion⁷. Det förelåg viss obalans mellan studiearmarna avseende sjukdomsstadium samt andelen patienter med högrisk cytogenetik till förmån för IsaPd-gruppen.

Det förelåg en viss obalans mellan studiearmarna avseende ECOG-funktionsstatus⁸ till förmån för Pd-armen. Fördelningen av ECOG-funktionsstatus i de två behandlingsgrupperna var enligt följande:

	IsaPd	Pd
ECOG 0	[--%]	[--%]
ECOG 1	[--%]	[--%]
ECOG 2	[--%]	[--%]

Alla de inkluderade patienterna hade tidigare behandlats med både lenalidomid och PI och 56,4 procent hade genomgått autolog stamcellstransplantation. I hela materialet var 93 procent klassade som lenalidomid-refraktära, 76 procent som PI-refraktära och 71 procent var refraktära mot både lenalidomid och PI. 59 procent av patienterna var refraktära mot

⁵ Induktionsbehandling med efterföljande autolog stamcellstransplantation räknades som en linje

⁶ Högrisk kromosomavvikelse definierades som förekomst av del(17p), t(4;14) eller t(14;16)

⁷ Kreatininclearance < 60 ml/min/1,73 m²

⁸ Skala från 0 – 5 över individens förmåga att sköta sina dagliga aktiviteter. 0 innebär att patienten klarar all normal aktivitet utan begränsning och 5 innebär avliden patient.

lenalidomid vid den senaste behandlingslinjen strax innan inklusion i studien. Refraktäritet mot enskilda PI i de två grupperna fördelade sig enligt följande:

	IsaPd	Pd
Bortezomib	[--%]	[--%]
Karfilzomib	[--%]	[--%]
Ixazomib	[--%]	[--%]

Patienterna randomiserades till att, i 1:1 förhållande, antingen erhålla IsaPd eller Pd. Randomiseringen stratifierades baserat på antal tidigare genomgångna behandlingslinjer (2-3 linjer versus >3 linjer) samt ålder (<75 år versus ≥75 år).

Isatuximab doserades i enlighet med det regulatoriska godkännandet och inga dosreduceringar tilläts för detta läkemedel. Pomalidomid 4 mg peroralt togs en gång dagligen från dag 1 till 21 i alla 28-dagarscykler. Lågdos dexametason (peroralt/intravenöst) 40 mg (20 mg för patienter ≥75 år) gavs dag 1, 8, 15 och 22 i alla 28-dagarscykler.

Medianbehandlingstiden var 41,0 veckor för IsaPd-gruppen och 24,0 veckor för Pd-gruppen. Val av efterföljande behandling efter sjukdomsprogression överläts till behandlande läkare.

Behandlingarna i de båda studiearmarna gavs till antingen sjukdomsprogression, oacceptabel toxicitet eller återkallat samtycke.

Patienter tidigare exponerade för pomalidomid samt patienter med tidigare uppvisad refraktäritet mot anti-CD38-antikropp (exempelvis daratumumab) var exkluderade. I praktiken var det dock endast en patient i IsaPd-gruppen som tidigare hade exponerats för daratumumab.

Studiens *primära* effektmått var progressionsfri överlevnad (**PFS**) definierat som tiden från randomiseringen till antingen sjukdomsprogression eller död oavsett orsak och utvärderat av en oberoende behandlingssvarkommitté. Studiens huvudsakliga *sekundära* effektmått var **total svarsfrekvens**⁹ och total överlevnad (**OS**).

Resultat

Patientkaraktäristika i ICARIA-MM framgår i tabell 2.

Den första dataavläsningen skedde i oktober 2018. Vid denna tidpunkt stod 42 procent av patienterna i IsaPd-gruppen fortfarande på behandling. Motsvarande siffra i Pd-gruppen var 23 procent. Den primär orsaken till behandlingsutsättning vid denna tidpunkt var sjukdomsprogression hos 43 procent av patienterna i IsaPd-gruppen och hos 58 procent i Pd-gruppen.

Vid en median uppföljningstid på 11,6 månader var median-PFS 11,5 månader i IsaPd gruppen mot 6,5 månader i Pd-gruppen (hasardkvot 0,596; 95% KI 0,44-0,81; p=0,001).

Kaplan-Meierkurva för PFS visas i figur 1.

⁹ Definierat som andel patienter som uppnådde stringent komplett behandlingssvar (sCR) + komplett behandlingssvar (CR) + mycket bra partiellt behandlingssvar (VGPR) + partiellt behandlingssvar (PR) och utvärderat centralt.

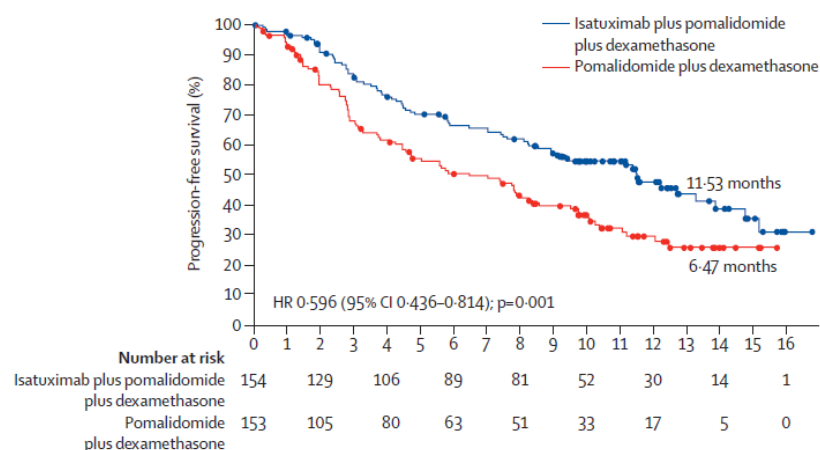
Tabell 2. Baslinjekarakteristika i ICARIA-MM

	Isatuximab plus pomalidomide plus dexamethasone (n=154)	Pomalidomide plus dexamethasone (n=153)
Age (years)	68 (60-74)	66 (59-71)
<65	54 (35%)	70 (46%)
65-74	68 (44%)	54 (35%)
≥75	32 (21%)	29 (19%)
Sex		
Female	65 (42%)	83 (54%)
Male	89 (58%)	70 (46%)
Previous history of asthma or COPD	16 (10%)	17 (11%)
eGFR*		
<60 mL/min per 1.73 m ²	55/142 (39%)	49/145 (34%)
≥30 and <60 mL/min per 1.73 m ²	54/142 (38%)	48/145 (33%)
Previous autologous stem-cell transplantation	83 (54%)	90 (59%)
Years since initial diagnosis	4-46 (2-6-7-2)	4-09 (2-9-7-0)
Type of myeloma at diagnosis		
IgA	34 (22%)	41 (27%)
IgG	102 (66%)	100 (65%)
Light chain (κ plus λ)	15 (10%)	11 (7%)
Other†	3 (<1%)	1 (<1%)
ISS stage at diagnosis		
I	36 (23%)	41 (27%)
II	49 (32%)	48 (31%)
III	42 (27%)	44 (29%)
Unknown	27 (18%)	20 (13%)
ISS stage at study entry		
I	64 (42%)	51 (33%)
II	53 (34%)	56 (37%)
III	34 (22%)	43 (28%)
Cytogenetic risk at study entry		
High	24 (16%)	36 (24%)
Standard	103 (67%)	78 (51%)
Missing	27 (18%)	39 (26%)
Previous lines of therapy	3 (2-4)	3 (2-4)
Previous alkylating drug	139 (90%)	148 (97%)
Previous proteasome inhibitors	154 (100%)	153 (100%)
Previous lenalidomide	154 (100%)	153 (100%)
Patients refractory to previous therapy		
Last line of therapy	150 (97%)	151 (99%)
Immunomodulatory drug	147 (96%)	144 (94%)
Lenalidomide	144 (94%)	140 (92%)
Proteasome inhibitor	118 (77%)	115 (75%)
Lenalidomide and proteasome inhibitor	111 (72%)	107 (70%)
Lenalidomide last line	93 (60%)	88 (58%)

Data are median (IQR) or n (%). ISS stage at study entry, not at diagnosis, was used for efficacy assessments. COPD= chronic obstructive pulmonary disease. eGFR=estimated glomerular filtration rate. ISS=International Staging System, derived based on the combination of serum β₂ microglobulin, and albumin. *Information on race could not be collected in some countries, hence not all values were available. †IgM unknown or undetected.

