

Forenklet metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i
spesialisthelsetjenesten

Daratumumab (Darzalex)

ID2021_029

Daratumumab (Darzalex) i kombinasjon med syklofosamid, bortezomib og
deksametason, til behandling av voksne med nydiagnostisert systemisk lettjede
(AL)-amyloidose

20.12.2023

Statens legemiddelverk

Forenklet metodevurdering av ID2021_029

Metode

Forenklet metodevurdering av legemiddelet Darzalex (daratumumab) i kombinasjon med syklofosamid, bortezomib og deksametason (D-VCd). Legemiddelverket har kvalitativt vurdert prioriteringskriteriene nytte og alvorlighet ved bruk av D-VCd ved aktuell indikasjon, samt usikkerhet i dokumentasjonsgrunnlaget. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at D-VCd har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. Legemiddelverkets vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Janssen, samt konsultasjon med medisinske fagekspertter om overførbarhet av studieresultater til aktuell pasientpopulasjon i norsk klinisk praksis, dagens behandling for pasientgruppen og vurdering av langtidseffekt for aktuelle pasienter.

Bestillerforum bestilte opprinnelig en kostnad-nytte vurdering (Løp C) for D-VCd til behandling av nydiagnostisert AL-amyloidose. Den kliniske dokumentasjonen på behandling med D-VCd til aktuell indikasjon har en høy grad av usikkerhet rundt effekten av D-VCd relativt til standardbehandling over tid. Dette da oppfølgingstiden ved siste datakutt i studien er relativt kort og det er ikke dokumentert en signifikant effekt på hverken livskvalitet eller overlevelse. I tillegg er D-VCd eneste behandling til AL-amyloidose som har godkjent indikasjon. Behandlingen er anbefalt i handlingsprogrammet og er allerede i bruk til alle pasienter med nydiagnostisert AL-amyloidose i norsk klinisk praksis i dag. Samlet sett vurderer Legemiddelverket at det er hensiktsmessig med en forenkling, da det ville vært svært krevende å etablere en troverdig IKER på det dokumentasjonsgrunnlaget som finnes per i dag.

Tabell 1: Oversikt over metodevurderingen

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2021_029 En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for daratumumab (Darzalex) til behandling av voksne med systemisk lett kjede (AL)-amyloidose
Legemiddelfirma	Janssen
Preparat	Darzalex
Virkestoff	Daratumumab
ATC-kode	L01FC01
Aktuell indikasjon	I kombinasjon med syklofosamid, bortezomib og deksametason til behandling av voksne med nydiagnostisert systemisk lett kjede (AL)-amyloidose.
Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder	<u>Myelomatose</u> Som monoterapi til behandling av voksne med residiverende og refraktær myelomatose, hvor tidligere behandling inkluderte en proteasomhemmer og et immunmodulerende middel, og som har hatt sykdomsprogresjon ved siste behandling. ID2016_026 : Metodevurdert og besluttet innført 23.10.2017.

