

Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2020_055:

Belantamabmafodotin (Blenrep) som monoterapi ved multippelt myelom hos voksne med minst fire tidligere behandlinger og med sykdom som er refraktær for minst én proteasomhemmer, ett immunmodulatorisk middel og et anti-CD38 monoklonalt antistoff, og vist sykdomsprogresjon ved den siste behandlingen

Vurdering av innsendt dokumentasjon

20-12-2021

Statens legemiddelverk

FORORD

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.

Legemiddelverkets rolle er å vurdere enkeltstående legemidler, såkalte hurtige metodevurderinger. En hurtig metodevurdering er en kunnskapsoppsummering basert på kliniske data for effekt og sikkerhet samt kostnader knyttet til det aktuelle legemiddelet. I tillegg vurderes alvorlighetsgraden av den aktuelle sykdommen. Formålet med hurtige metodevurderinger er å utarbeide et grunnlag for å vurdere de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. For å vurdere nytte og ressursbruk beregnes merkostnaden for hvert "gode leveår" det nye legemidlet gir sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager. På fagspråket defineres dette som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY) og er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen); dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, under markedsføringstillatelsesprosedyren.

Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemiddelet. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet og innhente tilleggsopplysninger fra firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukere. Legemiddelfirmaet utarbeider vanligvis en helseøkonomisk modell for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. I enkelte saker er det bestilt en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet, eller en etablering av relativ effekt. Rapporten fra Legemiddelverket vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene. Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen. I tillegg kan legemidler forbundet med stor usikkerhet/lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon og/eller hvor det er store budsjettkonsekvenser, gis lavere prioritet.

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).

OPPSUMMERING

Formål

Forenklet metodevurdering av legemiddelet Blenrep (belantamabmafodotin). I henhold til gjeldende bestilling har Legemiddelverket oppsummert effekt, sikkerhet og kostnader for belantamabmafodotin som monoterapi for behandling av multippelt myelom hos voksne pasienter, som har fått minst fire tidligere behandlinger og med sykdom som er refraktær for minst én proteasomhemmer, ett immunmodulatorisk middel og et anti- CD38 monoklonalt antistoff, og som har vist sykdomsprogresjon ved den siste behandlingen. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av GlaxoSmithKline.

Bakgrunn

Denne metodevurderingen omhandler Blenrep som monoterapi til behandling av multippelt myelom i henhold til godkjent preparatomtale. Den generelle kliniske effekten av Blenrep ved behandling av relapsert/refraktært multippelt myelom er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 25–30 pasienter er aktuelle for behandling med Blenrep hvert år i Norge.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Pasienter med trippelrefraktær myelomatose i femte behandlingslinje eller senere har i dag få gjenværende aktuelle behandlingsmuligheter. Behandling av tilbakefall ved myelomatose er krevende, og tilpasses de enkelte pasient i et stort antall ulike regimer. Innspillene Legemiddelverket har mottatt fra kliniske eksperter viser i tillegg at det er noe ulik behandlingspraksis mellom helseforetakene. Ifølge en klinisk ekspert ved Oslo Universitetssykehus Legemiddelverket har konferert med, er kombinasjonsbehandling med panobinostat, bortezomib og deksametason (PanVD) et aktuelt behandlingalternativ for disse pasientene, forutsatt at pasienten forventes å være i stand til å tåle bivirkningene. Ifølge klinikeren mottar en vesentlig andel av pasientene i dag ingen aktiv behandling. Kliniske eksperter fra andre helseforetak som Legemiddelverket har vært i kontakt med trekker frem andre behandlingsregimer som aktuelle for denne pasientpopulasjonen, inkludert ulike kjemoterapibaserte kombinasjonsregimer og karfilzomib.

Effekten av Blenrep ble undersøkt i den åpne fase II-studien DREAMM-2, hvor effekt og sikkerhet ble undersøkt hos pasienter med myelomatose som hadde mottatt median 7 tidligere behandlingslinjer og var refraktære for mange av de sentrale legemidler som benyttes i behandling av sykdommen. Etter 13 måneders oppfølging av pasientene i studien ble det demonstrert en responsrate på 32 % blant pasientene som mottok den godkjente dosen Blenrep på 2,5 mg/kg, med en median responsvarighet på 11 måneder. Median PFS i denne gruppen var 2,8 måneder (95 % KI: 1,6–3,6), med en median OS på 13,7 måneder (95 % KI: 9,9–ikke nådd). Studien manglet komparatorarm, så det er ikke mulig å tallfeste effektstørrelsen sammenlignet med andre aktuelle behandlingsregimer.

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering, og har ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad. Denne metodevurderingen omfatter en del av pasientpopulasjonen med myelomatose

som har lite tilgjengelig effektiv behandling og svært dårlig prognose, med en estimert median overlevelse på rundt 3–5 måneder (1).

Kostnader

Behandlingskostnader per pasient per 3-ukers behandlingssyklus (maksimal AUP, uten mva.) ved behandling med Blenrep og PanVD er oppsummert i tabellen under.

Gjennomsnittlige behandlingstkostnader med ulike behandlingsregimer, per pasient per behandlingssyklus (maks. AUP, eks. mva.).

	Belantamabmafodotin	PanVD
Legemiddelkostnader	kr 145 324	kr 62 218
Administrasjonskostnader	kr 3 078	kr 904
Totalt	kr 148 402	kr 63 122

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk Blenrep ved aktuell indikasjon vil være om lag 46,5 millioner NOK (maksimal AUP, inkludert mva.) det første året etter innføring. Årlige budsjettvirkninger antas å være vesentlig lavere i påfølgende år som følge av at aktuelle pasienter som er klare til å ta i bruk behandlingen umiddelbart etter innføring da har avsluttet behandlingen, og kun nye pasienter i femte eller senere behandlingslinje med trippelrefraktær sykdom vil motta Blenrep. Estimerte budsjettvirkninger for spesialisthelsetjenesten det femte året etter innføring antas å være omtrent 18 millioner NOK (maksimal AUP, inkludert mva.). Det tilkommer i tillegg budsjettvirkninger som følge av økte kostnader for administrasjon og oppfølging på omtrent 1,3 millioner NOK det første året etter eventuell innføring. Det femte året etter innføring er dette redusert til omtrent 0,5 millioner NOK. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverket vil understreke at de estimerte budsjettvirkningene er usikre og forenklete. Behandling av tilbakefall ved myelomatose er krevende, og tilpasses de enkelte pasient i et stort antall ulike regimer. Innspillene Legemiddelverket har mottatt fra kliniske eksperter viser i tillegg at det er ulik praksis mellom helseforetakene, som gjør det vanskelig å gi gode anslag på hvordan dagens behandling av den aktuelle pasientpopulasjonen fortoner i praksis på landsbasis. I sum vurderer Legemiddelverket at de estimerte budsjettvirkningene kan være noe overestimerte, dersom andelen trippelrefraktære pasienter i femte eller senere behandlingslinjer som mottar behandling som medfører kostnader av betydning på landsbasis (f.eks. PanVD, karfilzomib-baserte regimer og bendamustin) er høyere enn 25 %.

Legemiddelverkets vurdering

Det europeiske legemiddelbyrået har vurdert at observert effekt av behandling med Blenrep er av klinisk signifikant størrelse for den aktuelle pasientpopulasjonen, som i dag har få tilgjengelig effektive behandlingsmuligheter og svært dårlig prognose. Den pivotale studien DREAMM-2 manglet imidlertid komparatorarm, og kan derfor ikke brukes alene til å gi estimater for relativ effekt av behandling med Blenrep sammenlignet med annen behandling for den aktuelle pasientpopulasjonen. Blenrep er innvilget en betinget markedsføringstillatelse (MT), som forplikter MT-innehaver GSK til å både levere ytterligere

data fra studien DREAMM-2, samt data fra den pågående studien DREAMM-3. Sistnevnte er en randomisert fase III-studie hvor behandling med belantamabmafodotin sammenlignes direkte mot pomalidomid i kombinasjon med deksametason hos voksne pasienter med relapsert/refraktært multippelt myelom i tredje behandlingslinje eller senere. Resultater fra denne studien er forventet innen juli 2024, og relativ effektdata fra denne studien vil trolig kunne danne grunnlag for å beregne kostnadseffektivitet i tredje eller senere behandlingslinje for pasienter med refraktær sykdom.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHALDSFORTEGNELSE	6
LOGG	8
ORDLISTE.....	10
1 BAKGRUNN.....	11
1.1 PROBLEMSTILLING.....	11
1.2 MULTIPPELT MYELOM	11
1.2.1 <i>Pasientgrunnlag</i>	12
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	12
1.4 BEHANDLING AV MULTIPPELT MYELOM I FEMTELINJE ELLER SENERE	13
1.4.1 <i>Behandling med belantamabmafodotin</i>	13
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	13
1.4.3 <i>Plassering av belantamabmafodotin i behandlingstilbudet</i>	14
1.4.4 <i>Komparator</i>	14
1.4.5 <i>Behandling med panobinostat, bortezomib og deksametason</i>	15
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	16
2.1 EFFEKTRISULTATER	19
2.2 SIKKERHET	21
2.3 ANDRE RELEVANTE PÅGÅENDE STUDIER	23
3 KOSTNADSSAMMENLIGNING.....	24
3.1 BEHANDLINGSKOSTNADER	24
4 BUDSJETTKONSEKVENSER.....	25
4.1 PASIENTANTALL	25
4.2 ESTIMAT AV LEGEMIDDELKOSTNAD PER PASIENT	27
4.3 BUDSJETTVIRKNINGER FOR SPESIALISTHELSETJENESTENS LEGEMIDDELBUDSJETT	28
5 OPPSUMMERING	29
APPENDIKS 1 – PÅGÅENDE KLINISKE STUDIER AV BELANTAMAB-MAFODOTIN	31

REFERANSER.....	33
VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT.....	35

LOGG

Bestilling:	<i>ID2020_055: Belantamabmafodotin (Blenrep) som monoterapi ved multippelt myelom hos voksne med minst fire tidligere behandlinger og med sykdom som er refraktær for minst én proteasomhemmer, ett immunmodulatorisk middel og et anti-CD38 monoklonalt antistoff, og vist sykdomsprogresjon</i>
Bestillingsordlyd:	En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for belantamabmafodotin (Blenrep) som monoterapi for behandling av multippelt myelom hos voksne pasienter, som har fått minst fire tidligere behandlinger og med sykdom som er refraktær for minst én proteasomhemmer, ett immunmodulatorisk middel og et anti- CD38 monoklonalt antistoff, og som har vist sykdomsprogresjon ved den siste behandlingen. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	GlaxoSmithKline
Preparat:	Blenrep
Virkestoff:	Belantamabmafodotin
Indikasjon:	Monoterapi for behandling av multippelt myelom hos voksne, som har fått minst 4 tidligere behandlinger og med sykdom som er refraktær for minst én proteasomhemmer, ett immunmodulatorisk middel og et anti-CD38 monoklonalt antistoff, og som har vist sykdomsprogresjon ved den siste behandlingen.
ATC-nr:	L01X C39
Prosess	
Tidspunkt for MT for legemiddelet	25-08-2020
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	07-09-2020
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	08-06-2021
Klinikere kontaktet for første gang	06-12-2021
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	25-08-2021
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	25-08-2021
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	30-08-2021
Rapport ferdigstilt:	20-12-2021
Saksbehandlingstid:	195 dager hvorav 5 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 190 dager.

