

Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2019_079: Daratumumab (Darzalex) i kombinasjon med lenalidomid og deksametason til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt
Vurdering av innsendt dokumentasjon

22.02.2023

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 Darzalex (daratumumab). Legemiddelverket har oppsummert effekt og sikkerhet i henhold til bestilling (ID2019_079, Daratumumab, lenalidomid og deksametason i kombinasjonsbehandling av nydiagnostisert myelomatose hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt), og godkjent preparatomtale.

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder (26.08.2019):

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for daratumumab (Darzalex) i kombinasjon med lenalidomid og deksametason til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Janssen-Cilag. Firmaet har sendt inn en kostnads-effektivitetsanalyse hvor daratumumab i kombinasjon med lenalidomid og deksametason (DRd) sammenlignes med kombinasjonsbehandling med lenalidomid og deksametason (Rd) basert på MMY3008 (MAIA)-studien.

Bakgrunn

Denne metodevurderingen omhandler Darzalex i kombinasjon med lenalidomid og deksametason (DRd) til behandling av nydiagnostisert myelomatose hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt. Den generelle kliniske effekten av Darzalex ved behandling av nydiagnostisert myelomatose hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt, er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 200 pasienter er aktuelle for behandling med Darzalex for nydiagnostisert myelomatose hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt, hvert år i Norge.

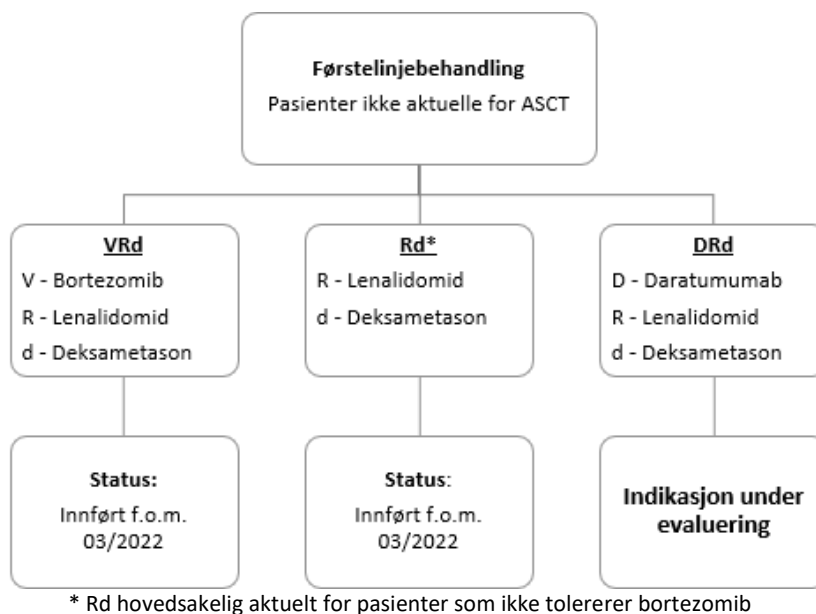
Metodevurderingen gjøres forenklet basert på følgende forhold:

Janssen-Cilag har levert en kostnadseffektivitetsanalyse, basert på effektstudien MMY3008 (MAIA), hvor kombinasjonsbehandling med daratumumab (D), lenalidomid (R) og deksametason (d) (DRd) sammenlignes mot kombinasjonsbehandling med lenalidomid (R) og deksametason (d) (Rd).

Kombinasjonsbehandling med bortezomib (V), lenalidomid (R) og deksametason (d) (VRd) ble besluttet innført av Beslutningsforum 13.12.2021 og gjeldende fra 01.03.2022. Medisinske fageksperter har gitt innspill på at kombinasjonen VRd i dag er standardbehandling i første linje for pasienter som ikke er aktuelle for autolog stamcellebehandling, mens kombinasjonen Rd benyttes primært i behandling av pasienter som ikke tolererer bortezomib (V). Legemiddelverket vurderer dermed at kombinasjonen lenalidomid (R) og deksametason (d) (Rd) ikke er relevant komparator i en kostnadseffektivitetsanalyse.