	<p>I kombinasjon med lenalidomid og deksametason, til behandling av voksne med myelomatose som har fått minst 1 tidligere behandling. ID2017_010: Det er bestilt metodevurdering, men det er ikke innsendt dokumentasjon for denne indikasjonen.</p> <p>I kombinasjon med bortezomib og deksametason, til behandling av voksne med myelomatose som har fått minst 1 tidligere behandling. ID2017_011: Metodevurdert og besluttet innført 23.10.2017.</p> <p>I kombinasjon med bortezomib, melfalan og prednison til nylig diagnostisert benmargskreft (myelomatose) hos pasienter som ikke kan motta autolog stamcelletransplantasjon. ID2018_007: Metodevurdert og notat publisert 21.06.2023, ikke besluttet per nå.</p> <p>I kombinasjon med bortezomib, talidomid og deksametason til behandling av voksne med nydiagnostisert myelomatose, hvor autolog stamcelletransplantasjon er aktuelt. ID2019_078: Metodevurdert og besluttet ikke innført 26.04.2021.</p> <p>I kombinasjon med lenalidomid og deksametason til behandling av voksne med nydiagnostisert myelomatose, hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt. ID2019_079: Metodevurdert og rapport publisert 28.02.2023, ikke besluttet per nå.</p> <p>I kombinasjon med karfilzomib og deksametason til behandling av myelomatose hos voksne som har mottatt minst en tidligere behandling. ID2019_122: Metodevurdert og besluttet ikke innført 25.09.2023.</p> <p>I kombinasjon med pomalidomid og deksametason til behandling av voksne med myelomatose som har fått én tidligere behandling inneholdende en proteasomhemmer og lenalidomid, og var lenalidomidrefraktære, eller som har fått minst 2 tidligere behandlinger som inkluderte lenalidomid og en proteasomhemmer, og har hatt sykdomsprogresjon ved eller etter siste behandling. ID2021_031: Det er bestilt metodevurdering, men det er ikke innsendt dokumentasjon for denne indikasjonen.</p>
Virkningsmekanisme	CD38-antistoff
Dosering	Anbefalt dose er 1800 mg injisert subkutant (s.c.) ukentlig i 8 uker (8 doser), så hver andre uke i 16 uker (8 doser) og hver fjerde uke deretter i til sammen maksimalt 2 år eller til progresjon eller uhåndterbar toksisitet.
Helseøkonomisk analyse vurdert av Legemiddelverket	Ja <input type="checkbox"/> Nei <input checked="" type="checkbox"/>

Bakgrunn

Sykdom

Amyloidose er en samling sykdommer som skyldes protein-avleiringer (amyloid) i ett eller flere organer. AL-amyloidose er den vanligste formen og skyldes avleiringer av en klonal lettjede som produseres av en klonal B-cellepopulasjon. Alle pasienter med systemisk AL-amyloidose har en underliggende plasmacelle eller B-celleklon. Affeksjon av hjerte, nyre, nervesystem og gastrointestinale organer (lever og tarm) er vanligst. Organinfiltrasjon fører til organ dysfunksjon og organskade hvor hjerte- og nyresykdom er de vanligste. Hjertereffeksjon er den viktigste prediktor av morbiditet og mortalitet ved AL-amyloidose (2). To ulike klassifiseringssystemer brukes, Mayo 2004 og Mayo 2012, se tabell under.

Tabell 2 Revidert Mayo-prognosemodell fra 2012 (2)

Stadium:	Kriterier:	Median overlevelse
Stadium I:	Ingen av følgende tre kriterier er oppfylt 1. NTproBNP > 1800 ng/L 2. TnT > 25 ng/L (TnI 100 ng/L) 3. dFLC > 180 mg/L	NR
Stadium II:	Ett positivt kriterium	68,8 mnd.
Stadium III:	To positive kriterier	16,7 mnd.
Stadium IV	Tre positive kriterier	6,7 mnd.

NT-proBNP er et inaktivt peptid, økte verdier indikerer hjertesvikt; TnT, troponin T, markør for hjertesvikt/skade på hjertemuskulatur; dFLC er differanse mellom involverte og ikke-involverte immunoglobulin lettjede

Når sykdommen oppdages ved et sent stadium er prognosen dårlig, median overlevelse kan være så lav som 4 måneder.

Pasientanslag

Det finnes ikke egne tall for insidens av AL-amyloidose i Norge, men internasjonale studier tyder på en insidens mellom 1/100 000 og 1/200 000, hvilket tilsvarer mellom 55 og 28 nye pasienter i Norge hvert år. Legemiddelverket anslår at om lag 40 pasienter vil være aktuelle for behandling med D-VCd til aktuell indikasjon årlig i norsk klinisk praksis.

Dagens behandling

Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer, oppdatert i 2021 (2). Ifølge retningslinjene skal alle pasienter med symptomatisk systemisk AL-amyloidose behandles. Behandling av AL-amyloidose retter seg mot den underliggende plasmacelle/B-celleklonen med mål om å raskt redusere produksjonen av klonale lettjeder. Det finnes lite forskning på feltet og medisinske fageksperter trekker frem ANDROMEDA-studien som den eneste studien som dokumenterer behandling av AL-amyloidose. Per i dag er D-VCd den eneste legemiddelbehandlingen som har godkjent indikasjon til behandling av nydiagnostisert systemisk AL-amyloidose. Andre legemiddelkombinasjoner er i bruk, men disse er ikke godkjent og brukes off-label. Nasjonale retningslinjer anbefaler behandling med D-VCd til AL-amyloidose. Medisinske fageksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med bekrefter at D-VCd gis til alle pasienter med nydiagnostisert AL-amyloidose i norsk klinisk praksis i dag.