Saksutredere:	Morten Søndena
Kliniske eksperter:	Fredrik Schjesvold Øyvind Hjertner Anders Dahm
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

ORDLISTE

AE	Bivirkninger
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
CBR	Klinisk nytterate
CKd	Syklofosfamid, karfilzomib, deksametason
CPd	Syklofosfamid, pomalidomid, deksametason
CVd	Syklofosfamid, bortezomib, deksametasonCPd
DCO	Datakutt
DoR	Responsvarighet
EMA	European Medicines Agency
GSK	GlaxoSmithKline
HMAS	Høydosebehandling med autolog stamcellestøtte
IMiD	Immunmodulerende legemiddel
IRC	Uavhengig komité
IRd	Iksazomib, lenalidomid, deksametason
ITT	Intention-to-treat
KM	Kaplan-Meier
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
MPT	Melfalan, prednison, talidomid
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
ORR	Overall responsrate
OS	Totaloverlevelse
PanVD	Panobinostat, bortezomib, deksametason
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PI	Proteasomhemmer
PomDex	Pomalidomid, deksametason
QALY	Kvalitetsjustert leveår
TTR	Tid til respons
VRd	Bortezomib, lenalidomid og deksametason

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Forenklet metodevurdering av legemiddelet Blenrep (belantamabmafodotin). Legemiddelverket har oppsummert effekt, sikkerhet og kostnader ved bruk av belantamabmafodotin i henhold til bestilling ID2020_055 og godkjent preparatomtale.

Ifølge gjeldende bestilling skal Legemiddelverket gjennomføre en forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader for belantamabmafodotin som monoterapi for behandling av multippelt myelom hos voksne pasienter, som har fått minst fire tidligere behandlinger og med sykdom som er refraktær for minst én proteasomhemmer, ett immunmodulatorisk middel og et anti-CD38 monoklonalt antistoff, og som har vist sykdomsprogresjon ved den siste behandlingen.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av GlaxoSmithKline (GSK). GSK har levert dokumentasjon fra de viktigste kliniske studiene som lå til grunn for at belantamabmafodotin fikk innvilget markedsføringstillatelse (MT), samt beregninger av forventede budsjettkonsekvenser ved innføring av belantamabmafodotin som et behandlingstilvalg i spesialisthelsetjenesten.

Belantamabmafodotin fikk innvilget europeisk MT med indikasjonen som omtales i denne metodevurderingen i august 2020. Preparatet er innvilget betinget MT, som medfører at GSK må sende inn endelige resultater fra den pågående fase II-studien DREAMM-2 innen november 2022. Innen juli 2024 må GSK i tillegg levere resultater fra den åpne, randomiserte fase III-studien DREAMM-3, hvor behandling med belantamabmafodotin sammenlignes med behandling med pomalidomid i kombinasjon med lavdose deksametason hos pasienter med relapsert/refraktært multippelt myelom i tredje behandlingslinje eller senere (2).

Belantamabmafodotin er tilkjent status som «orphan drug» (legemiddel til behandling av sjelden tilstand).

1.2 MULTIPPELT MYELOM

Multippelt myelom (myelomatose, benmargskreft) er en form for blodkreft som skyldes ukontrollert vekst av plasmaceller i benmargen. Plasmaceller er modne B-celler som er spesialisert for produksjon av antistoffer (immunglobuliner) som er en viktig del av kroppens immunforsvar mot bakterier og virus. Ved myelomatose vil ukontrollert vekst av en bestemt type plasmaceller fortrengte produksjon av andre immunglobuliner og celler i benmargen, inkludert, røde blodceller, blodplater og hvite blodceller. Myelomcellene sprer seg vanligvis utover i benmargen i knoklene og danner mange små svulster (multiple myelomer) (3).

Plager som pasienten først merker er vedvarende smerter som ofte kommer fra skjelettet og/eller nyrene. Svulstvevet fortrenger den normale benmargen og bryter ned benvev slik at det oppstår osteoporose og brudd. Nyrefunksjonen svekkes av proteinavleiringer som blokkerer nyrekanalene.

Avhengig av hvor i behandlingsforløpet pasientene er, har de ofte betydelig nedsatt livskvalitet, med redusert fysisk funksjonsevne og smerter. Hyperkalsemi, nyresvikt og infeksjoner er de viktigste komplikasjonene forbundet med sykdommen. Nyresvikt og ukontrollerbare infeksjoner er de viktigste dødsårsakene (3, 4).

Forekomst

I 2020 ble det diagnostisert 556 nye tilfeller av myelomatose i Norge, hvor 328 var hos menn og 228 hos kvinner. Risikoen for å bli rammet av myelomatose øker med alderen. I perioden 2016–2020 var median alder ved diagnostetidspunktet blant norske pasienter 71,0 år (5).

1.2.1 Pasientgrunnlag

Omtrent 25–30 nye pasienter antas å være aktuelle for behandling med belantamabmafodotin hvert år i Norge.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Myelomatose er en alvorlig sykdom det ikke fins noen kur for. Prognosen for pasienter med myelomatose har blitt stadig bedre med årene, og 5-års relativ overlevelse har økt fra under 40 % i 2002 til nesten 60 % i 2020. Yngre pasienter har betydelig bedre prognose enn eldre pasienter (6). Denne metodevurderingen omfatter en del av pasientpopulasjonen med myelomatose som har lite tilgjengelig effektiv behandling og svært dårlig prognose, med en estimert median overlevelse på rundt 3–5 måneder (1).

Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere relativ effekt, sikkerhet og kostnader av det aktuelle legemidlet, har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

I en tidligere metodevurdering av panobinostat til behandling av voksne pasienter med residiverende og/eller refraktær myelomatose som har fått minst to tidligere behandlingsregimer har Legemiddelverket beregnet et absolutt prognosetap (APT) på ca. 8–12 kvalitetsjusterte leveår (QALYs) (7).

1.4 BEHANDLING AV MULTIPPELT MYELOM I FEMTELINJE ELLER SENERE

1.4.1 Behandling med belantamabmafodotin

- *Indikasjon*
Monoterapi for behandling av multippelt myelom hos voksne, som har fått minst 4 tidligere behandlinger og med sykdom som er refraktær for minst én proteasomhemmer, ett immunmodulatorisk middel og et anti-CD38 monoklonalt antistoff, og som har vist sykdomsprogresjon ved den siste behandlingen.
- *Virkningsmekanisme*
Belantamabmafodotin består av et monoklonalt antistoff som er festet til et celledependende (cytotoksisk) molekyl. Antistoffet fester seg til et protein på overflaten til myelomatosecellene og leverer det cytotoksiske molekylet inn i cellen. Inne i cellen vil molekylet hemme cellens evne til å vokse og dele seg, som fører til at cellen dør. Belantamabmafodotin stimulerer i tillegg immunsystemets evne til å gjenkjenne og eliminere kreftcellene, som også bidrar til å hemme progresjon av sykdommen.
- *Dosering*
Anbefalt dose er 2,5 mg/kg kroppsvekt, gitt som intravenøs infusjon hver 3. uke, til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Ved bivirkninger kan det være aktuelt med midlertidige behandlingsopphold eller dosereduksjon.
- *Bivirkninger*
De vanligste bivirkningene som er observert ved behandling med belantamabmafodotin inkluderer keratopati (skade på øyets hornhinne) og trombocytopeni (lavt blodplattetall). De vanligste alvorlige bivirkningene inkluderer lungebetennelse, feber og infusjonsrelaterte reaksjoner.

For utfyllende informasjon henvises det til preparatomtalen for Blenrep (2).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det foreligger nasjonale retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer, revidert i 2020 (8). Myelomatose behandles i hovedsak medikamentelt, og ettersom det ikke eksisterer noen kurativ behandling for myelomatose tar dagens behandling sikte på å kontrollere sykdommen, bedre pasientens livskvalitet og forlenge overlevelsen (9). Myelomatose kjennetegnes av stadige tilbakefall av sykdommen på tross av god respons på behandling som induserer remisjon. Ved sykdomsprogresjon initieres nye behandlingslinjer, som ofte gir gradvis kortere varighet på sykdomsremisjonen som oppnås, og som resulterer i at pasienten ofte blir refraktær overfor behandlingene som administreres.

Anbefalt førstelinjebehandling for pasienter <70 år, samt veldig spreke pasienter >70 år, er høydose kjemoterapi med autolog stamcellestøtte (HMAS). For pasienter som ikke er aktuelle for HMAS er førstevalget en kombinasjon av bortezomib, lenalidomid og deksametason (VRd). Ved tilbakefall av sykdom etter første behandlingslinje anbefaler retningslinjene at behandlingen tilpasses den enkelte

pasient basert på blant annet pasientens alder, funksjonsstatus, komborbiditeter, tidligere behandlinger, medikamentenes bivirkningsprofil mv. Når pasienter er refraktære for enkelmedikamenter bør disse utelukkes ved valg av behandlingsregime, og triplertregimer foretrekkes foran dublettregimer. Aktuelle legemidler benyttes sammen i en lang rekke ulike kombinasjoner (8). Legemiddelklasser som er aktuelle for bruk i ulike behandlingsregimer ved tilbakefall er vist i Tabell 1:

Tabell 1: Legemiddelklasser til behandling av myelomatose.