Ettersom komparator for analysen til Janssen-Cilag ikke er den behandlingen som primært vil erstattes ved en innføring av DRd, har ikke Legemiddelverket vurdert kostnadseffektivitet for DRd sammenliknet med Rd. En kort oppsummering av resultater fra firmaets helseøkonomiske analyse er likevel inkludert under kapittel 3 da resultatene kan gi noe bakgrunnsinformasjon om potensiell helsegevinst av og ressursbruk ved det nye kombinasjonsregimet DRd.

Dagens førstelinjebehandling for pasienter med nydiagnostisert myelomatose hvor autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) ikke er aktuelt, samt metoden under evaluering, beskrives i figuren under.



Janssen-Cilag hevder at man ikke kan etablere relativ effekt mellom kombinasjonene VRd og DRd ved indirekte sammenligning grunnet for store forskjeller i studiepopulasjonene for de studiene (MAIA og SWOG S0777) som inngår i sammenlikningsgrunnlaget. En firmasponset publikasjon beskriver imidlertid en nettverksmetaanalyse (NMA) hvor de sammenlignet hasardratioer for totaloverlevelse (OS) og progresjonsfri overlevelse (PFS) basert på MAIA-studien og en subgruppe av SWOG S0777-studien (≥ 65 år). Effektestimatene er svært usikre grunnet betydelige forskjeller i studiedesign og studiepopulasjonene inkludert i analysen. Effektestimater for både OS og PFS fra nettverksmetaanalysen viser at DRd har numerisk bedre effekt, men med svært overlappende kredibilitetsintervall.

Legemiddelverket vurderer at en indirekte sammenligning av daratumumab i kombinasjon med lenalidomid og deksametason (DRd) mot relevant komparator bortezomib (V), lenalidomid (R) og deksametason (d) (VRd) vil være for usikker til å estimere en robust inkrementell kostnadseffektivitetsratio.

Om sykdom/tilstand

Myelomatose er en form for blodkreft som skyldes ondartet vekst av plasmaceller i benmargen. Plasmacellene fortrenger andre celler og hindrer produksjon av antistoffer og blodceller. Sykdommen rammer hovedsakelig eldre mennesker og i noe større grad menn.

Pasientgrunnlag

I perioden 2017-2021 ble det årlig diagnostisert mellom 496 og 562 nye tilfeller av myelomatose per år. Av disse var mellom 54% og 70% over 70 år (kreftregisterets statistikkbank), og om lag ¼ var over 80 år.

Medisinske fagekspertar estimerer at om lag halvparten av alle nydiagnostiserte myelomatosepasienter ikke er aktuelle for behandling med høydose kjemoterapi og autolog stamcelletransplantasjon.

Behandling av nydiagnostisert myelomatose hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt i norsk klinisk praksis

Nydiagnostiserte pasienter med myelomatose hvor autolog stamcellebehandling ikke er aktuelt, behandles etter norske retningslinjer (Helsedirektoratet, 2021). For pasienter over 70 år anbefales VRd som førstevalg, mens DRd anses som den beste behandling, men er ikke anbefalt så lenge den ikke er besluttet innført. Per i dag er VRd og Rd besluttet innført av Beslutningsforum i behandling av den aktuelle populasjonen. Ifølge kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med er kombinasjonen VRd foretrukket behandling. Kombinasjonen Rd brukes primært i behandling av skrøpelige eller eldre pasienter, eller pasienter som har polynevropati da dette er en kjent bivirkning ved behandling med bortezomib. Anslagsvis 60-70% av den aktuelle pasientpopulasjonen vil starte behandling med VRd.

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering, og ikke utført beregninger av alvorlighetsgrad.