Klinisk dokumentasjon

EMA har vurdert at D-VCd har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og har innvilget markedsføringstillatelse (21.06.2021) for behandling av nydiagnostisert AL-amyloidose (1).

Hovedstudien som ligger til grunn for EMA sin vurdering er ANDROMEDA-studien. Oversikt over studien og hovedresultater er oppsummert under.

Tabell 3: Oversikt over hovedstudien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen, oppsummert fra preparatomtalen og EMAs vurderingsrapport

Studiedesign	ANDROMEDA-studien er en åpen, randomisert, kontrollert fase III-studie som sammenligner D-VCd med VCd alene til behandling av pasienter med nydiagnostisert systemisk AL-amyloidose (1,5).
Pasientpopulasjon	Totalt 388 pasienter ble randomisert, 195 til D-VCd-armen og 193 til VCd-armen. Median alder var 64 år (47 % var \geq 65 år), 23 % hadde hjertestadium I, 40 % hadde stadium II, 35 % hadde stadium IIIA og 2 % hadde stadium IIIB. Median antall affiserte organer var 2 og 66 % av pasientene hadde 2 eller flere affiserte organer (71 % hjerte, 59 % nyre og 8 % lever). Randomisering ble stratifisert etter grad av hjerteaffeksjon (Cardiac Staging System, I-III A), tilgang til autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) og nyrefunksjon. Alle pasientene hadde minst ett affisert organ, målbar hematologisk sykdom, hjertestadium I-III A og NYHA klasse I-III A. Pasienter med NYHA klasse IIIB eller IV ble ekskludert.
Intervensjon	Bortezomib, syklofosamid og deksametason (VCd) ble gitt i seks sykluser i begge behandlingsarmer, mens behandling med daratumumab fortsatte frem til sykdomsprogresjon, oppstart av påfølgende behandling eller i maksimalt 24 sykluser (2 år) fra første dose med studiebehandling.
Komparator	Bortezomib, syklofosamid og deksametason (VCd) ble gitt i seks sykluser.
Utfallsmål	Det primære effektendepunktet var hematologisk komplett respons (HemCR)-rate. Effekteresultater oppsummeres under tabellen.
Sikkerhet	EMA oppsummerer i EPAR at de hyppigste bivirkningene uavhengig av grad (\geq 20 % av pasientene) med daratumumab var infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR), fatigue, kvalme, diaré, forstoppelse, feber, hoste, nøytropeni, trombocytopeni, anemi, perifert ødem, perifer sensorisk nevropati og øvre luftveisinfeksjon. Alvorlige bivirkninger var pneumoni, bronkitt, øvre luftveisinfeksjon, sepsis, lungeødem, influensa, feber, dehydrering, diaré, atrieflimmer og synkope. Sikkerhetsprofilen til subkutan formulering var tilsvarende den til intravenøs formulering med unntak av en lavere IRR-rate.

Effekt

Det primære effektendepunktet var hematologisk komplett respons (HemCR)-rate fastslått ved vurdering fra en uavhengig komité (Independent Review Committee, IRC) basert på internasjonale konsensuskriterier.

ANDROMEDA-studien viste en bedring i HemCR i D-VCd-armen sammenlignet med VCd-armen. Effekteresultater er oppsummert i tabellen under.