Table 1: Baseline demographic and patient characteristics of the intention-to-treat population

Figur 1 Kaplan-Meier kurva för progressionsfri överlevnad i ICARIA-MM



Median-PFS enligt bedömningar gjorda av lokala prövare var 11,1 månader i IsaPd-gruppen och 6,5 månader i Pd-gruppen.

Analys av resultaten i de undersökta subgrupperna visade samstämmiga resultat med hela studiematerialet.

Figur 2 visar studiens resultat i fördefinierade subgrupper av patienter.

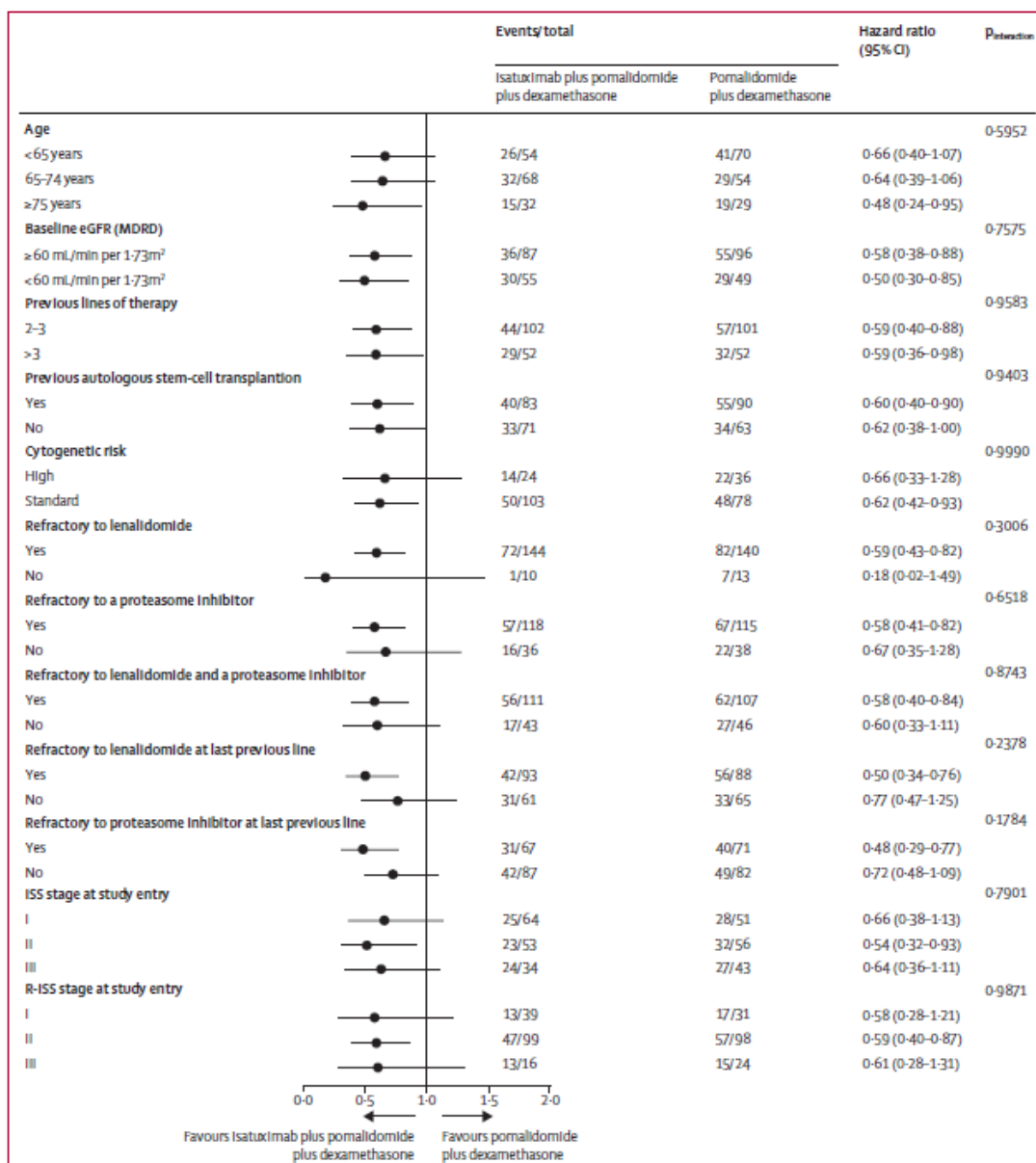
Tabell 3 sammanfattar några utvalda effektmått avseende behandlingsrespons.

Tabell 3. Behandlingsrespons i ICARIA-MM

	IsaPd	Pd
Total svarsfrekvens* - %	60,4**	35,3
Mycket bra partiellt respons eller bättre - %	31,8***	8,5
Mediantid till respons - dagar	35	58
Responsdurations - månader	13,3	11,1

*Andel patienter som uppnådde stringent komplett behandlingssvar (sCR) + komplett behandlingssvar (CR) + mycket bra partiellt behandlingssvar (VGPR) + partiellt behandlingssvar (PR) och utvärderat centralt ** Oddsquot 2,795; 95% KI 1,715-4,562; p<0,0001 ***Oddsquot 5,026; 95% KI 2,514-10,586; p<0,0001

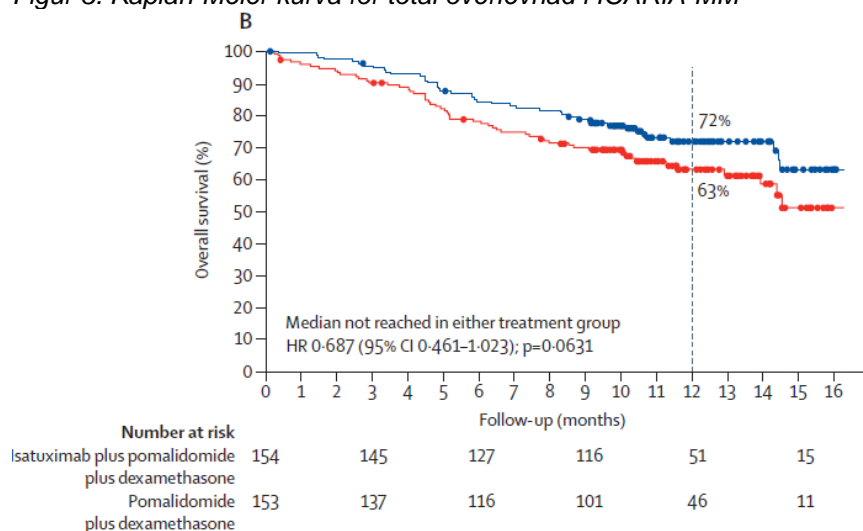
Figur 2. Resultat i fördefinierade grupper i ICARIA-MM



Vid tidpunkten för dataanalysen hade 99 studiedeltagare av totalt 307 avlidit (datamognad vid analys 45 procent). Mediantiden för OS var inte uppnådd i någon av studiegrupperna. Hasardkvoten för total överlevnad var 0,687 (95 % KI: 0,461 – 1,023, p=0,0631). Final dataanalys avseende OS kommer att utföras förts när 220 dödshändelser har inträffat.

Kaplan-Meierkurva för OS visas i figur 3.

Figur 3. Kaplan-Meier kurva för total överlevnad i ICARIA-MM



Vid tidpunkten för dataanalys hade efterföljande myelombehandling startats för 39 procent av patienterna i IsaPd-gruppen mot 54 procent i Pd-gruppen. Av dessa hade 10 procent i IsaPd-gruppen och 54 procent i Pd-gruppen fått behandling med daratumumab¹⁰.

Tillägg av isatuximab till kombinationen pomalidomid och dexametason försämrade inte patienternas livskvalitet.

Biverkningar enligt produktresumén

De vanligaste biverkningarna (≥ 20 procent) är neutropeni (46,7 procent), infusionsrelaterade reaktioner (38,2 procent), pneumoni (30,9 procent), övre luftvägsinfektion (28,3 procent), diarré (25,7 procent) och bronkit (23,7 procent). De vanligaste allvarliga biverkningarna är pneumoni (9,9 procent) och febril neutropeni (6,6 procent). Genom sex kliniska studier inom multipelt myelom med isatuximab, som singelbehandling eller i kombination inkluderat ICARIA-MM (N=564) var incidensen av behandlingsframbrötande anti-läkemedelsantikroppar (ADAs) 2,3 procent. Ingen effekt av ADAs observerades för isatuximab gällande farmakokinetik, effekt och säkerhet.