Effektdokumentasjon

I den innsendte dokumentasjonen er relativ effekt basert på den åpne fase III RCT studien MMY3008 (MAIA) som sammenliknet DRd mot Rd. Studiens primære endepunkt var progresjonsfri overlevelse (PFS), definert som tid fra randomisering til enten sykdomsprogresjon eller død. Sentrale sekundære endepunkt var totaloverlevelse (OS), definert som tid fra randomisering til død, samt responsrater og pasientrapporterte utfall. Studien viste en hasardratio (HR) på 0,55 (95 % CI, 0,45 – 0,67) for PFS og en HR på 0,68 (95 % CI, 0,53 – 0,86) for OS ved en median oppfølgingstid på 64 måneder.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk daratumumab ved behandling av nydiagnostisert myelomatose hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt vil være om lag [redacted], gitt dagens avtalepriser (LIS-AUP inklusive mva.). Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverkets vurdering

Effekten av DRd sammenliknet mot Rd er dokumentert og gav signifikant bedre totaloverlevelse og progresjonsfri overlevelse hos pasienter med nydiagnostisert myelomatose hvor stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt. Medisinske fagekspertar vurderer at DRd er et bedre behandlingsalternativ enn VRd både mht. effekt og bivirkninger, og i samsvar med dette er DRd omtalt som den beste behandlingen i nasjonale behandlingsretningslinjer. Legemiddelverket vurderer at VRd er behandlingen som primært vil fortrenkes om DRd innføres i førstelinjebehandling.

Det finnes ikke direkte sammenliknende studier mellom DRd og VRd og relativ effekt må etableres gjennom indirekte sammenlikninger. Vesentlige ulikheter i studiedesign gjør det vanskelig å etablere et relativt effektestimert for DRd mot VRd som er tilstrekkelig robust til å kunne benyttes i en kostnad-per-QALY-analyse.

Innholdsfortegnelse

FORORD	2
OPPSUMMERING	3
INNHOLDSFORTEGNELSE	6
LOGG	8
ORDLISTE	10
1 BAKGRUNN	11
1.1 Problemstilling	11
1.2 Myelomatose	12
1.2.1 Pasientgrunnlag.....	12
1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap	12
1.4 Behandling av nydiagnostisert myelomatose, hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt	13
1.4.1 Daratumumab i kombinasjon med lenalidomid og deksametason.....	13
1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis.....	14
1.4.3 Plassering av daratumumab i behandlingstilbudet	14
1.4.4 Komparator	15
1.4.5 Kombinasjonsbehandling med bortezomib, lenalidomid og deksametason	15
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	17
2.1 Primærstudien	17
2.1.1 Pasientkarakteristika	19
2.1.2 Studieresultater.....	20
2.2 Legemiddelverkets oppsummering og vurdering av PICO	23
2.2.1 Studiedesign	23
2.2.2 Populasjon	23
2.2.3 Intervensjon.....	24
2.2.4 Komparator	24
2.2.5 Relativ effekt	24
3 ØKONOMISK ANALYSE	27
4 BUDSJETTKONSEKVENSER	29

5	OPPSUMMERING OG DISKUSJON	34
	REFERANSER	35
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT	37

Logg

Bestilling:	ID2019_079: Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for daratumumab (Darzalex) i kombinasjon med lenalidomid og deksametason til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt.
Bestillingsordlyd:	Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for daratumumab (Darzalex) i kombinasjon med lenalidomid og deksametason til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt.
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Janssen-Cilag
Preparat:	Darzalex
Virkestoff:	Daratumumab
Indikasjon:	Daratumumab i kombinasjon med lenalidomid og deksametason til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose, hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt.
ATC-nr:	L01FC01

Prosess

Tidspunkt for MT for legemiddelet/indikasjonutvidelsen	20.05.2016 / 19.11.2019
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	21.06.2019
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	16.03.2022
Medisinske fagekspert kontaktet for første gang	30.09.2022
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	20.09.2022

Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	
Rapport ferdigstilt:	22.02.2023
Saksbehandlingstid:	343 dager, hvorav 169 dager i kø i påvente av tildeling til saksutredere. Rapporten var til ekstern kvalitetssikring hos firma i 14 dager. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos Legemiddelverket på 160 dager.
Saksutredere:	Håvard Haugnes Randi Krontveit
Medisinske fagekspert:	Øyvind Hjertner Fredrik Schjesvold
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	Uønskede hendelser
APT	Absolutt prognosetap
ASCT	Autolog stamcelletransplantasjon
AUP	Apotekenes utsalgspris
CADTH	Canada's Drug and Health Technology Agency
CR	Komplett respons
DoR	Responsvarighet
DRd (D-Rd, Dara-Rd)	Daratumumab (Darzalex), Revlimid (lenalidomid), deksametason
DVMP (D-VMP, Dara-VMP)	Daratumumab (Darzalex), Velcade (bortezomib), Melfalan, Predison
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EHA-ESMO	European Hematology Association - European Society for Medical Oncology
EORTC QLQ	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
EQ-5D-5L	EuroQoL-5 Dimensions-5 Levels
HMAS	Høydosebehandling med autolog stamcellestøtte
HR	Hazard ratio
ICER (IKER)	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
IMWG-FI	International Myeloma Working Group Frailty Index
ISS	International Staging System
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
MGUS	Monoklonal gammopati av usikker betydning
MM	Multipel myelomatose
MRD	Minimal restsykdom
NMA	Nettverksmetaanalyse
ORR	Generell responsrate
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PFS2	Progresjonsfri overlevelse på etterfølgende behandling
pCODR	Pan-Canadian Oncology Drug Review
QALYs	Kvalitetsjustert leveår
Rd	Revlimid (lenalidomid), deksametason
SmPC	Preparatomtale, Summary of product characteristics
TTP	Tid til progresjon
VAS	Visual Analogue Scale
VGPR	Veldig god partiell respons
VRd	Velcade (bortezomib), Revlimid (lenalidomid), deksametason

1 Bakgrunn

1.1 Problemstilling

Forenklet metodevurdering av legemiddelet Darzalex (daratumumab) i kombinasjon med lenalidomid og deksametason. Legemiddelverket har gjort en vurdering av og oppsummert effekt, sikkerhet og ressursbruk ved bruk av daratumumab i henhold til bestilling ID2019_079 Daratumumab, lenalidomid og deksametason i kombinasjonsbehandling av nydiagnostisert myelomatose hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt, og godkjent preparatomtale.

Beslutning i Bestillerforum RHF (26.08.2019):

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for daratumumab (Darzalex) i kombinasjon med lenalidomid og deksametason til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Janssen-Cilag. Firma har sendt i en kostnads-effektivitetsanalyse basert på MMY3008-studien (MAIA-studien), som er en åpen fase 3 studie som sammenligner effekten av daratumumab i kombinasjon med lenalidomid og deksametason (DRd) med lenalidomid i kombinasjon med deksametason (Rd) til behandling av pasienter med nydiagnostisert myelomatose hvor stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt.