Klasse	Virkestoff
Proteasomhemmere	Bortezomib, karfilzomib, iksazomib
Immunmodulerende legemidler	Lenalidomid, pomalidomid, talidomid
Monoklonale antistoffer	Daratumumab
Histon deacetylasehemmere	Panobinostat

1.4.3 Plassering av belantamabmafodotin i behandlingstilbudet

I henhold til godkjent indikasjon er belantamabmafodotin kun godkjent til behandling av voksne med multipelt myelom, som har fått minst 4 tidligere behandlinger og har sykdom som er refraktær for minst én proteasomhemmer (f.eks. bortezomib), ett immunmodulerende legemiddel (f.eks. lenalidomid) og et anti-CD38 monoklonalt antistoff (f.eks. daratumumab). Dette medfører at behandling med belantamabmafodotin kun vil være aktuelt for en liten andel av pasientpopulasjonen med myelomatose som har få aktuelle gjenværende behandlingsmuligheter.

Ifølge en klinisk ekspert ved Oslo Universitetssykehus (OUS) Legemiddelverket har konferert med er kombinasjonsbehandling med panobinostat, bortezomib og deksametason (PanVD) det mest relevante behandlingstilbudet for denne pasientpopulasjonen og er angitt som et anbefalt alternativ for disse pasientene i retningslinjene. Klinikeren understreker imidlertid at denne behandlingen forventes sjelden å gi god respons og administreres kun til de pasientene som forventes å tåle bivirkningene. Klinikeren forteller videre at noen pasienter heller vil få behandling med kjemoterapi (syklofosamid eller melfalan), og mange pasienter ikke vil motta noen behandling overhodet.

Kliniske eksperter fra to andre helseforetak som Legemiddelverket har konferert med forteller at PanVD benyttes lite i deres erfaring, ettersom det har en betydelig bivirkningsprofil som gjør den lite aktuell for pasienter i femte behandlingslinje eller senere. Disse klinikerne trekker frem ulike kombinasjoner med syklofosamid og melfalan, bendamustin og eventuelt pomalidomid, forutsatt at det ikke har blitt benyttet tidligere i behandlingsforløpet. Karfilzomib-baserte regimer trekkes også frem som relevant alternativ for enkelte pasienter.

1.4.4 Komparator

Tilbakefallsbehandling ved myelomatose er krevende, og tilpasses den enkelte pasient basert på en rekke ulike faktorer. Det er i tillegg noe ulik praksis blant helseforetakene. Basert på innspillene Legemiddelverket har mottatt fra kliniske eksperter, velger Legemiddelverket å legge til grunn PanVD som komparator i denne metodevurderingen, ettersom denne trekkes frem som relevant fra en kliniker ved det største helseforetaket som behandler en betydelig andel av norske pasienter med myelomatose, samt at den trekkes frem som relevant for denne populasjonen i det norske handlingsprogrammet.

1.4.5 Behandling med panobinostat, bortezomib og deksametason

- **Indikasjon**
Indisert i kombinasjon med bortezomib og deksametason, til behandling av voksne med residiverende og/eller refraktær myelomatose som har fått minst 2 tidligere behandlingsregimer inkl. bortezomib og et immunmodulerende legemiddel.
- **Virkningsmekanisme**
Panobinostat virker ved å hemme enzymet histon deacetylasehemmer (HDAC), som er involvert i å skru aktiviteten til gener i celler av og på. Ved myelomatose antas det at panobinostat holder gener som undertrykker celledeling og -vekst skrudd på. Dette hindrer cellene fra å dele seg, og aktiverer prosesser som dreper cellen, som bidrar til å bremse progresjonen av sykdommen.
- **Dosering**
Anbefalt startdose er 20 mg panobinostat 1 gang daglig, på dag 1, 3, 5, 8, 10 og 12 i en 21-dagers syklus (3 uker). Pasienten bør først behandles i 8 sykluser. Ved klinisk nytte anbefales ytterligere behandling i 8 sykluser. Total behandlingstid er opptil 16 sykluser (48 uker). Anbefalt doseringsplan for panobinostat, bortezomib og deksametason er vist i tabellen under.

<i>Syklus 1-8:</i>			
	Uke 1	Uke 2	Uke 3
Panobinostat	Dag 1, 3 og 5	Dag 8, 10 og 12	Pause
Bortezomib	Dag 1 og 4	Dag 8 og 11	Pause
Deksametason	Dag 1, 2, 4 og 5	Dag 8, 9, 11 og 12	Pause
<i>Syklus 9-16:</i>			
	Uke 1	Uke 2	Uke 3
Panobinostat	Dag 1, 3 og 5	Dag 8, 10 og 12	Pause
Bortezomib	Dag 1	Dag 8	Pause
Deksametason	Dag 1 og 2	Dag 8 og 9	Pause
Anbefalt dose av bortezomib er 1,3 mg/m ² gitt som en injeksjon. Anbefalt dose av deksametason er 20 mg tatt peroralt på full mage.			

Ved bivirkninger kan det være aktuelt med midlertidige behandlingsopphold eller dosereduksjon med panobinostat og/eller bortezomib i henhold til anbefalinger i preparatomtalen.

- **Bivirkninger**
De vanligste bivirkningene som er observert ved behandling med panobinostat inkluderer diaré, trøtthet, kvalme og oppkast, trombocytopeni, anemi, nøytropeni og lymfopeni.

For utfyllende informasjon henvises det til preparatomtalen for Farydak (10).

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

GSK har levert dokumentasjon fra den åpne, toarmete, randomiserte fase II-studien DREAMM-2, som undersøkte effekt og sikkerhet av to ulike doseringsregimer av belantamabmafodotin. DREAMM-2 er den viktigste studien som lå til grunn for at belantamabmafodotin ble innvilget MT av Det europeiske legemiddelbyrået (EMA). GSK har i tillegg levert data fra den åpne, dosefinnende fase I-studien DREAMM-1. Skjematisk oversikt over de innsendte studiene er vist i Tabell 2.

Tabell 2: Innsendte kliniske studier

Studie	DREAMM-2 (11, 12)	DREAMM-1 (13, 14)
Design	Multinasjonal, åpen, randomisert fase II-studie.	Multisenter, åpen, dosefinnende fase I-studie, med en doseeskalerende (del 1) og doseekspanderende (del 2) del.
Populasjon	Pasienter ≥ 18 år med relapsert eller refraktært multippelt myelom med sykdomsprogresjon etter tre eller flere behandlingslinjer, og som var refraktære mot IMiD og PI, og refraktære eller intolerante (eller begge) mot et anti-CD38 monoklonalt antistoff, og ECOG 0–2 (N=196).	Pasienter ≥ 18 år med multippelt myelom som hadde sykdomsprogresjon etter behandling med stamcelletransplantasjon, alkylerende legemidler, PI og IMiD, og ECOG 0–1 (N=73 (38 pasienter i del 1 og 35 i del 2)).
Intervensjon	To grupper: -Belantamabmafodotin 2,5 mg/kg hver 3. uke (n=97) -Belantamabmafodotin 3,4 mg/kg hver 3. uke (n=99)	Del 1: Belantamabmafodotin 0,03–4,60 mg/kg hver 3. uke Del 2: Belantamabmafodotin 3,40 mg/kg hver 3. uke.
Komparator	Ingen	Ingen
Primære utfallsmål	ORR vurdert av IRC	Maksimum tolererte dose
Sekundære utfallsmål	CBR; DoR; TTR; PFS; OS; AE	ORR; TTR; DoR; PFS, sikkerhet
Oppfølgingstid	Median 6,3 måneder for primæranalysen (DCO juni 2019), etterfulgt av en 90-dagersoppdatering (september 2019). Median 13 måneder oppfølgingstid for oppdatert analyse av OS (DCO januar 2020).	Median 12,5 måneder av pasientene i del 2 (DCO August 2018).

IMiD: Immunmodulerende legemiddel; PI: proteasomhemmer; ORR: responsrate; IRC: uavhengig komité; CBR: klinisk nytterate; DoR: varighet av respons; TTR: tid til respons; PFS: progresjonsfri overlevelse; OS: totaloverlevelse; AE: bivirkninger; DCO: datakutt.

DREAMM-1

DREAMM-1 var en internasjonal, åpen, «first-in-human» fase I-studie uten kontrollgruppe, som bestod av en doseeskaleringsdel (del 1) og en doseeksperimenterende del (del 2). Del 1 av studien hadde som formål å etablere maksimum tolererte dose belantamabmafodotin, og del 2 hadde som formål å undersøke preliminær klinisk antikreftaktivitet.

Voksne pasienter med multipelt myelom og ECOG-funksjonsstatus 0–1, som hadde progrediert etter behandling med stamcelletransplantasjon, alkylerende legemidler, PI og IMiD var aktuelle for inklusjon i studien. Pasientene i del 1 (n=38) av studien fikk behandling med belantamabmafodotin 0,03–4,60 mg/kg kroppsvekt administrert som intravenøs infusjon hver tredje uke i inntil 16 sykluser. På bakgrunn av observert farmakokinetikk og tolerabilitet fra del 1, fikk pasientene i del 2 av studien (n=35) en dose på 3,40 mg/kg kroppsvekt hver tredje uke i inntil 16 sykluser.