TLV:s diskussion

EMA bedömer storleken av effekten av IsaPd i förhållande till Pd på effektmåttet PFS som statistiskt signifikant och kliniskt relevant. Effekten på PFS stöds även av en trend mot bättre överlevnad. En eventuell effekt av IsaPd på total överlevnad kommer dock att påverkas av en rätt så hög grad av användning av daratumumab som efterföljande behandling i IsaPd-armen, tillägger EMA. I ICARIA-MM-studien förelåg det en del obalanser mellan studiearmarna avseende några prognostiska faktorer vid studiestart. Dessa pekar dock åt olika håll och EMA bedömer det som osannolikt att dessa obalanser kan ha haft större inverkan på studiens resultat.

TLV:s bedömning: Behandling av patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom som tidigare genomgått minst två behandlingslinjer med kombinationen isatuximab+pomalidomid+dexametason resulterar i en kliniskt relevant förlängning av PFS och en trend mot bättre överlevnad jämfört med pomalidomid+dexametason. Överlevnadsdata är dock i dagsläget omogna och därmed osäkra.

¹⁰ 4 procent av patienterna randomiserade till IsaPd hade då fått daratumumab versus 29 procent av patienterna i Pd-armen.

1.4.1 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

IsaPd versus daratumumab i monoterapi

Då det saknas direkt jämförande studier mellan IsaPd och daratumumab i monoterapi har företaget genomfört en indirekt jämförelse. Effektdata för IsaPd kommer från studien ICARIA-MM. Effektdata för daratumumab härrör från den okontrollerade fas 2-studien SIRIUS [6]. Det finns således ingen gemensam komparator mellan studierna och företaget genomför därför en s.k. unanchored populationsojusterad jämförelse mellan IsaPd och daratumumab.

De ojusterade Kaplan-Meierkurvorna för PFS och OS visas i figur 4.

Figur 4. Ojusterade Kaplan-Meier kurvor för PFS och OS för IsaPd och daratumumab

Uppgifterna i figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Analysen indikerar signifikant bättre effekt av IsaPd avseende PFS och jämförbar effekt avseende OS jämfört med daratumumab i monoterapi och med följande ojusterade hasardkvoter:

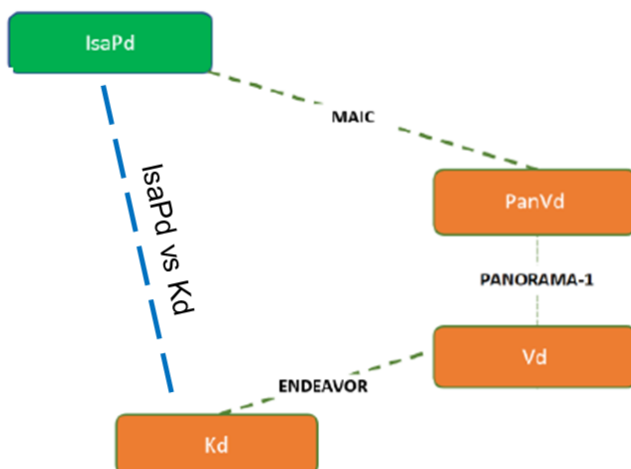
- **PFS:** daratumumab vs IsaPd: HR [--] (95% KI [--] – [--])
- **OS:** daratumumab vs IsaPd: HR [--] (95% KI [--] – [--])

IsaPd versus karfilzomib+dexametason (Kd)

Då det saknas direkt jämförande studier mellan IsaPd och Kd har företaget genomfört en explorativ indirekt jämförelse. Det bör noteras att det saknas koppling (gemensam komparator) mellan IsaPd och Kd i denna indirekta jämförelse.

Figur 5 illustrerar strukturen i företags nätverk.

Figur 5. Nätverksstrukturen i jämförelsen IsaPd vs Kd



I nätverket genomförs först en unanchored MAIC mellan IsaPd och PanVd-armen i PANORAMA-1-studien som ställde kombinationen panobinostat+bortezomib+dexametason (PanVd) mot bortezomib+dexametason (Vd). Vidare informeras nätverket av studien ENDEAVOR som jämförde Kd med Vd för att slutligen kunna, indirekt, skatta behandlingseffekterna av IsaPd mot Kd (streckad blå linje i nätverksstrukturen i figur 5).

Resultatet av detta komplicerade nätverk indikerar bättre effekt av IsaPd avseende PFS och jämförbar effekt avseende OS jämfört med Kd och med följande hasardkvoter:

- **PFS:** IsaPd vs Kd: HR [–]¹¹ (95% KI [–] – [–]; p<0,001)
- **OS:** IsaPd vs Kd: HR [–]¹² (95% KI [–] – [–]; p=0,46)

IsaPd versus pomalidomid+cyklofosfamid+dexametason (PCd)

Företaget har genomfört en indirekt jämförelse mellan IsaPd och PCd enligt Bucher-metoden. Data för IsaPd kommer från ICARIA-MM och effektdata för PCd härrör från en fas II-studie av Baz och medarbetare [7]. Studien av Baz och medarbetare inkluderade 70 myelompatienter som hade fått minst två tidigare behandlingslinjer och som var klassade som lenalidomid-refraktära. Patienterna randomiserades till antingen få behandling med PCd eller Pd. Således finns en koppling mellan ICARIA-MM och studien av Baz och medarbetare (Pd armen i båda studierna).

Företagets indirekta jämförelse mellan IsaPd och PCd indikerar jämförbar effekt mellan alternativen avseende både PFS och OS.

Företaget anser dock att resultatet av denna jämförelse bör tolkas med försiktighet på grund av en del väsentliga skillnader mellan studierna. Företagets främsta argument är att studien av Baz och medarbetare är en fas II-studie medan ICARIA-MM är en större fas III-studie. Företaget uppger att det finns stöd i litteraturen [8] som visar att, inom cancerområdet, tenderar fas II-studier att överskatta behandlingseffekterna av en viss intervention jämfört med effekten av samma intervention för samma patientpopulation i en större fas III-studie. Vidare påpekar företaget att det även förekommer en del andra skillnader mellan studierna vad det gäller både studiedesign samt patientkaraktistika.

TLV:s diskussion

Vid tolkningen av den indirekta ojusterade jämförelsen mellan studierna ICARIA-MM och SIRIUS (d.v.s. mellan IsaPd och monoterapi med daratumumab) måste rätt så omfattande olikheter mellan studierna beaktas. Patienterna i SIRIUS representerar en mycket sjukare population jämfört med ICARIA-MM och följande viktiga skillnader mellan studierna kan konstateras:

- Fem tidigare behandlingslinjer i median i SIRIUS mot tre i ICARIA-MM.
- 38 procent med sjukdomsstadium III (ISS3) i SIRIUS mot 27 procent i ICARIA-MM.
- 95 procent av patienterna i SIRIUS var refraktära mot både lenalidomid samt proteasomhämmare mot 71 procent i ICARIA-MM.
- 65 procent av patienterna tillhörde ECOG 1 i SIRIUS mot [–] procent i ICARIA-MM.
- 63 procent av patienterna i SIRIUS var klassade som pomalidomid-refraktära. Alla inkluderade patienter i ICARIA-MM var däremot pomalidomid-naiva vid baslinjen. Här hade det varit önskvärt med en indirekt effektjämförelse mellan ICARIA-MM och subgruppen pomalidomid-naiva patienter i SIRIUS. En sådan indirekt jämförelse har dock, enligt företaget, inte varit möjlig att utföra då SIRIUS-studiens resultat hos pomalidomid-naiva patienter inte har publicerats.

¹¹ Kd vs IsaPd HR [–] (95% KI [–]-[–]; p<0,001)

¹² Kd vs IsaPd HR [–] (95% KI [–]-[–]; p=0,46)

Vid tolkningen av resultatet av företagets indirekta jämförelse mellan IsaPd och Kd (figur 5 illustrerar nätverksstrukturen) måste olikheter i patientpopulationerna i ICARIA-MM och ENDEAVOR beaktas. ICARIA-MM-patienterna har haft tre tidigare behandlingslinjer bakom sig mot två i ENDEAVOR. Alla ICARIA-MM-patienter har tidigare behandlats med lenalidomid mot endast 38 procent av patienterna i ENDEAVOR. Medan 94 procent av patienterna i ICARIA-MM var klassade som lenalidomid-refraktära var denna siffra endast 26 procent i ENDEAVOR. Mot denna bakgrund kan patienterna i ICARIA-MM sägas representera en något sjukare population i jämförelse mot patienterna i ENDEAVOR. TLV:s kliniska expert påpekar dock att, avseende prognostiska faktorer, är det större likheter mellan ICARIA-MM och ENDEAVOR jämfört med ICARIA-MM och SIRIUS. Företaget uppger vidare att resultatet av ENDEAVOR-studien hos subgruppen patienter med minst två tidigare behandlingslinjer som dessutom är lenalidomid-refraktär (en subgrupp som kan jämföras med ICARIA-MM-populationen) är inte publicerat och det har därför inte varit möjligt att jämföra ICARIA-MM med denna subgrupp i ENDEAVOR.