Tabell 4 Responsrater fra ANDROMEDA-studien, datakutt 2020 (5)

	D-VCd (n = 195)	VCd (n = 193)	p-verdi
Hematologisk komplett respons (HemCR), n (%)	104 (53,3 %)	35 (18,1 %)	< 0,0001 ^b
Svært god partiell respons (VGPR), n (%)	49 (25,1 %)	60 (31,1 %)	
Partiell respons (PR), n (%)	26 (13,3 %)	53 (27,5 %)	
Hematologisk VGPR eller bedre (HemCR + VGPR), n (%)	153 (78,5 %)	95 (49,2 %)	< 0,0001 ^b
Betydelig organforverring progresjonsfri overlevelse (MOD-PFS), risikoforhold med 95 % KI ^c	0,58 (0,36, 0,93)		0,0211 ^d

D-VCd = daratumumab-bortezomib-syklofosamid-deksametason, VCd = bortezomib-syklofosamid-deksametason.

^a Basert på "Intent-to-treat"-populasjon.

^b p-verdi fra Cochran Mantel-Haenszel chi-kvadrat-test.

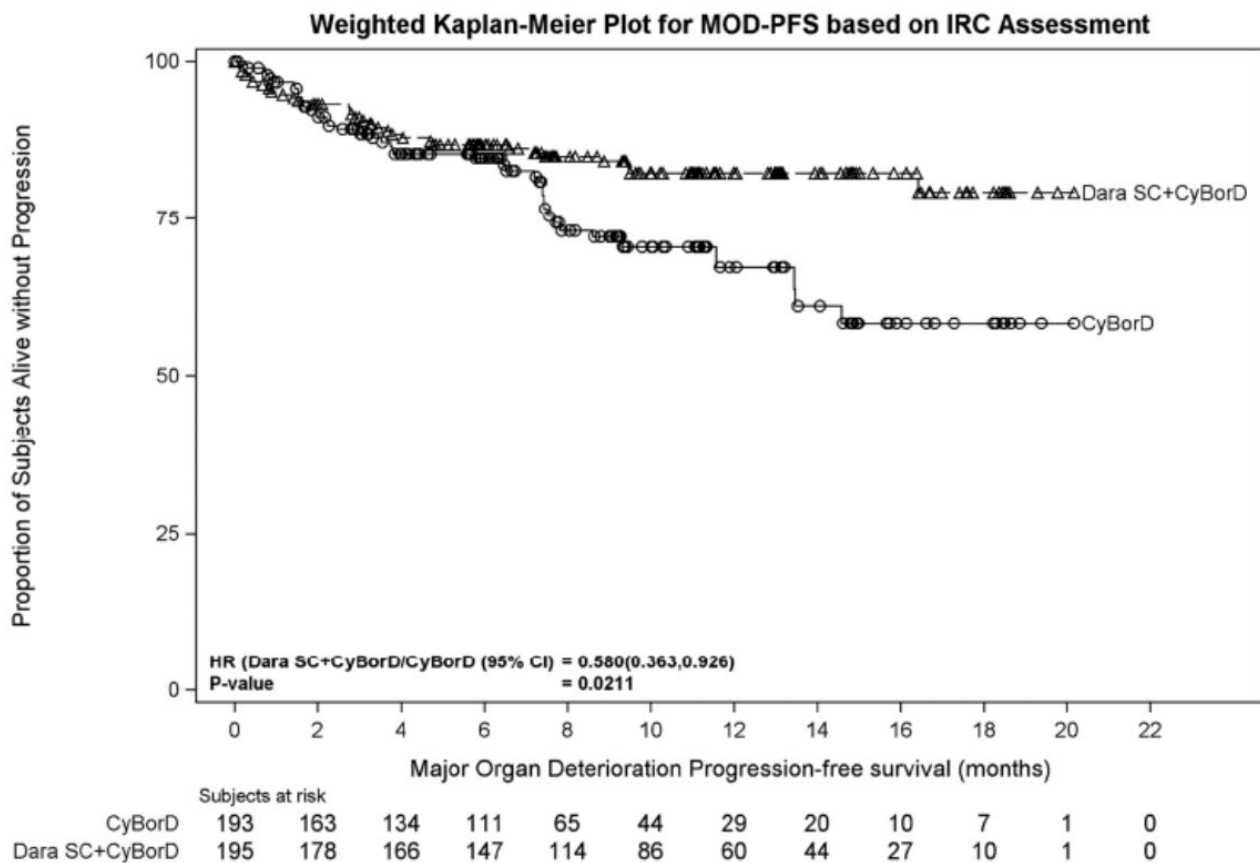
^c MOD-PFS definert som hematologisk progresjon, betydelig organ (hjerne eller nyre)-forverring eller dødsfall.