DREAMM-2

DREAMM-2 var en internasjonal, åpen, randomisert fase II-studie uten kontrollgruppe, som undersøkte effekt, sikkerhet og klinisk nytte av to ulike doseregimer belantamabmafodotin. Studien inkluderte pasienter ≥ 18 år med relapsert eller refraktært multipelt myelom, som hadde ECOG-funksjonsstatus 0–2, hadde gjennomgått ASCT eller var ansett som uegnet for ASCT, hadde vist sykdomsprogresjon etter tre eller flere behandlingslinjer, som var refraktære mot et IMiD eller en PI, og var refraktære eller intolerante (eller begge) mot et anti-CD38 monoklonalt antistoff. Inkluderte pasienter ble randomisert 1:1 til å motta behandling med enten belantamabmafodotin 2,5 mg/kg eller 3,4 mg/kg administrert som intravenøs infusjon hver tredje uke inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet inntraff. Dosen på 3,4 mg/kg var utvalgt på bakgrunn av data fra DREAMM-1, men ettersom pasientene som hadde mottatt denne dosen ofte hadde behov for dosereduksjon eller doseutsettelse for å håndtere bivirkninger, ble også dosen 2,5 mg/kg undersøkt i DREAMM-2. Randomisering av pasientene til de ulike doseregimene ble stratifisert etter antall tidligere behandlingslinjer (≤ 4 mot >4) og tilstedeværelse eller fravær av høyrisiko cytogenetiske egenskaper.

I alt 196 randomiserte pasienter ble inkludert i den endelige «intention-to-treat» (ITT)-analysen, 97 av dem i 2,5 mg/kg-kohorten og 99 i 3,4 mg/kg-kohorten. Demografi og karakteristika ved baseline for ITT-populasjonen i studien er oppsummert i Tabell 3.

Tabell 3: Baseline pasientkarakteristika i DREAMM-2 (ITT-populasjonen) (11).

	Belantamab mafodotin 2.5 mg/kg group (n=97)	Belantamab mafodotin 3-4 mg/kg group (n=99)
Age, median (IQR), years	65 (60-70)	67 (61-72)
18 to <65 years	45 (46%)	36 (36%)
65 to <75 years	39 (40%)	46 (46%)
≥75 years	13 (13%)	17 (17%)
Sex		
Male	51 (53%)	56 (57%)
Female	46 (47%)	43 (43%)
Race		
White or White European	72 (74%)	83 (84%)
Black or African-American	16 (16%)	11 (11%)
Renal impairment per eGFR (mL/min per 1.73m ²)		
Normal (≥90)	19 (20%)	17 (17%)
Mild (≥60 to <90)	48 (49%)	52 (52%)
Moderate (≥30 to <60)	24 (25%)	22 (22%)
Severe (≥15 to <30)	2 (2%)	5 (5%)
Time from initial diagnosis, median (IQR), years*	5.49 (4.01-7.02)	5.08 (4.16-7.48)
ISS disease stage at screening		
Stage I	21 (22%)	18 (18%)
Stage II	33 (34%)	51 (52%)
Stage III	42 (43%)	30 (30%)
Unknown	1 (1%)	0
Cytogenetic abnormalities		
t(11;14)	16 (16%)	9 (9%)
t(14;20)	3 (3%)	0
Del 13	18 (19%)	17 (17%)
Hyperdiploidy	7 (7%)	4 (4%)
Other	28 (29%)	23 (23%)
High-risk cytogenetics	41 (42%)	47 (47%)
17p13del	16 (16%)	22 (22%)
t(4;14)	11 (11%)	11 (11%)
t(14;16)	7 (7%)	2 (2%)
1q21+	25 (26%)	30 (30%)
Type of myeloma		
IgG	65 (67%)	73 (74%)
Non-IgG or unknown	32 (33%)	26 (26%)
Extramedullary disease	22 (23%)	18 (18%)
Previous lines of therapy†		
Median (range)	7 (3-21)	6 (3-21)
≤4 lines	16 (16%)	17 (17%)
>4 lines	81 (84%)	82 (83%)

(Table 1 continues in next column)

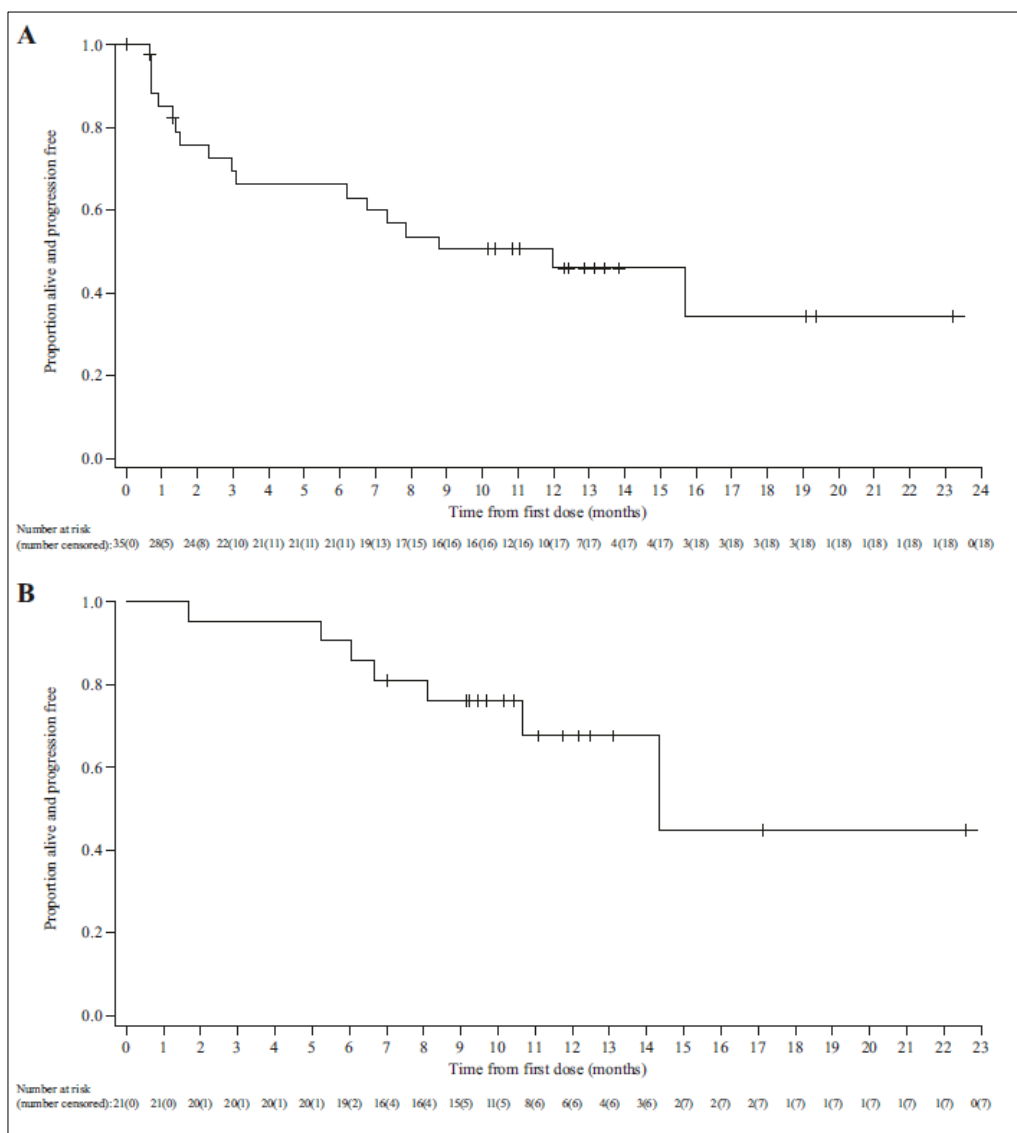
	Belantamab mafodotin 2.5 mg/kg group (n=97)	Belantamab mafodotin 3-4 mg/kg group (n=99)
(Continued from previous column)		
Previous therapies received		
Proteasome inhibitor		
Bortezomib	95 (98%)	97 (98%)
Carfilzomib	74 (76%)	64 (65%)
Immunomodulatory drug		
Lenalidomide	97 (100%)	99 (100%)
Pomalidomide	89 (92%)	84 (85%)
Anti-CD38 monoclonal antibody		
Daratumumab	97 (100%)	96 (97%)
Isatuximab	3 (3%)	2 (2%)
Refractory to previous therapies‡		
Proteasome inhibitor		
Bortezomib	74 (76%)	74 (75%)
Carfilzomib	63 (65%)	57 (58%)
Immunomodulatory drug		
Lenalidomide	87 (90%)	88 (89%)
Pomalidomide	84 (87%)	77 (78%)
Anti-CD38 monoclonal antibody		
Daratumumab	97 (100%)	91 (92%)
Isatuximab	3 (3%)	1 (1%)

Data are n (%) unless otherwise specified. eGFR=estimated glomerular filtration rate. ISS=International Staging System. * Data available for 47 patients in the 2.5 mg/kg cohort and 36 patients in the 3.4-mg/kg cohort. †The number of previous lines of therapy is derived as the number of previous anticancer regimens received by a patient as reported on the electronic case report form. Combination therapy containing multiple components was counted as one regimen. ‡Based on data available at the time of database lock; however, all patients were refractory to a proteasome inhibitor, immunomodulatory drug, and an anti-CD38 monoclonal antibody as per eligibility criteria.

2.1 EFFEKTRESULTATER

DREAMM-1

Effektresultater fra pasientene i del 2 av DREAMM-1-studien er basert på data fra august 2018, etter en median oppfølgingstid på 12,5 måneder (intervall 0,7–23,2 måneder). Ved dette tidspunktet hadde i alt 21 pasienter (60 %; 95 % KI: 42,1–76,1) bekreftet respons på behandlingen. Median tid til første respons (TTR) var 1,2 måneder (95 % KI: 0,7–1,4), median progresjonsfri overlevelse (PFS) var 12,0 måneder (95 % KI: 3,1–NE) og median responsvarighet (DoR) var 14,3 måneder (95 % KI: 10,6–NE). Kaplan-Meier (KM)-estimer for PFS og DoR er vist i Figur 1. Blant pasientene som var tidligere behandlet med daratumumab og som var refraktære mot immunmodulatorer og proteasomhemmere var median PFS 6,2 måneder (95 % KI: 0,7–7,9).



Figur 1: Kaplan-Meier-kurver for **A** progresjonsfri overlevelse og **B** responsvarighet i del 2 av DREAMM-1 (14).