I den indirekta jämförelsen mellan IsaPd och PCd bör naturligtvis en del skillnader mellan studierna avseende både design och patientkaraktäristika beaktas men bedömningen av TLV:s kliniska expert är att likheterna mellan studiepopulationerna är tillräckligt stora för att möjliggöra en indirekt jämförelse enligt Bucher-metoden. TLV, med stöd från sin kliniska expert, bedömer inte heller att resultatet av en randomiserad fas II-studie generellt kan ifrågasättas med motiveringen att fas II-studier i regel överskattar effekten av en viss intervention. Det kan även påpekas att effekten av PCd hos patienter med RRMM har studerats i flera icke-randomiserade studier och kombinationen rekommenderas som en tänkbar återfallsbehandling både i det svenska vårdprogrammet samt i europeiska rekommendationer.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det är rimligt att anta att behandling med isatuximab+pomalidomid+dexametason resulterar i behandlingsvinster avseende progressionsfri överlevnad, men inte total överlevnad, jämfört med alternativen daratumumab monoterapi samt karfilzomib+dexametason för patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom och som fått minst två tidigare behandlingar. De indirekta jämförelserna mot daratumumab i monoterapi samt karfilzomib+dexametason innehåller dock stora osäkerheter.

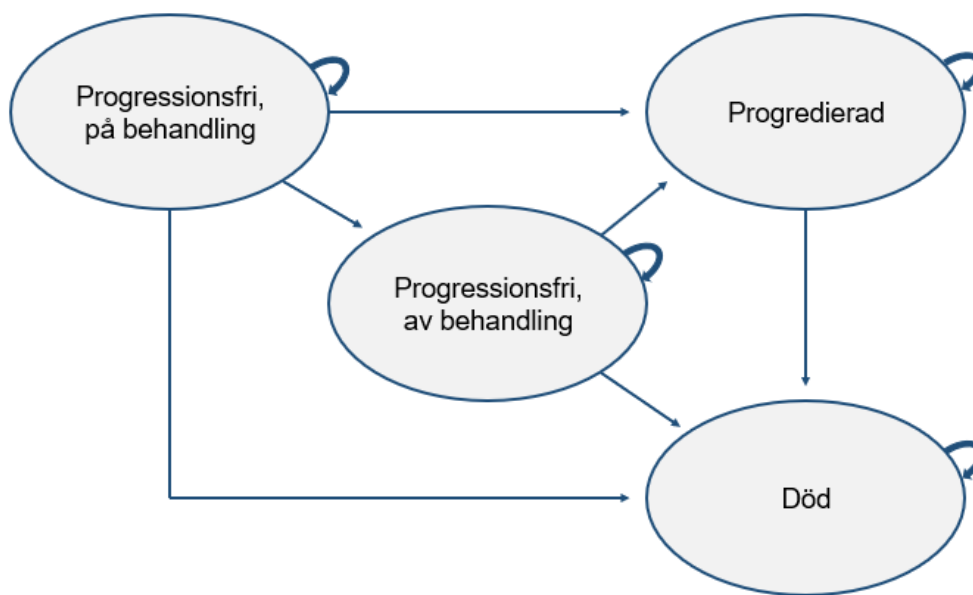
TLV bedömer behandlingseffekterna av isatuximab+pomalidomid+dexametason och pomalidomid+cyklofosamid+dexametason som jämförbara avseende både progressionsfri överlevnad och total överlevnad för patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom och som fått minst två tidigare behandlingar.

2 Hälsoekonomi

Företaget har inkommit med en hälsoekonomisk analys i form av en partitioned survival-modell där företaget jämför kombinationsbehandling med Sarclisa (isatuximab), pomalidomid och dexametason (IsaPd) mot kombinationsbehandling med pomalidomid och dexametason (Pd) och daratumumab (Dara) i monoterapi. Företaget har även på begäran av TLV inkommit med en hälsoekonomisk analys mot kombinationsbehandlingen karfilzomib och dexametason (Kd). Patientpopulationen är vuxna patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom, som tidigare genomgått minst två behandlingar, där tidigare behandling inkluderat lenalidomid och en proteasomhämmare och med uppvisad sjukdomsprogression vid senaste behandlingen.

Företagets modell inkluderar fyra hälsotillstånd: progressionsfri sjukdom med behandling, progressionsfri sjukdom utan behandling, progredierad sjukdom och död. Alla patienter går in i modellen i det progressionsfria hälsotillståndet med behandling. Samtliga hälsotillstånd är associerade med specifika kostnader och livskvalitetsvikter. Andel patienter i respektive tillstånd under respektive modellcykel, vars längd motsvarar en vecka, beror på modellerad total progressionsfri överlevnad, modellerad progressionsfri överlevnad med behandling, samt modellerad total överlevnad (OS). Överlevnad (PFS och OS) är i sin tur modellerat efter Kaplan-Meier (KM)-estimat från kliniska studier och hasardkvoter (HR) från indirekta jämförelser.

Figur 6. Hälsoekonomisk modell



Patientkaraktäristika i modellen är baserade på den tidigare nämnda fas III-studien ICARIA-MM. Patienternas genomsnittsålder vid behandlingsstart är 65,9 år och medelvikten respektive kroppsytan beräknas uppgå till 73,3 kg och 1,8 m². Modellens tidshorisont är 20 år, vilket i praktiken motsvarar ett livstidsperspektiv för studerad indikation. Kostnader och hälsoeffekter diskonteras med en årlig diskonteringsränta på tre procent.

TLV:s bedömning: TLV bedömer, som tidigare nämnt i stycke 1.3.2, att Pd, PCd, Kd och Dara är relevanta jämförelsealternativ. Företaget har valt att inte inkomma med underlag för en hälsoekonomisk analys mot PCd. Företagets indirekta jämförelse mot Dara samt Kd bedöms innehålla omfattande osäkerheter, se stycke 1.4.1. På grund av de höga osäkerheterna kommer TLV inte att presentera ett eget grundscenario för Dara samt Kd utan endast presentera företagets resultat. TLV:s analys begränsas därmed till att enbart inkludera Pd som jämförelsealternativ.

2.1 Effektmått

Kaplan-Meier-estimaterna från ICARIA-MM som tillämpas i företagets modell är baserade på datauttaget med brytdatum 11 okt 2018, vilket resulterar i en maximal uppföljning om cirka 16 månader.

2.1.1 Klinisk effekt

De viktigaste kliniska effektmåtten i modellen är PFS och OS. Eftersom modellens tidshorisont på 20 år överskrider uppföljningstiden från den kliniska studie som ligger till grund för effektoppskattningarna har företaget via parametrisk metod extrapolerat sina data.

Överlevnadskurvorna (PFS och OS) för IsaPd- och Pd-armen är baserade på KM-estimat från ICARIA-MM och har extrapolerats separat från varandra. Överlevnadskurvorna för Dara-armen har skattats i relation till överlevnadskurvorna för IsaPd-armen.

PFS

IsaPd och Pd

Företaget tillämpar en one-piece-metod, vilket betyder att extrapolerade data används redan från inledande modellcykel. Båda armarna extrapoleras med hjälp av en restricted log-logistisk fördelning då det enligt företaget är rimligt utifrån statistisk relevans samt kliniskt förväntad långsiktig progressionsrisk. Samma antaganden görs för 'PFS med behandling' som för total PFS.

Dara och Kd

För att uppskatta den relativa behandlingseffekten av Dara samt Kd har företaget genomfört en indirekt jämförelse, se stycke 1.4.1. I de indirekta jämförelserna uppskattas behandlingseffekten av Dara och Kd i relation till behandlingseffekten av IsaPd genom en hasardkvot (HR). HR för Dara i relation till IsaPd uppgår till [--] och HR för Kd i relation till IsaPd uppgår till [--]. De antar samma hasardkvot för 'PFS med behandling' som för total PFS. Eftersom PFS-kurvorna är skattade i relation till IsaPd-PFS-kurvan är de implicit extrapolerade med hjälp av en restricted log-logistisk fördelning.