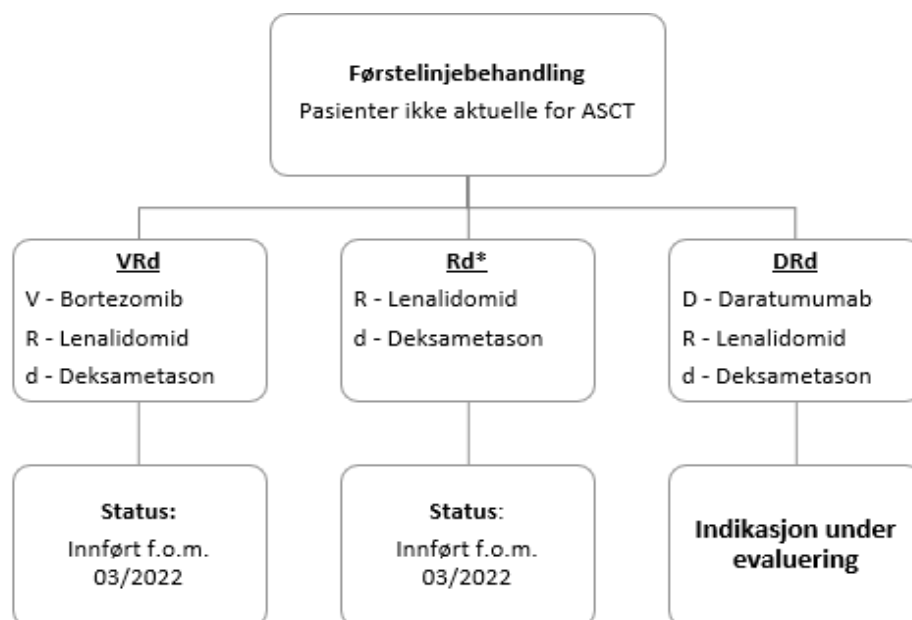
Daratumumab ble først innvilget markedsføringstillatelse i 2016 som monoterapi til behandling av voksne med residiverende og refraktær myelomatose, hvor tidligere behandling inkluderte en proteasomhemmer og et immunmodulerende middel, og som har hatt sykdomsprogresjon ved siste behandling.

Daratumumab er senere blitt godkjent for behandling i kombinasjon med flere andre legemidler innen myelomatose og lettkjede amyloidose. Indikasjon relevant for denne metodevurderingen ble godkjent i 2019 (1).

Legemiddelverket har gjort en forenklet metodevurdering for denne bestillingen da studien som viser effekt av DRd i den aktuelle populasjonen har en annen behandling i komparator-armen enn hva som brukes for hovedandelen av pasienter i norsk klinisk praksis, samt at en indirekte sammenligning mot relevant komparator (VRd) vil være for usikker til å estimere en robust inkrementell kostnadseffektivitetsratio. En kort oppsummering av resultater fra firmaets helseøkonomiske analyse hvor DRd er sammenliknet med Rd er likevel inkludert under kapittel 3 da resultatene kan gi noe bakgrunnsinformasjon om potensiell helsegevinst av og ressursbruk ved det nye kombinasjonsregimet.

Dagens innførte alternativer for førstelinjebehandling av nydiagnostisert myelomatose hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt, samt indikasjonen under evaluering, er beskrevet i Figur 1.

Figur 1. Innførte behandlingsalternativer og indikasjon under evaluering



* Rd hovedsakelig aktuelt for pasienter som ikke tolererer bortezomib

1.2 Myelomatose

Myelomatose (benmargskreft, multipelt myelom) er en blodkreftform som manifesterer seg med ukontrollert vekst av plasmaceller i benmargen. Ved myelomatose er en enkelt B-lymfocyt blitt omdannet til en kreftcelle som deler seg ukontrollert. Myelomcellene fortrenger de normale cellene i benmargen og fører til reduksjon av mengden normale blodceller og immunoglobuliner. Myelomcellene sprer seg vanligvis utover i benmargen i knoklene og danner mange små svulster (multiple myelomer) (2).

1.2.1 Pasientgrunnlag

Ifølge data fra Kreftregisterets statistikkbank var det i perioden 2017 - 2021 mellom 495 og 562 (gjennomsnitt 520) nye tilfeller av myelomatose per år. Av disse pasientene var i snitt 59% (307 pasienter) i alderskategorien ≥ 70 , dvs. pasienter som normalt sett ikke er aktuelle for høydose kjemoterapi og autolog stamcelletransplantasjon (HMAS). I snitt var 23% (121 pasienter) av pasientene i alderskategorien ≥ 80 år. Pasienter over 80 år er i noe mindre grad aktuelle for trippeltbehandling. Forekomsten av myelomatose er økende.

Basert på innspill fra medisinske fageskperter, estimerer vi at om lag 200 pasienter med nydiagnostisert myelomatose ikke er aktuelle for stamcelletransplantasjon og vil være aktuelle for behandling med DRd hvert år i Norge.