^d Nominell p-verdi fra invers sannsynlighetsvekting log-rank test.

Data for totaloverlevelse var svært umodne, ved siste datakutt i mai 2021 med median 25,8 mnd. oppfølging var det observert totalt 79 dødsfall, 34 (17 %) i D-VCd-armen og 45 (24 %) i VCd-armen (6).

Hverken median MOD-PFS eller median responsvarighet er nådd i noen av behandlingsarmene (1). Ved siste datakutt var komplett responsrate økt til 59,5 % for D-VCd og 19,2 % for VCd.

Figuren under viser MOD-PFS fra et tidligere datakutt (2020) for D-VCd (Δ) og VCd (O) (1). Behandling med VCd avsluttes etter 6 mnd., mens behandling med daratumumab fortsettes i opptil 24 mnd. totalt.



Figur 1 Kaplan-Meier kurve for MOD PFS, datakutt 2020 (1)

Foreløpig siste oppdatering fra ANDROMEDA-studien kom i på ASH-konferansen i 2021, med datakutt fra mai 2021. Det er planlagt en analyse av totaloverlevelse, med en oppdatering av MOD-PFS etter om lag 200 OS-hendelser.

Metodevurderinger fra andre land

Under følger en oppsummering av vurderinger som er gjort i andre land som kan være relevant å sammenligne med. Legemiddelverket tar ikke stilling til utfall i disse metodevurderingen, men etterstreber en nøytral oppsummering for å belyse saken.

Legemiddelverket tar forbehold om at utredninger og beslutninger i andre land kan være ulike med andre føringer og forutsetninger og ikke nødvendigvis overførbare til norske forhold.

Danmark (Medicinrådet)

Medicinrådet anbefaler ikke innføring av daratumumab i tillegg til standardbehandling (VCd) til aktuell indikasjon. Medicinrådet vurderer at å legge daratumumab til det eksisterende behandlingsregimet vil kunne føre til at sykdomsutviklingen bremses. De påpeker imidlertid at det hverken er dokumentert en effekt på pasientenes overlevelse eller livskvalitet. Med tillegg av daratumumab blir behandlingen vesentlig dyrere og Medicinrådet vurderer at kostnaden er for høy i forhold til den manglende dokumentasjonen på nytte for pasientene (7). 10. november 2023 besluttet Medicinrådet at anbefalingen skal revurderes.

England og Wales (National Institute for Health and Care Excellence, NICE)

NICE leverte i 2022 en anbefaling om å ikke innføre daratumumab til aktuell indikasjon. NICE har vurdert at kliniske data antyder at å legge daratumumab til VCd øker tiden til sykdommen forverres, men at det ikke er kliniske bevis på at behandlingen forlenger overlevelsen til pasienter med sykdommen. Estimer av kostnadseffektiviteten av D-VCd sammenlignet med VCd vurderes å ligge for høyt i forhold til hva NICE vurderer som effektiv bruk av ressurser og selv om D-VCd er den første behandlingen som er godkjent til behandling av AL-amyloidose velger NICE å ikke anbefale innføring. Denne vurderingen er imidlertid anket av Janssen og pasientforeningen Myeloma UK, anken er tatt til følge og en revurdering er under behandling (8).

Skottland (Scottish Medicines Consortium, SMC)

SMC har anbefalt å innføre daratumumab til aktuell indikasjon. SMC har beregnet IKER sammenlignet med VCd, men understreker at sammenligningsgrunnlaget er svært usikkert grunnet umodne overlevelsedata (9).

Canada (Canada's Drug and Health Technology Agency, CADTH)

CADTH har anbefalt å innføre daratumumab til aktuell indikasjon dersom prisen på daratumumab reduseres. CADTH vurderer at data fra ANDROMEDA-studien viser at tillegg av daratumumab til VCd signifikant forbedret hematologisk respons hos nylig diagnostiserte pasienter med AL-amyloidose. CADTH vurderer at D-VCd dekker et medisinsk behov for en effektiv behandling som kan opprettholde livskvalitet uten alvorlige bivirkninger (10).