Figur 7. PFS kurvor i företagets grundscenario.

Tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Figur 8. PFS kurvor i företagets grundscenario för patienter på behandling.

Tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

OS

Korrigerigering av OS-kurvor

Företagets grundscenario utgår från antagandet att mortalitetsrisken för samtliga patienter inte kan underskrida den generella mortalitetsrisken hos normalpopulationen, justerat efter kön och ålder. Den generella mortalitetsrisken är baserad på en data från Statistiska Centralbyrån 2018.

IsaPd och Pd

För extrapolering av OS tillämpar företaget precis som för PFS en one-piece-metod, vilket betyder att extrapolerade data används från inledande modellcykel. Företaget väljer att extrapolera IsaPd- och Pd-armen med två olika fördelningar då de argumenterar att det är troligt att kurvorna följer olika banor på grund av de väsentligt olika farmakologiska egenskaperna för kombinationen IsaPd jämfört med kombinationen Pd. För IsaPd-armen används en exponentialfördelning och för Pd-armen används en unrestricted weibullfördelning. Företaget har testat för linjäritet (Schoenfeld residuals) vilket inte var statistisk signifikant. Detta indikerar att en exponentialfördelning med proportionella hasardkvoter inte ter sig orimligt (eg. exponential, weibull och gomperts).

Företaget poängterar att då extrapoleringen är baserad på extremt omogna överlevnadsdata är extern validering med andra studier viktigare för OS än för PFS. För validering av Pd-armen jämförs extrapolerade data mot andra Pd-studier med längre uppföljning. Företaget kommer då fram till att en unrestricted weibullfördelning är mer konsekvent med den långsiktiga överlevnaden i andra studier än en exponentialfördelning. För validering av IsaPd-armen jämförs extrapolerade data mot en Dara-studie då långsiktiga överlevnadsdata från en IsaPd-studie saknas. Företaget påvisar då att behandling med Dara har en bättre effekt än behandling med Pd. Utifrån detta argumenterar företaget att kombinationsbehandling med IsaPd bör vara mer effektivt än monoterapi med Dara, vilket stödjer en bättre överlevnad för IsaPd-armen.

Dara och Kd

För att uppskatta OS-kurvan för Dara och Kd tillämpar företaget samma metod som de tillämpar för att uppskatta PFS-kurvorna. Detta resulterar i att företaget antar att OS-HR, mellan Dara och IsaPd, uppgår till [--] och [--] mellan Kd och IsaPd baserat på icke signifikanta resultat. Eftersom OS-kurvorna är skattade i relation till IsaPd-OS-kurvan har de implicit extrapolerats med hjälp av en exponentialfördelning.

Figur 9. OS-kurvor i företagets grundscenario.

Tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

TLV:s diskussion:

I företagets analys har Dara-armen en sämre prognos än Pd-armen i PFS vilket ter sig orimligt och tyder på en underestimerad effekt av Dara i företagets indirekta jämförelse. Effektfördelen i OS är även väldigt liten för Dara jämfört med Pd vilket ter sig osäkert.

När företaget MAIC-justerar den indirekta jämförelsen sjunker effektfördelen för IsaPd jämfört med Dara med omfattande storlek, se tabell 4, och resulterar i en ökning av kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår med [--] procent. Effektfördelen är signifikant i PFS men inte i OS. Skillnaden i resultat indikerar omfattande osäkerheter i respektive analys.

Tabell 4. Hasardkvoter för PFS och OS från den indirekta jämförelsen av Dara och IsaPd

	HR vs. IsaPd (95% KI)	
	PFS	OS
<i>Ej MAIC-justerade</i>		
Dara	[-----]	[-----]
<i>MAIC-justerade</i>		
Dara	[-----]	[-----]
Kd	[-----]	[-----]

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets valda extrapoleringar för PFS ter sig rimliga och kommer därför att tillämpa samma fördelningar för PFS. Extrapoleringarna för OS bedöms däremot vara något mer osäkra och TLV kommer därför att utgå från en exponentialfördelning för samtliga behandlingsarmar då det påvisar bäst statistisk passform.

Efter fem år är mindre än tio procent fortfarande progressionsfria i samtliga behandlingsarmar och dessutom står enbart 0,015 procent kvar på behandling. Detta medför att TLV bedömer att det inte är rimligt att modellera lägre mortalitetsrisk för patienter i IsaPd-armen jämfört med patienter i jämförelsearmarna efter denna tidpunkt. TLV justerar därför hasardkvoterna till ett efter fem år vilket medför samma mortalitetsrisk som patienter i jämförelsearmarna.

2.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

I studien ICARIA-MM samlades data över patienters livskvalitet in med hjälp av EQ-5D-5L. Företaget har omvandlat sitt EQ-5D-5L-data till EQ-5D-3L-data och har därefter transformerat dessa data till nyttovikter med hjälp av den brittiska tariffen.

Företaget inkluderar den generella populationens nyttovärd som ett maxvärde. Det innebär att patienterna i modellen inte kan ha en nyttovärd som är högre än den generella populationen. Maxvärdet köns- och åldersjusteras genom att inkludera nyttoförluster till följd av ålder samt om du är kvinna, då kvinnor över lag har en lägre livskvalitet än män.

Tabell 5. Hälsorelaterad livskvalitet

Hälsotillstånd	Nyttovikt
PF med behandling (IsaPd)	0,712
PF utan behandling (IsaPd)	0,516
PF med behandling (Pd)	0,711
PF utan behandling (Pd)	0,556
PD med behandling	0,678
PD utan behandling	0,591
Nyttoförlust 12 dagar innan död	-0,156

TLV:s bedömning: Nyttovikterna i hälsostadierna med behandling är i nivå med vad TLV antog i tidigare utredning där utvärderad indikation varit patienter med multipelt myelom i första behandlingslinjen (dnr 1195/2020). Detta skulle kunna indikera att nyttovikterna är något överskattade men det är svårt att fastställa i vilken utsträckning. Därför kommer TLV tillämpa samma livskvalitet som företaget.

Nyttovikterna för hälsotillstånden utan behandling är något mer osäkra då patienterna som progredierat och står utan behandling har en bättre livskvalité än patienter som är progressionsfria och står utan behandling. Detta ter sig inte rimligt. På grund av osäkerheterna i dessa nyttovikter kommer TLV att justera nyttovikterna för patienter utan behandling i en känslighetsanalys. TLV kommer även genomföra en känslighetsanalys med tillståndsspecifika nyttovikter istället för behandlingsspecifika.

2.2 Kostnader och resursutnyttjande

2.2.1 Kostnader för läkemedlet

I tabell 6 återfinns de läkemedel, och förpackningar, som beaktas i företagens analyser. För läkemedel som ingår i läkemedelsförmånerna utgörs listat pris av fastställt AUP.

Tabell 6. Läkemedelspriser

Läkemedel	Beredningsform	Styrka	Förpackningsstorlek	Pris
Sarclisa	Koncentrat till infusionsvätska	100 mg	1 injektionsflaska	6 099,60 kr
Pomalidomid	Kapslar	4 mg	21 kapslar	73 289 kr
Dexametason	Tablett	4 mg	100 tabletter	664,65 kr
Daratumumab	Koncentrat till infusionsvätska	400 mg	1 injektionsflaska	18 564 kr
Karfilzomib	Koncentrat till infusionsvätska	60 mg	1 injektionsflaska	10 752,50 kr

För läkemedel vars dosering är beroende av patienters vikt och kroppsyta är doseringen baserad på medelpatientens storlek. Medelpatienten antas, av företaget, väga 73,3 kg medan deras kroppsyta antas uppgå till 1,8 m².

Företaget beaktar inom ramen för sin analys relativ dosintensitet vilket betyder att tillämpade läkemedelsdoser underskrider rekommenderade doser vilket i sin tur resulterar i lägre läkemedelskostnader jämfört med om rekommenderade doser hade beaktats. Relativ dosintensitet för IsaPd- och Pd-armen är baserat på data från ICARIA-MM studien medan relativ dosintensitet för Dara är baserat på fabrikkörens ansökan till NICE [9] och Kd är baserat på ENDIAVOR-studien [10].

I tabell 7 återfinns läkemedelskostnad per behandlingscykel, 28 dagar, i företagets grundscenari. I företagets modell antas en rabatt på 40 procent för pomalidomid vilket inte är inkluderat i tabellen.