DREAMM-2

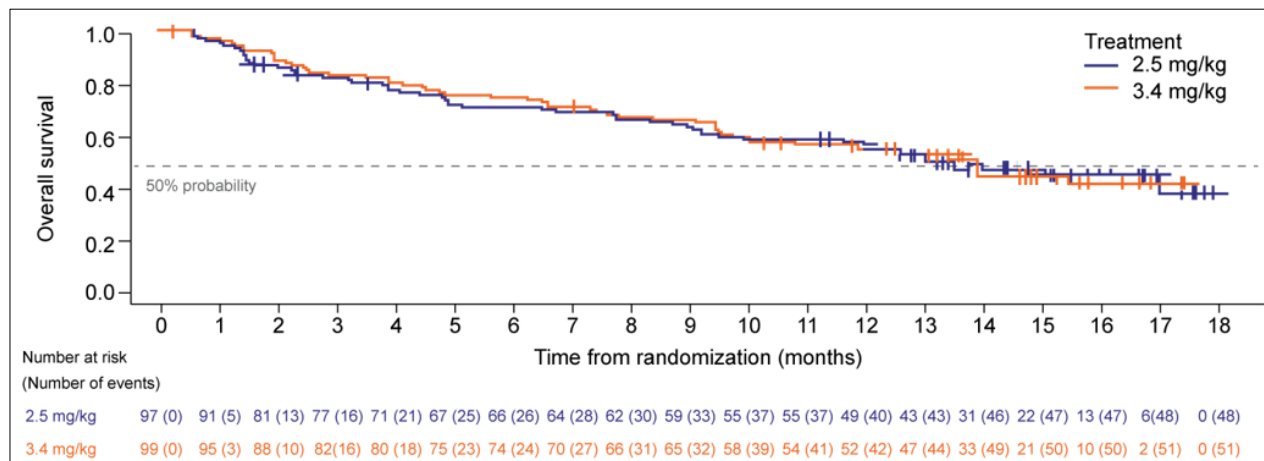
Resultatene fra DREAMM-2 er basert på et datakutt fra januar 2020, etter en median oppfølgingstid på 13 måneder. De viktigste effektresultatene fra begge grupper i studien er oppsummert i Tabell 4. Median antall behandlingssykluser med belantamabmafodotin var 3 i begge studiegrupper (intervall 1–17).

Tabell 4: Resultater fra DREAMM-2 (ITT-populasjon).

Response Variable	<u>Belantamab mafodotin Q3W</u>	
	Updated 13-months analysis (31 Jan 2020)	
	2.5 mg/kg (n=97)	3.4 mg/kg (n=99)
Best response, n (%)		
sCR	2 (2)	2 (2)
CR	5 (5)	3 (3)
VGPR	11 (11)	18 (18)
PR	13 (13)	12 (12)
MR	4 (4)	5 (5)
ORR, n (%)		
sCR + CR + VGPR + PR	31 (32)	35 (35)
97.5% CI	(21.7, 43.6)	(24.8, 47.0)
CBR, n (%)		
sCR + CR + VGPR + PR + MR	35 (36)	40 (40)
95% CI	(26.6, 46.5)	(30.7, 50.7)
DoR , months		
Median	11.0	6.2
95% CI	(4.2, NR)	(4.8, NR)
OS, months		
Median	13.7	13.8
95% CI	(9.9, NR)	(10.0, NR)
PFS, months		
Median	2.8	3.9
95% CI	(1.6, 3.6)	(2.0, 5.8)

Key: CBR – clinical benefit rate; CI – confidence interval; CR – complete response; ~~DoR~~ – duration of response; MR – minimal response; NR – not reported; ORR – overall response rate; OS – overall survival; PR – partial response; ~~sCR~~ – stringent complete response; VGPR – very good partial response; PFS – progression free survival.

Kaplan-Meier-kurver for utfallsmålet totaloverlevelse (OS) er vist i Figur 2.



Figur 2: Kaplan-Meier-kurver for totaloverlevelse i DREAMM-2 (ITT-populasjon).

2.2 SIKKERHET

I DREAMM-2 ble bivirkninger rapportert hos i alt 98 og 100 % av pasientene i henholdsvis 2,5 mg/kg- og 3,4 mg/kg-gruppene. Bivirkninger som førte til permanent avslutning av behandlingen ble opplevd hos 9 og 12 % av pasientene, og bivirkninger som førte til dosereduksjon ble rapportert hos 35 og 44 %. Død som følge av bivirkninger ble rapportert hos 3 og 7 % av pasientene. Den hyppigst rapporterte bivirkningen (uansett grad) i begge studiegrupper var keratopati, som ble rapportert hos 72 og 77 % av pasientene. Keratopati var også den hyppigst rapporterte bivirkningen av grad ≥ 3 , med en insidens på 46 og 42 %. Utover keratopati, var trombocytopeni og anemi de vanligste bivirkningene av grad ≥ 3 . Sikkerhetsdata fra DREAMM-2 er oppsummert i Tabell 5.

Tabell 5: Sikkerhetsdata fra DREAMM-2.

Belantamab mafodotin Q3W								
AE, n (%)	Primary analysis (21 June 2019)				Updated data (31 Jan 2020) ^a			
	2.5 mg/kg		3.4 mg/kg		2.5 mg/kg		3.4 mg/kg	
	All grade	Grade ≥3	All grade	Grade ≥3	All grade	Grade ≥3	All grade	Grade ≥3
Keratopathy	67 (71)	26 (27)	74 (75)	21 (21)	68 (72)	44 (46)	76 (77)	42 (42)
Thrombocytopenia	20 (21)	16 (17)	44 (44)	27 (27)	36 (38)	21 (22)	56 (57)	32 (32)
Anemia	23 (24)	19 (20)	37 (37)	25 (25)	NR	20 (21)	NR	27 (27)
Nausea	23 (24)	NR	32 (32)	NR	NR	NR	NR	NR
Blurred vision	17 (18)	NR	25 (25)	NR	24 (25) ^b	4 (4) ^b	33 (33)	NR
Fatigue	15 (16)	2 (2)	26 (26)	5 (5)	NR	2 (2)	NR	5 (5)
Pyrexia	21 (22)	NR	25 (25)	NR	NR	NR	NR	NR
AST increased	19 (20)	2 (2)	24 (24)	6 (6)	NR	2 (2)	NR	8 (8)
Vomiting	7 (7)	NR	20 (20)	NR	NR	NR	NR	NR
Cough	7 (7)	NR	19 (19)	NR	NR	NR	NR	NR
Dry eye	11 (12)	NR	18 (18)	NR	14 (15) ^b	1 (1)	25 (25) ^b	0
Epistaxis	7 (7)	NR	19 (19)	NR	NR	NR	NR	NR
Decreased appetite	11 (12)	NR	18 (18)	NR	NR	NR	NR	NR
Neutropenia	6 (6)	4 (4)	19 (19)	9 (9)	NR	10 (11)	NR	17 (17)
Pneumonia	4 (4)	4 (4)	13 (13)	11 (11)	NR	7 (7)	NR	13 (13)
URTI	7 (7)	NR	17 (17)	NR	NR	NR	NR	NR
Hypercalcemia	13 (14)	7 (7)	16 (16)	3 (3)	NR	7 (7)	NR	3 (3)
Diarrhea	12 (13)		15 (15)		NR	NR	NR	NR
Platelet count decrease	15 (16)	5 (5)	14 (14)	6 (6)	NR	NR	NR	NR
Infusion-related reaction	16 (17)	NR	10 (10)	NR	NR	NR	NR	NR

^a Additional grade ≥3 AEs occurring in ≥5% of patients in the 2.5 mg/kg and 3.4 mg/kg groups reported in the updated data (31 Jan 2020) included lymphocyte count decreased (12 [13%] and 7 [7%]), gamma-glutamyl transferase increased (3 [3%] and 9 [9%]), and hypertension (4 [4%] and 7 [7%]), respectively.

^b AEs for 2.5 mg/kg cohort reported in Farooq et al.

Key: AE – adverse event; AST – aspartate aminotransferase; NR – not reported; Q3W – every 3 weeks; URTI – upper respiratory tract infection.

På bakgrunn av den høye insidensen av keratopati anbefales det i den godkjente preparatomtalen for belantamabmafodotin at pasienter får oftalmisk undersøkelse av øyespesialist før og under behandling med belantamabmafodotin, samt at de mottar samtidig støttende behandling med kunstig tårevæske. Ved korneale bivirkninger bør det gjøres dosereduksjon og/eller doseutsettelse i henhold til tabell i

preparatomtalen. Ved alvorlige korneale bivirkninger kan det være aktuelt å avslutte behandlingen permanent.

Tolerabiliteten av dosen på 2,5 mg/kg var generelt bedre sammenlignet med dosen på 3,4 mg/kg, med lavere insidens av trombocytopeni, nøytropeni, infeksjoner og korneale hendelser i førstnevnte gruppe. Det ble i tillegg rapportert flere dødsfall som følge av bivirkninger i 3,4 mg/kg-gruppen enn i 2,5 mg/kg-gruppen. Som følge av dette ble 2,5 mg/kg-gruppen valgt som godkjent dose i preparatomtalen.

2.3 ANDRE RELEVANTE PÅGÅENDE STUDIER

GSK opplyser om at det pågår en rekke kliniske studier av belantamabmafodotin, både som monoterapi og i kombinasjon med andre legemidler til behandling av myelomatose. Den mest relevante av disse mht. denne metodevurderingen er studien DREAMM-3, som er knyttet til en av betingelsene i den betingete MTen som er innvilget belantamabmafodotin. En oppsummering av DREAMM-3 er vist i Tabell 6 under, de øvrige pågående kliniske studiene av belantamabmafodotin er listet opp i Appendiks 1.

Tabell 6: Oppsummering av den pågående fase III-studien DREAMM-3.