Kostnadseffektivitetsberegninger i andre land

I metodevurderingene fra landene nevnt over har de kommet frem til IKERe i omtrentlig samme område som innsendt IKER fra Janssen. Innsendt IKER fra Janssen er på 489 000 NOK (maks. AUP uten mva. oppdatert til 2023 priser) mens den for Danmark er ca. 570 000 NOK, Canada ca. 550 000 NOK, England ca. 410 000 NOK og Skottland ca. 400 000 NOK (med noe eldre priser). Imidlertid vurderer alle landene at usikkerheten i estimatene for nytte over tid som går inn i kost-nytte-brøken er svært høy. I innsendt helseøkonomisk analyse er det lagt inn at 85 % av pasientene i VCd-armen vil motta daratumumab som påfølgende behandling. Daratumumab er per i dag ikke innført som andrelinje-behandling i norsk klinisk praksis. Endrer man etterfølgende behandling til det samme i begge armer (lenalidomid) går IKER opp til ca. 742 000 NOK (maks. AUP uten mva.).

Legemiddelverkets vurdering av prioriteringskriteriene og usikkerhet

Nytte

ANDROMEDA-studien viser at tillegg av daratumumab til VcD-regimet gir høyere responsrater (4). Hvorvidt høyere responsrater gir økt overlevelse for pasienter med AL-amyloidose er ikke kjent, men det er sannsynlig. Det er imidlertid ikke dokumentert en signifikant effekt på pasientenes overlevelse eller livskvalitet. Det er derfor ikke mulig å vite med sikkerhet i hvilken grad de økte responsratene observert for D-VcD vil føre til forlenget overlevelse hos pasienter med AL-amyloidose. En medisinsk fagekspert Legemiddelverket har konferert trekker imidlertid frem at studien viser at D-VcD gir raskere organrespons enn VcD alene og at dette er viktig for pasienter med AL-amyloidose.

Videre har Legemiddelverket fått innspill fra en medisinsk fagekspert, basert på egen erfaring fra klinisk praksis, at responsen er vesentlig bedre ved behandling med D-VcD og at det er liten tvil om at dette vil påvirke overlevelsen i positiv retning. En annen fagekspert forteller at behandling med D-VcD har ført til at flere kommer i komplett remisjon og at det nå er en diskusjon om hvorvidt høydosebehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS) kan utsettes til et eventuelt tilbakefall. Videre forteller fageksperten at på grunn av en bedret organrespons ved tillegg av daratumumab til VcD vil flere pasienter kunne bli aktuelle for HMAS, en behandling som kan gi langvarig sykdomskontroll.

Ressursbruk

En eventuell innføring av daratumumab ved denne indikasjonen vil antagelig ikke påvirke antallet pasienter som får behandling, da behandlingen allerede er omtalt i handlingsprogrammet og brukes til alle pasienter (om lag 40 per år) med nydiagnostisert AL-amyloidose i norsk klinisk praksis i dag.

En oppsummering av behandlingstkostnader ved bruk av daratumumab til behandling av aktuell pasientpopulasjon vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Alvorlighet

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering, og har ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

AL-amyloidose er en alvorlig sykdom, avhengig av hvor fremskreden sykdommen er ved diagnose kan pasienten ha symptomer forbundet med redusert livskvalitet og dårlig prognose.

Usikkerhet

AL-amyloidose er en relativt sjelden tilstand og det finnes lite forskning på feltet. Oppfølgingstiden fra ANDROMEDA-studien er relativt kort og ved siste datakutt er det ikke vist en signifikant effekt på livskvalitet eller overlevelse. Den relative effekten av D-VcD til behandling av AL-amyloidose for norske pasienter over tid er dermed usikker. Oppfølging av ANDROMEDA er imidlertid pågående, og usikkerheten rundt effekten av D-VcD behandling for AL-amyloidose over tid vil kunne bli redusert. Janssen opplyser at de forventer oppdatert data fra ANDROMEDA i løpet av 2024.