Tabell 7. Läkemedelskostnad per behandlingscykel

Behandling	Cykel*	Dosering	Relativ dosintensitet	Kostnad per cykel*
IsaPd				
Sarclisa	Cykel 1	10 mg/kg 4 gånger per cykel	89,67%	170 789 kr
Sarclisa	Cykel 2+	10 mg/kg 2 gånger per cykel	89,67%	85 394 kr
Pomalidomid	Cykel 1+	4 mg/dag 21 gånger per cykel	79,80%	43 973 kr
Dexametason	Cykel 1+	40 mg/dag 4 gånger per cykel	79,80%	214 kr
Pd				
Pomalidomid	Cykel 1+	4 mg/dag 21 gånger per cykel	86,63%	43 973 kr
Dexametason	Cykel 1+	40 mg/dag 4 gånger per cykel	86,63%	241 kr
Dara (intravenös)				
Daratumumab	Cykel 1–2	16 mg/kg 4 gånger per cykel	99,10%	222 768 kr
Daratumumab	Cykel 3–6	16 mg/kg 2 gånger per cykel	99,10%	111 384 kr
Daratumumab	Cykel 7+	16 mg/kg 1 gånger per cykel	99,10%	55 692 kr
Kd				
Karfilzomib	Cykel 1	20 mg/kg 2 gånger per cykel	93,00%	21 505 kr
Karfilzomib	Cykel 2	56 mg/kg 4 gånger per cykel	93,00%	86 020 kr
Karfilzomib	Cykel 3+	56 mg/kg 6 gånger per cykel	93,00%	129 030 kr
Dexametason	Cykel 1+	20 mg/dag 8 gånger per cykel	93,00%	268 kr

*En behandlingscykel motsvarar 28 dagar.

TLV:s bedömning: Eftersom dexametason ingår i periodens vara kommer TLV basera läkemedelskostnaderna för dexametason på ett genomsnittspris för periodens vara under en tremånadersperiod, maj-juli 2021, på 436,88 kronor (AUP).

TLV kommer att utgå från läkemedelspriset i AUP för pomalidomid i TLV:s grundscenari. Till följd av sidoöverenskommelsen för pomalidomid (Imnovid) kommer TLV att presentera kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår vid olika återbäringsnivåer i stycke 3.2.4, tabell 15.

TLV bedömer att kostnadsberäkningarna för Darzalex bör vara baserade på den nyintroducerade förpackningen som möjliggör subkutan administrering då företaget som tillhandahåller Darzalex redovisat data som visar att den förpackningen utgjorde värdemässigt över 94 procent av all Darzalex-försäljning under januari (dnr 1195/2020). Företaget har på TLV:s begäran kommit in med uppdaterad modell baserat på subkutan administrering vars resultat presenteras i stycke 3.1.3.

Behandlingsduration

Andelen patienter som behandlas med IsaPd och Pd under respektive cykel baseras på TTD-kurvor. TTD är en förkortning för time to treatment discontinuation, vilket betyder tid till avslut av behandling. Tillämpade TTD-kurvor baseras på KM-data från ICARIA-MM som extrapoleras med hjälp av en one-piece-metod och exponentialfördelning. Exponentialfördelningen

skapar en relativt brant kurva som hamnar under tio procent i båda armarna efter 36 månader och når noll procent i båda armarna efter cirka 72 månader. Detta leder till lägre behandlingskostnader för samtliga armar då behandlingstiden blir kortare. Då det inte finns långsiktiga data för TTD för patienter som får IsaPd eller Pd är det inte möjligt att validera projektionen med andra studier. Därför väljs exponentialfördelning då det enligt företaget är mest rimligt utifrån statistisk relevans.

Då det saknas KM-data för en TTD-kurva för Dara och Kd har företaget utgått från samma hasardkvot som estimerades för PFS, där behandlingseffekten av Dara och Kd uppskattades i relation till behandlingseffekten av IsaPd. Hasardkvoten för Dara respektive Kd i relation till IsaPd uppgår till [--] samt [--]. Eftersom TTD-kurvorna är skattade i relation till IsaPd-TTD-kurvan är de implicit extrapolerad med hjälp av en exponentialfördelning.

Företaget har modellerat så att patienter som befinner sig i stadiet PFS med behandling aldrig kan överstiga TTD-kurvan.

Figur 10. TTD kurvor som används i företagets grundscenario.

Tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

TLV:s bedömning: Tid till avslutad behandling har stor påverkan på behandlingskostnaderna vilket i sin tur har stor påverkan på resultatet. Till följd av att ICARIA-MM studien fortfarande är en pågående studie innefattar TTD-kurvan osäkerheter då en stor andel patienter fortfarande står på behandling vid tillfället för datauttag (Pd: 27,6 procent, IsaPd: 45,1 procent). Detta medför osäkra extrapoleringar. TLV bedömer att företagets val av extrapolering är rimlig men innefattar omfattande osäkerheter. TLV kommer därför att presentera alternativa fördelningar i känslighetsanalyserna.

2.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Efterföljande behandling

Företaget antar att vilken behandling patienterna erhåller i fjärde behandlingslinjen beror på vilken behandling som erhöles i tredje behandlingslinjen. Kostnaden för efterföljande behandling beräknas som en engångskostnad vid avbruten behandling. Andelen patienter som får respektive efterföljande behandling är baserad på ICARIA-MM studien för IsaPd- samt Pd-armen, för Dara-armen antas samma efterföljande behandling som för IsaPd-armen. Från studien beräknas även andel patienter som får efterföljande behandling och hur länge de står på efterföljande behandling. Endast de tio vanligaste efterföljande behandlingarna inkluderas i analysen. Andelen patienter som får respektive efterföljande behandling presenteras i tabell 8. I modellen påverkar detta endast kostnadsackumuleringen och inte överlevnaden.

Tabell 8. Andel patienter som får de tio vanligaste efterföljande behandlingarna

Behandling	IsaPd	Pd	Dara	Kd
Bendamustin	14,9%	8,77%	14,9%	8,77%
Bortezomib	20,69%	18,42%	20,69%	18,42%
Karfilzomib	22,99%	16,67%	22,99%	16,67%
Daratumumab	6,90%	39,47%	6,90%	39,47%
Etoposid	6,90%	1,75%	6,90%	1,75%
Thalidomid	0,00%	2,63%	0,00%	2,63%
Lenalidomid	8,05%	5,26%	8,05%	5,26%
Melphalan	10,34%	3,51%	10,34%	3,51%
Panabinostat	3,45%	1,75%	3,45%	1,75%
Pomalidomid	5,75%	7,89%	5,75%	7,89%

*Pomalidomid antas av företaget ha en rabatt på 40 procent.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att fördelningen av efterföljande behandling ter sig rimlig.

Administrationskostnader

Administrationskostnader tilldelas varje behandlingstillfälle och är baserade på Södra sjukvårdsregionens prislista 2020. Mediciner som tas oralt antas inte medföra någon administrationskostnad. När flera behandlingar ges samtidigt beräknas administrationskostnaden för den dyraste administrationsformen bland behandlingarna. Då injektion med Dara antas vara mer tidskrävande än andra injektionsbehandlingar ökas administrationskostnaden för Dara med 20 procent. Subkutan respektive intravenös dosering antas medföra en administrationskostnad på 2 442 kronor respektive 4 909 kronor.

TLV:s bedömning: TLV använder en administrationskostnad per subkutan dosering om 2995 kronor samt per intravenös dosering om 5878 kronor, med hänvisning till Södra sjukvårdsregionens prislista för 2021.

2.2.3 Övriga direkta kostnader

Företaget inkluderar kostnader för sammedicinering, biverkningar och rutinvård.

TLV:s bedömning: Då kostnader för sammedicinering, biverkningar och rutinvård har liten inverkan på resultatet har TLV inte bedömt huruvida de är rimliga eller ej.

2.2.4 Indirekta kostnader

Inga indirekta kostnader ingår i modellen.

3 Resultat

Enligt företagets grundscenario uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 2,7 miljoner kronor vid jämförelse mot Pd, cirka 2,77 miljoner kronor vid jämförelse mot Dara och cirka 2,78 miljoner kronor vid jämförelse mot Kd. Företagets grundscenario presenteras mer utförligt i avsnitt 4.1 och deras känslighetsanalyser presenteras i stycke 3.1.5.