1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap

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 beregninger av

alvorlighetsgrad. Det er heller ikke beregnet alvorlighetsgrad for denne pasientpopulasjonen tidligere. Janssen-Cilag har beregnet et absolutt prognosetap på 6,2 kvalitetsjusterte leveår, men ved bruk av en suboptimal behandling (Rd) i forhold til norsk klinisk praksis.

1.4 Behandling av nydiagnostisert myelomatose, hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt

1.4.1 Daratumumab i kombinasjon med lenalidomid og deksametason

Indikasjon

Daratumumab har flere indikasjoner innen myelomatose. Relevant for denne metodevurderingen er: Daratumumab i kombinasjon med lenalidomid og deksametason eller med bortezomib, melfalan og prednison til behandling av voksne med nydiagnostisert myelomatose, hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt.

Kombinasjonen med bortezomib, melfalan og prednison behandles separat, se bestilling ID2018_007.

Virkningsmekanisme

Daratumumab er humant monoklonalt antistoff som bindes til CD38-proteinet som uttrykkes i høyt nivå på overflaten av myelomatose tumorceller. Daratumumab hemmer vekst av tumorceller som uttrykker CD38 og induserer kreftcelledød via flere virkningsmekanismer (1).

Dosering

Følgende dosering beskrives i Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer (3). Dette er i henhold til preparatomtale (SmPC, 4.2).

D-Rd

Daratumumab 1800 mg sc ukentlig 2 første sykluser.
Daratumumab hver 2. uke i syklus 3–6. Deretter 1 gang per syklus
Lenalidomid 25 mg dag 1–21
Dexametason 40 mg po dag 1,8,15,22
Gjentas hver 4. uke til progresjon

Bivirkninger

De vanligste bivirkningene i MAIA-studien (4, 5) var nøytropeni, pneumoni, anemi og lymfopeni. Det ble rapportert om høyere forekomst av infeksjoner grad 3 eller høyere ved bruk av daratumumab. Alvorlige bivirkninger forekom hos 70 % av pasienter i komparator-armen og 77 % i intervensjonsarmen av studien. De hyppigste bivirkningene uavhengig av grad (≥ 20 % av pasientene), var infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR), fatigue, kvalme, diaré, forstoppelse, feber, dyspné, hoste, nøytropeni, trombocytopeni, anemi, perifert ødem, asteni, perifer sensorisk nevropati og øvre luftveisinfeksjon.

For ytterligere informasjon, se preparatomtalen til daratumumab (SmPC, 4.8).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Nasjonale Retningslinjer

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer ble publisert 2021 (3). I handlingsprogrammet er behandlingsvalg i førstelinje hovedsakelig basert på pasientens alder.

Pasienter <70 år

Førstegangsbehandling for pasienter <70 år tilbys høydose kjemoterapi med autolog stamcellestøtte (HMAS) med mindre det foreligger kontraindikasjoner for dette. Veldig spreke pasienter med høy motivasjon >70 år kan også vurderes for dette.

Pasienter > ca. 70 år

DRd er den beste behandlingen i denne situasjonen, foran VRd og DVMP. DRd og DVMP er under vurdering av beslutningsforum. VRd anses som førstevalget inntil disse vurderingene foreligger. (...) Hvis DRd godkjennes av beslutningsforum, vil dette være den beste behandling.

Internasjonale retningslinjer

I henhold til *EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*, publisert mars 2021, er DRd eller DVMP foretrukket behandlingsvalg for pasienter som ikke er aktuelle for autolog stamcelletransplantasjon (ASCT). VRd anbefales dersom nevnte alternativer ikke er tilgjengelig (6). Frekvens og/eller dosering av deksametason, lenalidomid og bortezomib anbefales i henhold til pasientens skjørhetsgrad (International Myeloma Working Group Frailty Index; IMWG-FI). Ingen justeringer anbefales for daratumumab avhengig av IMWG-FI score.