Study name and NCT (clinicaltrials.gov)	Objective of the study (patient pop. etc.)	Intervention	Comparator	Outcomes	Start date	Expected end date
DREAMM-3 NCT04162210	A phase III study for 3L+ RRMM defined as being previously treated with at least 2 prior therapies including both lenalidomide and a PI, and who progressed on or within 60 days of last therapy	<u>Belantamab mafodotin</u> monotherapy	Pomalidomide Dexamethasone	<u>Primary:</u> PFS <u>Key secondary:</u> OS <u>Secondary:</u> ORR, CBR, <u>DoR</u> , TTR, TTP, <u>HRQoL</u> , Safety	April 2020	Estimated Primary completion date: Q4 2021 Estimated study completion date: Q4 2024

3 KOSTNADSSAMMENLIGNING

3.1 BEHANDLINGSKOSTNADER

I henhold til preparatomtalen skal belantamabmafodotin brukes som monoterapi til behandling av pasienter som er trippelrefraktære i femte behandlingslinje eller senere. Behandlingen skal pågå inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet inntreffer. Trippelrefraktære pasienter i sene behandlingslinjer har få gode gjenværende behandlingsmuligheter. Den aktuelle pasientpopulasjonen er heterogen, og kan befinne seg i ulike behandlingslinjer når de er innenfor godkjent indikasjon for belantamabmafodotin. Ifølge en klinisk ekspert ved OUS Legemiddelverket har konferert med er kombinasjonsbehandling med PanVD et aktuelt behandlingsalternativ for disse pasientene, selv om det forventes begrenset effekt av denne behandlingen. Klinikeren understreker at noen av pasientene mottar i dag behandling med kjemoterapi (syklofosamid eller melfalan) og mange mottar ingen aktiv behandling overhodet. Innspill Legemiddelverket har mottatt fra andre kliniske eksperter viser at det er noe ulke praksis mellom helseforetakene i behandlingen av de aktuelle pasientene, og de trekker også frem ulike kombinasjoner med kjemoterapi, samt bendamustin og karfilzomib-baserte regimer som aktuelle behandlingsalternativer.

Legemiddelverket har sammenlignet kostnadsnivået på behandling med belantamabmafodotin og PanVD. Ettersom aktuelle pasienter kan befinne seg i et stort antall ulike behandlingslinjer, og ha betydelig variasjon i prognose, har Legemiddelverket som en forenklet tilnærming valgt å kun vise kostnadene per 3-ukers behandlingssyklus for begge behandlingene. Beregningene tar utgangspunkt i anbefalt dosering fra legemidlenes respektive preparatomtaler, og gjennomsnittsvekt og gjennomsnittlig kroppsoverflate antas å være henholdsvis 75 kg og 1,73m² i henhold til LIS-anbefalingene for onkologiske og kolonistimulerende legemidler (15). Kostnader forbundet med intravenøse infusjoner ved administrering av belantamabmafodotin og administrering av injeksjoner for bortezomib er inkludert, basert på satsene i Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase (16). Resultatet av Legemiddelverkets kostnadssammenligning er vist i Tabell 7.

Tabell 7: Behandlingskostnader per pasient, per 3-ukers syklus (maks. AUP, eks. mva.).

	Belantamabmafodotin	PanVD
Legemiddelkostnader	kr 145 324	kr 62 218
Administrasjonskostnader	kr 3 078	kr 904
Totalt	kr 148 402	kr 63 122

4 BUDSJETTKONSEKVENSER

4.1 PASIENTANTALL

For å estimere antall pasienter som kan være aktuelle for behandling med belantamabmafodotin hvert år i Norge har GSK brukt estimater fra andre europeiske land, Kreftregisteret, tidligere metodevurderinger fra Legemiddelverket og innspill fra kliniske eksperter. Totalt estimerer GSK at 25 nye pasienter vil starte behandling med belantamabmafodotin det første året etter innføring. Hvert påfølgende år antar GSK at antall nye pasienter vil øke med 2, som resulterer i totalt 33 nye pasienter det femte året etter eventuell innføring.

GSK har i tillegg estimert antall pasienter i Norge som allerede har kommet til femte behandlingslinje eller senere og er trippelrefraktære, og dermed aktuelle for behandling med belantamabmafodotin umiddelbart dersom dette blir tilgjengelig. Basert på rapporterte prevalenstill for pasienter som lever med myelomatose i Norge i dag, innspill fra klinisk ekspert og erfaringer fra Tyskland, hvor belantamabmafodotin allerede er lansert, har GSK lagt til grunn at totalt 60 pasienter i femte behandlingslinje eller senere er klare til å ta i bruk behandling med belantamabmafodotin umiddelbart ved innføring. Kombinert med de 25 nye pasientene beskrevet i avsnittet over, resulterer dette i at totalt 85 pasienter vil være aktuelle for behandling med belantamabmafodotin det første året etter innføring.

GSK sitt estimerte antall pasienter som vil behandles med belantamabmafodotin de første fem årene etter innføring er vist i Tabell 9.

Tabell 8: Antatt antall pasienter som forventes å behandles med belantamabmafodotin hvert år de neste fem årene etter innføring.

Behandling	År 1 (2022)	År 2 (2023)	År 3 (2024)	År 4 (2025)	År 5 (2026)
Belantamab mafodotin	85	27	29	31	33

Basert på innspill fra en klinisk ekspert har GSK anslått hvordan pasientene i Tabell 8 vil fordele seg mellom ulike behandlingsregimer dersom belantamabmafodotin ikke innføres i spesialisthelsetjenesten. GSK understreker at det ikke fins noen etablert standardbehandling for trippelrefraktære pasienter i femtelinje eller senere, men at kombinasjonsbehandling med pomalidomid og deksametason (PomDex) er den mest brukte behandlingen for disse pasientene. De har derfor lagt til grunn at 50 % av pasientene vil få denne behandlingen i fravær av belantamabmafodotin, mens de resterende pasientene er fordelt likt mellom andre aktuelle behandlingsregimer. GSK sin antatte pasientfordeling mellom de ulike behandlingsregimene de neste fem årene dersom belantamabmafodotin ikke innføres er vist i Tabell 10.

Tabell 9: GSK sin antatte pasientfordeling mellom ulike behandlingsregimer de neste fem årene dersom belantamabmafodotin ikke innføres i spesialisthelsetjenesten.

Behandling	År 1 (2022)	År 2 (2023)	År 3 (2024)	År 4 (2025)	År 5 (2026)
Belantamabmafodotin	0	0	0	0	0
PomDex	19,2	13,5	14,5	9,3	6,6
Ixazomib/len/d	8,2	1,7	1,8	2,7	3,3
MPT	8,2	1,7	1,8	2,7	3,3
MP	8,2	1,7	1,8	2,7	3,3
CVd	8,2	1,7	1,8	2,7	3,3
CPd	8,2	1,7	1,8	2,7	3,3
CKd	8,2	1,7	1,8	2,7	3,3
Cd	8,2	1,7	1,8	2,7	3,3
PanVD	8,2	1,7	1,8	2,7	3,3

Legemiddelverkets vurdering

Ifølge kliniske eksperter Legemiddelverket har konferert med virker GSK sitt estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling med belantamabmafodotin hvert år i Norge rimelig. Klinikerne mener imidlertid at GSK sin antatte fordeling mellom ulike behandlingsregimer i fravær av tilgang på behandling med belantamabmafodotin virker lite plausibel. Ifølge klinikerne vil PomDex i de fleste tilfeller allerede ha blitt benyttet, ettersom dette er standard fjerdelinjebehandling for de fleste pasienter i Norge. Som beskrevet tidligere vil behandling av pasienter i femtelinje eller senere tilpasses de individuelle pasientene basert på en rekke faktorer, og det er noe ulik praksis mellom helseforetakene. Til budsjettberegningene i denne metodevurderingen har Legemiddelverket valgt å basere antatt fordeling av pasienter mellom ulike behandlingsregimer i fravær av tilgang på belantamabmafodotin på innspillene fra den kliniske eksperter ved OUS, ettersom den største andelen av pasienter med myelomatose i Norge behandles der. Legemiddelverket vil understreke at dette estimatet ikke nødvendigvis er representativt for alle pasienter med myelomatose i femte behandlingslinje eller senere i Norge, noe som gir økt usikkerhet i budsjettberegningene.

Basert på innspillene fra klinikerne legger Legemiddelverket til grunn følgende fordeling mellom behandlingene i fravær av belantamabmafodotin i budsjettberegningene: 25 % av pasientene behandles med PanVD, 25 % får cellegiftbehandling og de resterende 50 % får ingen behandling (Tabell 10). Klinikerne understreker at dette estimatet er usikkert.

Tabell 10: Antatt pasientfordeling mellom ulike regimer de neste fem årene, i Legemiddelverket budsjettberegninger, dersom belantamabmafodotin ikke innføres.

	År 1 (2022)	År 2 (2023)	År 3 (2024)	År 4 (2025)	År 5 (2026)
Belantamabmafodotin	0	0	0	0	0
Ingen behandling	42,5	13,5	14,5	15,5	16,5
PanVD	21,25	6,75	7,25	7,75	8,25
Cellegift	21,25	6,75	7,25	7,75	8,25

4.2 ESTIMAT AV LEGEMIDDELKOSTNAD PER PASIENT

De aktuelle pasientene kan befinne seg i et stort antall ulike behandlingslinjer og ha betydelig variasjon i prognose. Som en forenklet tilnærming til kostnadssammenligningen har GSK lagt til grunn en behandlingsslengde som er lik for alle behandlingsregimene. GSK har benyttet en behandlingsslengde på 4,4 sykluser for belantamabmafodotin (tilsvarende gjennomsnittlig antall sykluser fra DREAMM-2) og 4,6 måneder for de øvrige behandlingsregimene (tilsvarende gjennomsnittlig behandlingsslengde som i DREAMM-2). Årsaken til diskrepansen mellom gjennomsnittlig antall sykluser (4,4 sykluser, tilsvarende 3,3 måneder) og gjennomsnittlig behandlingsslengde (4,6 måneder) fra DREAMM-2 er en følge av behandlingsettelser i studien grunnet toksisitet. Utover dette har GSK antatt at pasientene har en gjennomsnittsvekt på 75 kg og en gjennomsnittlig kroppsoverflate på 1,73 m². Kostnader for administrering av intravenøse infusjoner for relevante legemidler og 4 visitter hos øyelege ved behandling med belantamabmafodotin er inkludert. Svinn er ikke inkludert for noen av behandlingene.