I TLV:s grundscenario uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 4,1 miljoner kronor vid jämförelse mot Pd. TLV:s grundscenario presenteras mer utförligt i avsnitt 4.2 och TLV:s känslighetsanalyser presenteras i stycke 3.2.3.

3.1 Företagets grundscenario

3.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

- Tjugoårig tidshorisont.
- Tillämpat jämförelsealternativ: Pd, Dara och Kd.
- PFS-KM-estimatet för IsaPd har extrapolerats med en log-logistisk (R) fördelning.
- PFS-KM-estimatet för Pd har extrapolerats med en log-logistisk (R) fördelning.
- PFS-KM-estimatet för Dara har skattats i relation till PFS i IsaPd-armen.
- OS-KM-estimatet för IsaPd har extrapolerats med en exponentialfördelning.
- OS-KM-estimatet för Pd har extrapolerats med en weibullfördelning (U).
- OS-KM-estimatet för Dara har skattats i relation till OS i IsaPd-armen.
- Pomalidomid antas vara rabatterat med 40 procent.

3.1.2 Resultatet i företagets grundscenario med Pd som jämförelsealternativ

Företagets grundscenario med Pd som jämförelsealternativ visar en kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår på cirka 2,70 miljoner kronor, se tabell 9. Skillnaden i kostnader uppgår till cirka 1,6 miljoner kronor medan antal vunna levnadsår uppgår till cirka 1,1.

Tabell 9. Resultat i företagets grundscenario för IsaPd jämfört med Pd

	IsaPd	Pd	Δ
Läkemedelskostnader	2 062 429 kr	400 557 kr	1 661 872 kr
Administrationskostnader	159 497 kr	0 kr	159 497 kr
Totala kostnader	2 737 753 kr	1 166 924 kr	1 570 829 kr
Progressionfria levnadsår (odiskonterat)	1,893	1,110	0,783
Levnadsår (odiskonterat)	3,070	1,999	1,070
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	1,756	1,178	0,579
Kostnad per vunnet levnadsår		1 671 183 kr	
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår		2 704 762 kr	

3.1.3 Resultat i företagets grundscenario med Dara som jämförelsealternativ

Företagets grundscenario med Dara som jämförelsealternativ visar en kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår på cirka 2,77 miljoner kronor, se tabell 10. Skillnaden i kostnader uppgår till cirka 1,48 miljoner kronor medan antal vunna levnadsår uppgår till cirka 0,9.

Tabell 10. Resultat i företagets grundscenario för IsaPd jämfört med Dara

	IsaPd	Dara	Δ
Läkemedelskostnader	2 062 429 kr	709 613 kr	1 352 816 kr
Administrationskostnader	159 497 kr	31 152 kr	128 345 kr
Totala kostnader	2 737 753 kr	1 250 657 kr	1 482 095 kr
Progressionfria levnadsår (odiskonterat)	1,893	0,511	1,382
Levnadsår (odiskonterat)	3,070	2,169	0,901
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	1,756	1,222	0,534
Kostnad per vunnet levnadsår		1 877 470 kr	
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår		2 773 697kr	

3.1.4 Resultat i företagets grundscenario med Kd som jämförelsealternativ

Företagets grundscenario med Kd som jämförelsealternativ visar en kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår på cirka 2,78 miljoner kronor, se tabell 11. Skillnaden i kostnader uppgår till cirka 1,16 miljoner kronor medan antal vunna levnadsår uppgår till 0,69.

Tabell 11. Resultat i företagets grundscenario för IsaPd jämfört med Kd

	IsaPd	Kd	Δ
Läkemedelskostnader	2 062 429 kr	634 227 kr	1 428 203 kr
Administrationskostnader	159 497 kr	139 910 kr	19 587 kr
Totala kostnader	2 737 753 kr	1 569 878 kr	1 162 874 kr
Progressionfria levnadsår (odiskonterat)	1,893	0,460	1,433
Levnadsår (odiskonterat)	3,070	2,385	0,685
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	1,756	1,338	0,418
Kostnad per vunnet levnadsår		1 947 698 kr	
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår		2 781 036 kr	

3.1.5 Företagets känslighetsanalyser

I företagets känslighetsanalyser varierar kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår mellan 1,4 – 4,0 miljoner kronor, se tabell 12.

Tabell 12. Företagets känslighetsanalyser

Känslighetsanalys	ICER	Δ
Grundscenariot	2 704 762 kr	
Inget läkemedelsslöseri	2 402 649 kr	-11%
EQ-5D-5L nyttovikter	2 553 881 kr	-6%
Avslutad behandling vid progression, log-logistisk ®	3 621 630 kr	34%
5 års tidshorisont	3 976 547 kr	47%
10 års tidshorisont	2 883 375 kr	7%
15 års tidshorisont	2 730 360 kr	1%
0% diskonteringsränta	2 475 161 kr	-8%
5% diskonteringsränta	2 854 536 kr	6%
0% och 3% diskonteringsränta på effekt resp. kostnad	2 398 234 kr	-11%
OS: Lognormal (U) IsaPd	1 417 917 kr	-48%
OS: Exponential samtliga armar	3 097 460 kr	15%
OS: Lognormal (U) IsaPd, Exponential Pd	1 514 742 kr	-44%
PFS: Exponential samtliga armar	2 598 273 kr	-4%
PFS: Lognormal ® samtliga armar	2 721 435 kr	1%
PFS: RCS Log-logistisk ® samtliga armar	2 731 443 kr	1%
PFS av behandling: Lognormal ® samtliga armar	2 703 566 kr	0%
PFS av behandling: Exponential samtliga armar	2 746 171 kr	2%
PFS av behandling: RCS Lognormal ® samtliga armar	2 707 451 kr	0%
TTD: Weibull ®	2 661 442 kr	-2%
TTD: Gompertz ®	2 576 760 kr	-5%

3.2 TLV:s grundscenariot

I TLV:s grundscenariot uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 4,1 miljoner kronor vid jämförelse mot Pd.

3.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenariot:

- Tillämpat jämförelsealternativ: Pd
- OS-KM-estimatet för Pd-armen extrapoleras med en exponentialfördelning
- Gällande effektfördelen för IsaPd antas patienter i IsaPd-armen lida samma mortalitetsrisk som patienter i Pd-armen efter fem år.
- Administreringskostnaden för subkutan injektion justeras efter Södra sjukvårdsregionens prislista för 2021 till 2 995 kronor och intravenös administrering justeras till 5878 kronor.
- Läkemedelskostnaden för dexametason är i modellen anpassad efter ett tre månaders genomsnittspris för periodensvara, maj-juli 2021.
- Läkemedelskostnaden för pomalidomid antas motsvara AUP i TLV:s grundscenariot men varierar för olika rabattnivåer i känslighetsanalyser.

3.2.2 Resultatet i TLV:s grundscenario

I TLV:s grundscenario uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 4,1 miljoner kronor vid jämförelse mot Pd, se tabell 13. Skillnaden i kostnader uppgår till cirka 1,8 miljoner kronor medan antal vunna levnadsår uppgår till cirka 0,74.

Tabell 13. Resultat i TLV:s grundscenario för IsaPd jämfört med Pd

	IsaPd	Pd	Δ
Läkemedelskostnader	2 508 633 kr	665 075 kr	1 843 558 kr
Administrationskostnader	190 981 kr	0 kr	190 981 kr
Totala kostnader	3 220 622 kr	1 448 494 kr	1 772 129 kr
Progressionsfria levnadsår (odiskonterat)	1,798	1,144	0,654
Levnadsår (odiskonterat)	2,891	2,147	0,744
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	1,681	1,252	0,429
Kostnad per vunnet levnadsår	2 629 602 kr		
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	4 131 367 kr		

3.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

TLV har genomfört känslighetsanalyser för variabler med stor osäkerhet, för mer detaljer se tabell 14. Det som har störst påverkan på resultatet är variation av nyttovikterna samt justering av hur länge IsaPd förväntas inneha en effektfördel. I TLV:s känslighetsanalyser varierar kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår mellan 3,5–5,0 miljoner kronor.