Medisinsk fagekspert har gitt innspill på at hverken nasjonale eller internasjonale retningslinjer forventes å forandre seg nevneverdig i de nærmeste årene.

Pågående anbud

Metodevurderingen inkluderer flere legemidler som inkluderes i pågående anbud. Bortezomib og lenalidomid er inkludert i egne anbud - LIS 2119 (01.04.2021 - 30.09.2023) og LIS 2234b (01.04.2022 - 30.09.2023) - hvor Bortezomib Mylan og Lenalidomid Mylan er førstevalg i sine respektive anbud. Daratumumab inngår i åpen anbudskonkurranse om levering av legemidler til behandling av kreftsykdommer, og sammenlignes med isatuximab der disse brukes i kombinasjon med samme legemidler i samme behandlingslinje (7). Per nå er det bare daratumumab (Darzalex) som er innført i spesialisthelsetjenesten.

1.4.3 Plassering av daratumumab i behandlingstilbudet

Medisinske fagekspert Legemiddelverket har konsultert med anslår at DRd vil erstatte VRd som første behandlingsvalg dersom kombinasjonsbehandlingen DRd innføres. Bruk av kombinasjonen Rd vil trolig fortsette for skjøre pasienter som ikke tolererer triplettbehandling. Lenalidomid og bortezomib har gått av patent og generiske alternativ er anbudsvinnere for begge preparater.

1.4.4 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er kombinasjonsbehandling med bortezomib, lenalidomid og deksametason (VRd).

1.4.5 Kombinasjonsbehandling med bortezomib, lenalidomid og deksametason

Indikasjon

Lenalidomid som kombinasjonsbehandling med deksametason, eller bortezomib og deksametason, eller melfalan og prednison, til behandling av voksne med tidligere ubehandlet myelomatose, hvor transplantasjon ikke er aktuelt.

Virkningsmekanisme

Lenalidomid er et immunmodulerende medikament som øker sensitiviteten til myelomceller for apoptose og modulerer beinmargens mikromiljø ved å hemme sekresjonen av myelomastimulerende vekstfaktorer som IL-6, TNF og VEGF (8, 9).

Bortezomib er en selektiv proteasomhemmer. En hemming av 26S-proteasomet forhindrer proteolyse og påvirker derved flere kaskader av intracellulære signaleffekter, som til slutt resulterer i kreftcelledød (10).

Deksametason er et kortikosteroid. Gitt i høye doser induserer det apoptose av myelomatoseceller.

Dosering

Dosering av VRd slik beskrevet i de nasjonale retningslinjene avviker fra preparatomtale. I henhold til preparatomtale skal 25 mg lenalidomid administreres én gang daglig på dag 1-14 i løpet av en 21-dagers (3 ukers) syklus. Bortezomib skal administreres ved subkutan injeksjon (1,3 mg/m² kroppsoverflate) to ganger i uken på dag 1, 4, 8 og 11 av hver 21-dagers syklus. Behandling med bortezomib gjentas i opptil åtte sykluser. Behandling med lenalidomid fortsetter med 25 mg oralt én gang daglig på dag 1-21 av gjentatte 28-dagers sykluser i kombinasjon med deksametason frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. I de nasjonale retningslinjene går behandlingssyklus over 28-dager (4-uker), som vil si at 25 mg lenalidomid administreres én gang daglig på dag 1-21 i løpet av en 28-dagers syklus og bortezomib administreres én gang i uken på dag 1, 8 og 15. Den totale bruken av lenalidomid er høyere enn beskrevet i preparatomtalen, mens bruken av bortezomib er betydelig lavere. Dette skyldes at bortezomib er et relativt dårlig tolerert legemiddel. Basert på innspill fra medisinske fageksperter er det trolig noe variasjon i dosering og frekvensen av behandling avhengig av behandlende lege og pasient. Doseredusering er vanlig grunnet bivirkninger. Lenalidomid reduseres til 15-10 mg/dag, bortezomib til 1.0 mg/m² for skjøre pasienter. Deksametason dosereduseres også hyppig grunnet bivirkninger.