Trippelrefraktære pasienter i femte eller senere behandlingslinje antas å ha relativt kort forventet tid til sykdomsprogresjon, som vanligvis vil medføre at den pågående behandlingen avsluttes og eventuelt ny behandling iverksettes. Dermed vil mange pasienter kunne gjennomgå flere behandlingslinjer per år. I budsjettberegningene har GSK gjort en forenklet tilnærming til denne problemstillingen, og ikke tatt hensyn til at individuelle pasienter bytter til ny behandling ved progresjon.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at GSK i hovedsak har valgt en rimelig fremgangsmåte for å beregne behandlingsskostnader per pasient til budsjettberegningene. Legemiddelverket mener imidlertid det er urimelig å benytte to ulike forutsetninger for beregning av behandlingsslengde, hvor det i praksis legges til grunn betydelig kortere behandlingsvarighet for belantamabmafodotin sammenlignet med annen behandling. I mangel av pålitelige data for doseutsettelser/doseopphold PanVD i kostnadsberegningene, mener Legemiddelverket det vil gi et mer rimelig sammenligningsgrunnlag for kostnadene ved behandlingene å legge til grunn en behandlingsslengde som er lik for begge alternativer. I budsjettberegningene under har Legemiddelverket derfor endret behandlingsslengden til 3,3 måneder for alle PanVD. For pasientene som ikke mottar aktiv behandling, samt de som får behandling med cellegift, antas det ingen legemiddelkostnader.

Legemiddelverket vil i tillegg påpeke at de innsendte beregningene i utgangspunktet bør inkludere kostnader forbundet med svinn. Legemiddelverket vurderer imidlertid at eksklusjon av svinn er av begrenset betydning for de beregnede budsjettkonsekvensene i denne metodevurderingen, som følge av at beregningene tar utgangspunkt i en dosering per administrasjon som er relativt nært opp til 2 hetteglass belantamabmafodotin, svinn heller ikke er inkludert for PanVD, og antall pasienter som antas å være aktuell for behandling er av en begrenset størrelse.

4.3 BUDSJETTVERKNINGER FOR SPESIALISTHELSETJENESTENS LEGEMIDDELBUJSJETT

Basert på forutsetninger og antagelser beskrevet over er de beregnede budsjettkonsekvensene for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett ved innføring av Blenrep vist i tabellen under.

Tabell 11: Forventede årlige budsjettvirkninger av innføring av Blenrep for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett (maksimal AUP, inkl. mva.).

År 1 (2022)	År 2 (2023)	År 3 (2024)	År 4 (2025)	År 5 (2026)
46,5 millioner NOK	14,6 millioner NOK	15,7 millioner NOK	16,8 millioner NOK	17,9 millioner NOK

De beregnede budsjettvirkningene er 46,5 millioner NOK (maksimal AUP, inkludert mva.) det første året etter innføring. Budsjettkonsekvensene reduseres etter det første året som følge av at alle pasienter som har vært klare til å ta behandlingen i bruk umiddelbart har gjort dette, og kun nye pasienter vil motta behandling med Blenrep (se kapittel 4.1). De beregnede budsjettkonsekvensene for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett det femte året etter innføring er 17,9 millioner NOK (maksimal AUP, inkl. mva.). Det tilkommer i tillegg budsjettvirkninger som følge av økte kostnader for administrasjon og oppfølging på omtrent 1,3 millioner NOK det første året etter eventuell innføring. I år 5 er dette redusert til omtrent 0,5 millioner NOK.

Legemiddelverket vil understreke at de estimerte budsjettvirkningene er usikre og forenklete. Behandling av tilbakefall ved myelomatose er krevende, og tilpasses de enkelte pasient i et stort antall ulike regimer. Innsjellene Legemiddelverket har mottatt fra kliniske eksperter viser i tillegg at det er ulik praksis mellom helseforetakene, som gjør det vanskelig å gi gode anslag på hvordan dagens behandling av den aktuelle pasientpopulasjonen fortøner i praksis på landsbasis. I sum vurderer Legemiddelverket at de estimerte budsjettvirkningene kan være noe overestimerte, dersom andelen trippelrefraktære pasienter i femte eller senere behandlingslinjer som mottar behandling som medfører kostnader av betydning på landsbasis (f.eks. PanVD, karfilzomib-baserte regimer og bendamustin) i realiteten er høyere enn 25 %.

5 OPPSUMMERING

Myelomatose er en alvorlig sykdom det ikke fins noen kur for. Prognosen for pasienter med myelomatose har blitt stadig bedre med årene, og 5-års relativ overlevelse har økt fra under 40 % i 2002 til nesten 60 % i 2020. Sykdommen debuterer vanligvis hos pasienter med relativt høy alder (>70 år), og prognosen er dårligere jo høyere alder hos pasienten. Myelomatose kjennetegnes av stadige tilbakefall og mange behandlingslinjer, med stadig kortere effektvarighet av behandlingen som administreres. Pasientene blir ofte refraktære overfor behandlingen de mottar, som medfører at de får stadig færre gode behandlingsmuligheter etter hvert som sykdommen progredierer. Belantamabmafodotin er et nytt legemiddel som er godkjent til behandling av myelomatose hos pasienter som er i femte behandlingslinje eller senere, og som er refraktær for minst én proteasomhemmer, ett immunmodulatorisk legemiddel og et anti-CD38 monoklonalt antistoff. Denne delen av pasientpopulasjonen med myelomatose har i dag lite tilgjengelig effektiv behandling og svært dårlig prognose, med en estimert median OS på rundt 3–5 måneder (1).

I henhold til gjeldende bestilling har Legemiddelverket oppsummert effekt, sikkerhet og kostnader ved bruk av belantamabmafodotin ved godkjent indikasjon.

Effekt

Belantamabmafodotin fikk innvilget MT på bakgrunn av den åpne fase II-studien DREAMM-2, hvor effekt og sikkerhet ble undersøkt hos pasienter med myelomatose som hadde mottatt median 7 tidligere behandlingslinjer og var refraktære for mange av de sentrale legemidler som benyttes i behandling av sykdommen. Etter 13 måneders oppfølging av pasientene i studien ble det demonstrert en responsrate blant pasientene som mottok den godkjente dosen på 2,5 mg/kg på 32 %, med en median responsvarighet på 11 måneder. Median PFS i denne gruppen var 2,8 måneder, med en median OS på 13,7 måneder. Ifølge EMA kan den observerte effekten anses som klinisk signifikant for denne delen av pasientpopulasjonen med myelomatose, men de understreket likevel at resultatene må tolkes med forsiktighet ettersom studien manglet komparatorarm, noe som umuliggjør en direkte kvantifisering av effektgevinsten sammenlignet med annen behandling (1).

Sikkerhet

Totalt sett vurderte EMA at sikkerhetsprofilen til belantamabmafodotin var akseptabel, gitt målgruppen for behandlingen. Okular toksisitet var ansett som den viktigste sikkerhetsmessige bekymringen, men også hematologisk toksisitet ga grunn til bekymring på grunn av de potensielt alvorlige følgene dette kan medføre, som infeksjoner og blødninger. EMA vurderte imidlertid at med god oppfølging og eventuelt dosejusteringer ved behov kan disse bivirkningene håndteres i klinisk praksis (1).

Kostnader

Behandling med belantamabmafodotin er assosiert med høyere legemiddelkostnader (maksimal AUP) enn PanVD, som ifølge en klinisk ekspert er et av behandlingsregimene som er et aktuelt for denne pasientpopulasjonen i norsk klinisk praksis i dag, forutsatt at pasienten forventes å tåle behandlingen.

Det antas at en innføring av belantamabmafodotin vil medføre budsjettvirkninger for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett på omtrent 46,5 millioner NOK (maksimal AUP, inkludert.. mva.) det første året etter innføring. Årlige budsjettvirkninger antas å være vesentlig lavere i påfølgende år som følge av at aktuelle pasienter som er klare til å ta i bruk behandlingen umiddelbart etter innføring da er ferdige med behandlingen, og kun nye pasienter i femte eller senere behandlingslinje med trippelrefraktær sykdom vil motta belantamabmafodotin. Estimerte budsjettvirkninger for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett det femte året etter innføring antas å være omtrent 18 millioner NOK (maksimal AUP, inkludert mva.). Legemiddelverket vil understreke budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Pågående studier av belantamabmafodotin

Belantamabmafodotin er innvilget en betinget MT, som forplikter MT-innehaver GSK til å både levere ytterligere data fra studien DREAMM-2, samt data fra den pågående studien DREAMM-3. Sistnevnte er en randomisert fase III-studie hvor behandling med belantamabmafodotin sammenlignes direkte mot pomalidomid i kombinasjon med deksametasjon hos voksne pasienter med relapsert/refraktært multippelt myelom i tredje behandlingslinje eller senere. Resultater fra denne studien er forventet innen juli 2024, og relativ effektdata fra denne studien vil trolig kunne danne grunnlag for å beregne kostnadseffektivitet i tredje eller senere behandlingslinje for pasienter med refraktær sykdom.