Tabell 14. TLV:s känslighetsanalyser för IsaPd jämfört med Pd

Känslighetsanalys	ICER	Δ
Grundscenario	4 131 367 kr	
5 års tidshorisont	5 077 266 kr	19%
10 års tidshorisont	4 194 114 kr	1%
15 års tidshorisont	4 136 135 kr	0%
0% diskonteringsränta	3 902 347 kr	-6%
5% diskonteringsränta	4 280 329 kr	3%
TLV tvingar OS-HR=1 efter 10 år	3 599 413 kr	-15%
TLV tvingar aldrig OS-HR=1	3 521 344 kr	-17%
OS: Weibull samtliga armar	4 341 737 kr	5%
PFS på/av behandling: Exponential samtliga armar	3 904 394 kr	-6%
PFS på/av behandling: Lognormal (R) samtliga armar	4 170 072 kr	1%
PFS på/av behandling: RCS Log-logistisk (R) samtliga armar	4 171 351 kr	1%
TTD: Weibull (R)	4 068 142 kr	-2%
TTD: Gompertz (R)	3 944 718 kr	-5%
Relativ dosintensitet 100%	4 593 989 kr	10%
Relativ dosintensitet 90%	4 131 989 kr	0%
Nyttovikter +10%	3 758 566 kr	-9%
Nyttovikter -10%	4 590 789 kr	11%
Nyttovikt PF utan behandling: 0,591	3 887 844 kr	-6%
Nyttovikt PD utan behandling: 0,516	4 550 829 kr	10%
Tillståndsspecifika nyttovikter (PF: 0,712; PD: 0,678)	3 706 208 kr	-10%

3.2.4 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

I tabell 15 presenteras kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår från TLV:s grundscenari-
rio vid olika prisnivåer för Sarclisa samt pomalidomid.

Tabell 15. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår vid olika prisnivåer vid jämförelse mot Pd (mkr)

		Andel av tillämpat pris, Sarclisa										
		100%	90%	80%	70%	60%	50%	40%	30%	20%	10%	0%
Andel av tillämpat pris, pomalidomid	100%	4,13	3,81	3,49	3,16	2,84	2,51	2,19	1,87	1,54	1,22	0,90
	90%	4,03	3,70	3,38	3,06	2,73	2,41	2,09	1,76	1,44	1,11	0,79
	80%	3,92	3,60	3,27	2,95	2,63	2,30	1,98	1,66	1,33	1,01	0,69
	70%	3,81	3,49	3,17	2,84	2,52	2,20	1,87	1,55	1,23	0,90	0,58
	60%	3,71	3,38	3,06	2,74	2,41	2,09	1,77	1,44	1,12	0,80	0,47
	50%	3,60	3,28	2,95	2,63	2,31	1,98	1,66	1,34	1,01	0,69	0,37
	40%	3,49	3,17	2,85	2,52	2,20	1,88	1,55	1,23	0,91	0,59	0,26
	30%	3,39	3,06	2,74	2,42	2,09	1,77	1,45	1,12	0,80	0,48	0,15
	20%	3,28	2,96	2,63	2,31	1,99	1,66	1,34	1,02	0,69	0,37	0,00
	10%	3,18	2,85	2,53	2,21	1,88	1,57	1,23	0,91	0,59	0,26	-
	0%	3,07	2,75	2,42	2,10	1,78	1,45	1,13	0,81	0,48	0,16	-

3.2.5 Osäkerhet i resultaten

TLV bedömer osäkerheten i resultaten vid jämförelse mot Pd är medelhög, detta beror i huvudsak på att IsaPd-OS-armen extrapoleras med en effektfördel i över tio år baserat på studiedata som enbart sträcker sig cirka 1,4 år.

3.3 Budgetpåverkan

Företaget uppskattar att antalet patienter som är aktuella för behandling med Sarclisa i kombination med pomalidomid och dexametason i Sverige i enlighet med ansökt indikation uppgår till [--] under år 2021, [--] under 2022, [--] under 2023 och [--] under 2024.

3.4 Samlad bedömning av resultaten

TLV har utrett Sarclisa i kombination med pomalidomid och dexametason (IsaPd) för vuxna patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom, som tidigare genomgått minst två behandlingar som inkluderat lenalidomid och en proteasomhämmare samt uppvisad sjukdomsprogression vid senaste behandlingen. Relevanta jämförelsealternativ utgörs av kombinationsbehandlingarna Pd, PCd och Kd, samt monoterapi med daratumumab (Dara). Företaget har inkommit med en hälsoekonomisk analys för jämförelsealternativen Pd, Kd samt Dara. Företagets indirekta jämförelse mot Dara samt Kd bedöms innehålla för omfattande osäkerheter, se stycke 1.4.1, och har därför ej utvärderats av TLV. Företaget har valt att inte inkomma med underlag för en hälsoekonomisk analys mot PCd. Därav begränsas TLV:s analys till att enbart inkludera Pd som jämförelsealternativ.

I TLV:s grundscenari-
rio vid jämförelse mot Pd presenteras en kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår på 4,1 miljoner kronor. I TLV:s känslighetsanalyser för jämförelsealternativet Pd varierar kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår mellan 3,5–5,0 miljoner kronor.

Osäkerheten i resultaten är medelhög och beror främst på att den långsiktiga effektfördelen för IsaPd är okänd då IsaPd-OS-armen extrapoleras med en effektfördel i över tio år baserat på studiedata som enbart sträcker sig cirka 1,4 år.

4 Utvärdering från myndigheter i andra länder

NICE, den brittiska HTA-myndigheten, har utrett kombinationsbehandlingen Sarclisa med pomalidomid och dexametason (IsaPd) och kommit fram till att underlaget var för omoget för att kunna bedöma om kostnader per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår ligger inom en rimlig nivå. NICE har därför valt att inte rekommendera kombinationsbehandlingen IsaPd inom NHS. IsaPd rekommenderas däremot för användning inom the Cancer Drug Fund (CDF) om patienten genomgått tre tidigare behandlingslinjer och om villkoren i the Managed Access agreement följs. För IsaPd efter två behandlingslinjer ansågs den kliniska- och kostnadseffektivitetsdatan inte lämplig för beslutsfattande.

CADTH, den kanadensiska HTA-myndigheten, bedömde att kombinationsbehandling IsaPd inte var en kostnadseffektiv behandling till ansökt pris för patienter inom ansökt indikation. CADHT bedömde att den främsta osäkerheten låg i extrapoleringarna, där 61 procent av effektfördelen för IsaPd observerades då KM-kurvorna var extrapolerade.

SMC, den skotska HTA-myndigheten, rekommenderar IsaPd för patienter inom ansökt indikation efter att företaget och SMC kommit överens om ett rabatterat pris.

5 Referenser

- [1] S. K. Kumar *et al.*, "Natural history of relapsed myeloma, refractory to immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors: a multicenter IMWG study," (in eng), *Leukemia*, vol. 31, no. 11, pp. 2443-2448, Nov 2017, doi: 10.1038/leu.2017.138.
- [2] RCC, "Myelom Nationellt vårdprogram." [Online]. Available: <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/myelom/varprogram/>
- [3] NT-rådet, "Darzalex (daratumumab) vid multipelt myelom. NT-rådets yttrande till regionerna," 2021-05-11. [Online]. Available: <https://janusinfo.se/download/18.1db0136e17935417bd7eee09/1620738961500/Darzalex%202021-05-11.pdf>
- [4] M. A. Dimopoulos *et al.*, "Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(†)," (in eng), *Ann Oncol*, vol. 32, no. 3, pp. 309-322, Mar 2021, doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.014.
- [5] M. Attal *et al.*, "Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study," (in eng), *Lancet*, vol. 394, no. 10214, pp. 2096-2107, Dec 7 2019, doi: 10.1016/s0140-6736(19)32556-5.
- [6] S. Lonial *et al.*, "Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial," (in eng), *Lancet*, vol. 387, no. 10027, pp. 1551-1560, Apr 9 2016, doi: 10.1016/s0140-6736(15)01120-4.
- [7] R. C. Baz *et al.*, "Randomized multicenter phase 2 study of pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed refractory myeloma," (in eng), *Blood*, vol. 127, no. 21, pp. 2561-8, May 26 2016, doi: 10.1182/blood-2015-11-682518.
- [8] F. Liang *et al.*, "Comparison of treatment effect from randomised controlled phase II trials and subsequent phase III trials using identical regimens in the same treatment setting," (in eng), *Eur J Cancer*, vol. 121, pp. 19-28, Nov 2019, doi: 10.1016/j.ejca.2019.08.006.
- [9] N. National Institute for Health and Care Excellence, "Daratumumab monotherapy for treating relapsed and refractory multiple myeloma," 2018. [Online]. Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta510/history>
- [10] M. A. Dimopoulos *et al.*, "Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study," (in eng), *Lancet Oncol*, vol. 17, no. 1, pp. 27-38, Jan 2016, doi: 10.1016/s1470-2045(15)00464-7.