Statens legemiddelverk, 20.12.2023

Elisabeth Bryn

Enhetsleder

Ida Jonson

Saksutreder

Referanser

1. European Medicines Agency. Darzalex – European Public Assessment Report 2021. Hentet fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/darzalex-h-c-4077-ii-0043-epar-assessment-report-variation_en.pdf
2. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med maligne blodsykdommer. Hentet fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer-handlingsprogram/al-amyloidose>
3. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03201965?intr=daratumumab&cond=AL%20Amyloidosis&page=2&rank=17>
4. Kastritis, E., et al. (2021). "Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis." *New England Journal of Medicine* 385(1): 46-58.
5. Statens Legemiddelverk. Darzalex - Preparatomtale. Hentet fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_no.pdf
6. Comenzo R, Palladini G, Kastritis E, Minnema MC, Wechalekar AD, Jaccard A, et al. Subcutaneous Daratumumab with Bortezomib, Cyclophosphamide, and Dexamethasone in Patients with Newly Diagnosed Light Chain (AL) Amyloidosis: 18-Month Analysis of the Phase 3 ANDROMEDA Study. *Blood*. 2021;138(Supplement 1):159-.
7. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedr. daratumumab i kombination med cyclophosphamid, bortezomib og dexamethason til behandling af nydiagnosticeret systemisk AL amyloidose. Hentet fra: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/d/daratumumab-darzalex-i-kombination-med-bortezomib-cyclophosphamid-og-dexamethason-al-amyloidose>
8. NICE. Single Technology Appraisal. Daratumumab in combination for untreated systemic amyloid light-chain amyloidosis. Hentet fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10656>
9. SMC. Daratumumab (Darzalex®). Hentet fra: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/daratumumab-darzalex-al-full-smc2447/>
10. CADTH. Daratumumab (Darzalex SC). Hentet fra: <https://www.cadth.ca/daratumumab>

Appendiks 1: Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for <legemiddelet/indikasjonsutvidelsen>	21.06.2021
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	15.02.2021
Dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	22.12.2021
Saken tildelt saksutreder(e)	31.03.2023
Medisinske fagekspert(er) involvert i saken fra og med	17.08.2023
Rapport ferdigstilt	20.12.2023
Total tid hos Legemiddelverket ¹	728 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	15 dager
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket²	713 dager
Herunder ³ :	
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	464 dager

¹ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

² Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

³ Tid i påvente av rekruttering av medisinske fagekspert(er) og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Medisinske fagekspertter rekruttert til oppdraget	
Navn	Tilknytning
Øyvind Hjertner	St. Olavs hospital
Ann Kristin Kvam	Oslo universitetssykehus
Anders Dahm	Akershus universitetssjukehus

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

Saksutredere Legemiddelverket	
Navn	Stillingstittel
Ida Jonson	Seniorrådgiver

Appendiks 2: Hva er en metodevurdering?

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, nyemetoder.no.

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Legemiddelverkets rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken. Metodevurderingen inngår som del av beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen). Dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til Legemiddelverket før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet.

Vanligvis vurderer Legemiddelverket prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet *kvantitativt* i sine metodevurderinger, med utgangspunkt i en helseøkonomisk modell legemiddelfirmaet har utarbeidet for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes. I en forenklet metodevurdering søker Legemiddelverket å *kvalitativt* belyse prioriteringskriteriene ved bruk av det aktuelle legemiddelet.

Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

Noe av informasjonen i Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på Legemiddelverkets hjemmesider (www.legemiddelverket.no).

Vedlegg 1: Kommentarer fra produsent

Janssen takker for mulighet til å kommentere det utarbeidede notatet. Det er positivt at klinikere systematisk involveres i metodevurderingsarbeidet. Vi ønsker også å fremheve at det er svært positivt at Legemiddelverket har jobbet med en oppdatert mal for forenklede analyser, vært åpne for dialog i forbindelse med rapporten og i tillegg tatt hensyn til oppdaterte studiedata. Vi mener at dette har betydelig forbedret kvaliteten på beslutningsgrunnlaget, til tross for manglende beregnet ICER.