Statens legemiddelverk, 20-12-2021

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Morten Søndena
Saksutreder

APPENDIKS 1 – PÅGÅENDE KLINISKE STUDIER AV BELANTAMAB-MAFODOTIN

Pågående kliniske studier av belantamabmafodotin som monoterapi:

Study name and NCT (clinicaltrials.gov)	Objective of the study (patient pop. etc.)	Intervention	Comparator	Outcomes	Start date	Expected end date
DREAMM-3 NCT04162210	A phase III study for 3L+ RRMM defined as being previously treated with at least 2 prior therapies including both lenalidomide and a PI, and who progressed on or within 60 days of last therapy	Belantamab mafodotin monotherapy	Pomalidomide Dexamethasone	<u>Primary:</u> PFS <u>Key secondary:</u> OS <u>Secondary:</u> ORR, CBR, DoR, TTR, TTP, HRQoL, Safety	April 2020	Estimated Primary completion date: Q4 2021 Estimated study completion date: Q4 2024
DREAMM 12 (NCT04398745)	A phase I study to evaluate the pharmacokinetics (PK) and safety of belantamab mafodotin monotherapy in participants with RRMM who have normal and varying degrees of impaired renal function (DREAMM 12)	Belantamab mafodotin monotherapy	N/A	Outcomes related to pharmacokinetics (PK), safety, and tolerability	Oct 2020	Mar 2025
DREAMM 13 (NCT04398680)	A phase I study to evaluate the pharmacokinetics (PK) and safety of belantamab mafodotin monotherapy in participants with RRMM who have normal and varying degrees of impaired hepatic function (DREAMM 13)	Belantamab mafodotin monotherapy	N/A	Outcomes related to pharmacokinetics (PK), safety, and tolerability	Nov 2020	May 2024

Pågående kliniske studier av belantamabmafodotin som kombinasjonsbehandling:

Study name and NCT (clinicaltrials.gov)	Phase	Population	Intervention	Start date	Primary completion date
DREAMM-4 (NCT03848845)	I/II	RRMM	Study evaluating safety, tolerability and clinical activity of belantamab mafodotin in combination with pembrolizumab in subjects with RRMM	Mar 2019	Jul 2023
DREAMM-5 (NCT04126200)	I/II	RRMM	Master protocol to study belantamab mafodotin (GSK2857916) as monotherapy and in combination with anti-cancer treatments in participants with RRMM	Oct 2019	Feb 2025
DREAMM-6 (NCT03544281)	I/II	>1 prior therapy in MM	To evaluate safety, tolerability, and clinical activity of the ADC, belantamab mafodotin administered in combination with len plus dex (Arm A), or in combination with bor + dex (Arm B) in RRMM	Sep 2018	Apr 2022
DREAMM-7 (NCT04246047)	III	RRMM	To evaluate safety and efficacy of belantamab mafodotin in combination with bortezomib/dexamethasone vs daratumumab in combination with bortezomib/dexamethasone in RRMM pts	May 2020	Jun 2023
DREAMM-8 (NCT04484623)	III	RRMM	To evaluate the efficacy and safety of belantamab mafodotin in combination with pomalidomide and dexamethasone (B-Pd) vs Pvd in participants with RRMM	Oct 2020	Apr 2022
DREAMM-9 (NCT04091126)	I	NDMM	A phase 1, randomized, dose and schedule evaluation study to investigate the safety, PK, PD and clinical activity of belantamab mafodotin administered in combination with standard of care in participants with NDMM	Dec 2019	Dec 2021

REFERANSER

1. European Medicines Agency. European Public Assessment Report - Blenrep 2020 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/blenrep-epar-public-assessment-report_en-0.pdf.
2. European Medicines Agency. Preparatomtale - Blenrep 2020 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/blenrep-epar-product-information_no.pdf.
3. Norsk Helseinformatikk. Myelomatose 2021 [Available from: <https://nhi.no/sykdommer/blod/beinmargssykdommer/myelomatose/?page=1>.
4. Helsenorge. Benmargskreft (myelomatose) 2021 [Available from: <https://www.helsenorge.no/sykdom/kreft/benmargskreft-myelomatose/>.
5. Kreftregisteret. Cancer in Norway, 2020 2021 [Available from: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2020/cin-2020.pdf>.
6. Kreftregisteret. Resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for lymfoide maligniteter - Lymfom, lymfoide leukemier og myelomatose 2021 [Available from: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/publisert-2021/arsrapport-nasjonalt-kvalitetsregister-for-lymfoide-maligniteter-2020.pdf>.
7. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten. ID2014_040: Behandling av tilbakevendende eller refraktær myelomatose (multippel myeloma). Kombinasjon med bortezomib og deksametason. 2018 [Available from: [https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Panobinostat%20\(Farydak\)%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Panobinostat%20(Farydak)%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf).
8. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer. 2020 [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer-handlingsprogram/Maligne%20blodsykdommer%20%E2%80%93%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lgning.pdf> /attachment/inline/0ec076b8-71ba-450e-83f3-76919e5ab024:3ed1339749fb85b1c91677079605e70baadab6f1/Maligne%20blodsykdommer%20%E2%80%93%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lgning.pdf.
9. Kreftlex. Behandling ved benmargskreft (Myelomatose) 2020 [Available from: <https://kreftlex.no/Myelomatose/ProsedyreFolder/BEHANDLING/New-ksProcedureChapter>.
10. European Medicines Agency. Preparatomtale - Farydak 2015 [
11. Lonial S, Lee HC, Badros A, Trudel S, Nooka AK, Chari A, et al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(2):207-21.
12. Lonial S, Lee HC, Badros A, Trudel S, Nooka AK, Chari A, et al. Longer term outcomes with single-agent belantamab mafodotin in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: 13-month follow-up from the pivotal DREAMM-2 study. *Cancer.* 2021;127(22):4198-212.
13. Trudel S, Lendvai N, Popat R, Voorhees PM, Reeves B, Libby EN, et al. Targeting B-cell maturation antigen with GSK2857916 antibody-drug conjugate in relapsed or refractory multiple

myeloma (BMA117159): a dose escalation and expansion phase 1 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(12):1641-53.

14. Trudel S, Lendvai N, Popat R, Voorhees PM, Reeves B, Libby EN, et al. Antibody-drug conjugate, GSK2857916, in relapsed/refractory multiple myeloma: an update on safety and efficacy from dose expansion phase I study. *Blood Cancer J.* 2019;9(4):37.

15. Sykehusinnkjøp dl. LIS Anbefalinger for onkologiske og kolonistimulerende legemidler 2021 [Available from: <https://sykehusinnkjop.no/seksjon/avtaler-legemidler/Documents/Onkologi/Onkologiske-og-kolonistimulerende-legemidler.pdf>].

16. Statens legemiddelverk. Enhetskostnadsdatabasen 2021 [Available from: <https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Dokumentasjon%20til%20metodevurdering/Enhetskostnader%20V1.1.xlsx>].

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT

Innledningsvis synes vi dette er en grundig og ryddig rapport, og har satt pris på konstruktiv dialog med SLV i saken. Vi mener rapporten har fått med seg de mest sentrale poengene knyttet sykdomsområde, pasientpopulasjon og behandling; SLV oppsummerer med at pasientpopulasjonen i dag har lite tilgjengelig effektiv behandling og svært dårlig prognose, med en estimert median OS på rundt 3–5 måneder. De viser også til kommentar fra kliniker om at det de skisserer som det mest aktuelle sammenligningsalternativet «forventes sjelden å gi god respons og administreres kun til de pasientene som forventes å tåle bivirkningene». I oppsummering av studiene vises det til at median overlevelse for pasientene som ble behandlet med Blenrep i DREAMM-2-studien var 13,7 måneder. Dette er også bakgrunnen for at EMA innvilget conditional approval basert på fase II-data: “the medicine addresses an unmet medical need and the benefit of immediate availability outweighs the risk from less comprehensive data than normally required.”

GSK mener imidlertid at sammenligningsalternativene lagt til grunn i rapporten ikke reflekterer klinisk praksis:

1: *Ingen aktiv behandling er ikke relevant sammenligningsalternativ:*

SLV antar på bakgrunn av innspill fra en kliniker at 50 % av pasientene som er aktuelle for Blenrep i dag ikke får behandling. En andel av femtelinje, trippelrefraktære pasienter forventes å ikke tåle behandling («Frailty-gruppen»), og vil dermed ikke få behandling i dag. Disse pasientene vil imidlertid heller ikke være aktuelle for behandling med Blenrep. *Ingen aktiv behandling er derfor ikke relevant sammenligningsalternativ.*

I vår innsendelse, la vi til grunn at alle pasienter som vurderes aktuelle for Blenrep, får aktiv behandling i dag. Dette var basert innspill fra kliniker.

Vi estimerte at 70 pasienter tilfredsstillte de formelle kravene iht til Blenreps indikasjon. Basert på innspill fra kliniker la vi til grunn at 40 % av disse 70 likevel ikke er aktuelle for Blenrep fordi de forventes å ikke tåle behandlingen («Frailty-gruppen»). Det stemmer noenlunde overens med SLVs anslag (50 %), og de er altså allerede ekskludert fra beregningene, da disse pasientene heller ikke vil bli behandlet med Blenrep. Av de gjenværende pasientene som «tilfredsstillte» indikasjonsordlyden, faller noen ut pga. pågående kliniske studier og «compassionate use programs». Dermed gjenstår ca. 25 nye pasienter årlig som aktuelle for Blenrep.

Vi har fått klar tilbakemelding om at alle de 25 pasientene som er aktuelle for behandling med Blenrep i dag vil få annen aktiv behandling. Dette til forskjell fra pasientene i «frailty-gruppen» som verken vil få behandling med Blenrep eller annet i dag. Basert på våre kliniske innspill, mener vi SLV inkluderer «frailty-gruppen» to ganger.

Vi oppfordrer derfor SLV til å oppdatere budsjettanalysen til kun å inkludere aktiv behandling i komparatorarmen (og om nødvendig konsultere klinikere igjen for å få klarlagt dette).

2: Behandlingsalternativer i klinisk praksis:

SLVs rapport: «Klinikerne mener imidlertid at GSK sin antatte fordeling mellom ulike behandlingsregimer i fravær av tilgang på behandling med belantamabmafodotin virker lite plausibel.»

GSK vil gjøre oppmerksom på at legemidlene listet opp i tabell 9 ble utarbeidet i samråd med kliniker. Vi er åpne for, slik som SLV også er tydelige på, at det er betydelig variasjon i klinisk praksis for denne pasientpopulasjonen og usikkerhet knyttet til sammenligningsalternativer. Det er bra at denne variasjonen kommer frem, og det reflekterer også det manglende behandlingstilbudet til denne gruppen pasienter i dag. Vi aksepterer bruken av tabell 10, justert for at «ingen behandling» tas ut, men ønsker også å kommentere at teksten over kan bidra til å underkommunisere at legemidlene listet opp i tabell 9 faktisk også gjenspeiler klinisk praksis.