Vi mener imidlertid fortsatt at det er viktig å gjennomføre kostnadseffektivitetsanalyser. Videre mener vi at et estimat av alvorlighetsgraden basert på klinikerinnspill og innsendt dokumentasjon bør inkluderes i en forenklet analyse, slik at alle tre prioriteringskriteriene blir belyst. Vi ønsker derfor belyse følgende momenter som etter vår mening ikke kommer tydelig nok frem i rapporten:

Alvorlighet: Rapporten beskriver alvorligheten og sykdomsbyrden av AL-amyloidose, men beskriver ikke estimert alvorlighetsgrad av sykdommen. Alvorlighet står sentralt i beslutningsprosessen, og er derfor viktig å estimere selv i en forenklet analyse. Den gjennomsnittlige alderen for pasienter med AL-amyloidose er 63,1 år. Den gjennomsnittlige befolkning har 17,4 gjenværende gode leveår, mens det estimeres at pasienter som blir behandlet med VCd vil ha ca. 4,8 gode leveår igjen. Dette fører til et absolutt prognosetap på ca. 12-13 QALY.⁴

Kostnadseffektivitet: Legemiddelverket har ikke konkludert med en ICER. De presenterte resultatene fra andre land indikerer imidlertid et lignende bilde på tvers av landene, inkludert Norge. Resultatene er svært like, og innenfor det som vanligvis betraktes som kostnadseffektivt i Norge, gitt alvorlighetsgraden. Vi vil også påpeke at Legemiddelverket sitt scenario, der behandlingen i andrelinje endres til 100% lenalidomid, ikke tar hensyn til anbefalingene fra handlingsprogrammet som også anbefaler pomalidomid.⁵ Til tross for stor usikkerhet i analysen, tyder de norske og internasjonalt liknende ICER-resultatene på at bruken av D-VCd til behandling av AL-Amyloidose sannsynligvis vil være kostnadseffektivt i Norge.

Totaloverlevelse: Selv om overlevelsedata er umodne, viser SLV til en sannsynlig sammenheng mellom respons rate og overlevelse. Denne sammenhengen bekreftes av klinikere, noe som bør gis betydelig vekt i fravær av en kostnads-nytte analyse. Videre skriver Legemiddelverket at «*Hjerteaffeksjon er den viktigste prediktor av morbiditet og mortalitet ved AL-amyloidose*». Oppfølgingsdata etter 18 måneder viser at D-VCd gir forbedret kardiologisk respons: «*Comparable to the cardiac response analysis at 6 months (D-VCd vs VCd, 42% vs 22%), greater cardiac response rates were achieved with D-VCd compared with VCd at 18 months (53% vs 24%)*»⁶. Klinikere bekrefter positiv effekt av D-VCd på overlevelse, og data viser at D-VCd positivt påvirker den viktigste prediktoren for morbiditet og mortalitet, sammenlignet med VCd.

Basert på innspill fra klinikere, tilgjengelig informasjon og dokumentasjon, bør det i notatet tydelig fremheves at bruken av Darzalex til behandling for pasienter med AL-amyloidose sannsynligvis vil være kostnadseffektiv gitt alvorlighetsgrad.

Darzalex er tilgjengelig til denne indikasjon i flere land i Europa, blant annet Sverige, Finland, Østerrike, Tyskland og Luxembourg.

Referanser:

⁴ <https://www.legemiddelverket.no/globalassets/documents/offentlig-finansiering-og-pris/dokumentasjon-til-metodevurdering/tools-for-severity-calculation-and-age-adjustment-nov-23.xlsx>; 14. november 2023.

⁵ Jf: https://www.nyemetoder.no/48d11f/siteassets/documents/rapporter/id2017_042_pomalidomid_innovid_kombobeh.-ved-myelomatose_subgruppe---notat-til-bestillerforum---kun-off.-v..pdf, 19. desember 2023.

⁶ Comenzo et al., Subcutaneous Daratumumab with Bortezomib, Cyclophosphamide, and Dexamethasone in Patients with Newly Diagnosed Light Chain (AL) Amyloidosis: 18-Month Analysis of the Phase 3 ANDROMEDA Study", *Blood*, 2021; <https://ashpublications.org/blood/article/138/Supplement%201/159/481272/Subcutaneous-Daratumumab-with-Bortezomib>.