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdom

VRD

Bortezomib 1,3 mg/m² sc dag 1,8,15.

Lenalidomid 25 mg dag 1–21 fulgt av 7 dagers pause.

Dexamethason 40 mg po dag 1,8,15,22

Gjentas hver 28. dag, 8 ganger, deretter kontinuerlige sykluser med Rd.

Bivirkninger

I SWOG S0777-studien (11) var de alvorlige bivirkningene som ble observert hyppigere ($\geq 5\%$) med lenalidomid i kombinasjon med intravenøs bortezomib og deksametason enn med lenalidomid i kombinasjon med deksametason: hypotensjon (6,5 %), lungeinfeksjon (5,7 %), dehydrering (5,0 %)

De vanligst rapporterte bivirkningene ved behandling med bortezomib er kvalme, diaré, forstoppelse, oppkast, fatigue (utmattelse), pyreksi, trombocytopeni, anemi, nøyttropeni, perifer nevropati (inkludert sensorisk), hodepine, parestesi, redusert appetitt, dyspné, utslett, herpes zoster og myalgi. Behandling med bortezomib er svært ofte forbundet med perifer nevropati, som leder til dosejustering, midlertidig behandlingsstopp eller seponering avhengig av alvorlighetsgrad (SmPC Velvade, kapittel 4.2).

Bivirkninger ved behandling med deksametason avhenger av dose, doseringsintervall, behandlingsvarighet og individuell følsomhet (12).

For mer informasjon, se preparatomtalen til Revlimid (9), Velcade (10) og Neofordex (12) .

2 Dokumentasjon for å vise relativ effekt

Dokumentasjonen som er lagt til grunn for relativ effekt i innsendelsen er den pivotale studien MMY3008 (MAIA) som også ligger til grunn for markedsføringstillatelsen (4, 5). Janssen-Cilag har ikke sendt inn et systematisk litteratursøk for å dokumentere den relative effekten av kombinasjonsbehandlingen mellom DRd og andre behandlinger. Janssen-Cilag henviser i stedet til en publisert nettverksmetaanalyse, se kapittel 2.2.5.

2.1 Primærstudien

MAIA-studien er en åpen, randomisert, fase III-studie med aktiv kontroll, som sammenlignet behandling med daratumumab i kombinasjon med lenalidomid og lavdose deksametason (D-Rd) med behandling med lenalidomid og lavdose deksametason (Rd) hos pasienter med nydiagnostisert myelomatose som ikke var aktuelle for autolog stamcelletransplantasjon.

Tabellen under gir en oversikt over MAIA-studien (4, 5).

Tabell 1 Oversikt over den pivotale studien MMY3008 (MAIA)

Studie	MAIA (MMY3008) NCT02252172
Design	åpen, randomisert, fase III-studie med aktiv kontroll N=737
Populasjon	Pasienter med nydiagnostisert myelomatose som ikke er aktuelle for autolog stamcelletransplantasjon
Intervensjon	n=368 Behandling til progresjon eller uakseptabel toksisitet med <ul style="list-style-type: none"> - Daratumumab (D) 16 mg/kg intravenøst ukentlig i 8 uker deretter hver annen uke i 16 uker, deretter hver 4 uke frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet - Lenalidomid (R) 25 mg peroralt i 21 dager per 28 dagers syklus - Deksametason (d) 40 mg peroralt eller intravenøst en gang per uke
Komparator	n=369 Behandling til progresjon eller uakseptabel toksisitet med <ul style="list-style-type: none"> - Lenalidomid (R) 25 mg peroralt i 21 dager per 28 dagers syklus - Deksametason (d) 40 mg peroralt eller intravenøst en gang per uke
Primære utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse (PFS): tid fra randomisering til progresjon, død, etterfølgende behandling, tilbaketrukket samtykke eller datakutt
Sekundære utfallsmål	<ul style="list-style-type: none"> - Komplett respons (CR), andel pasienter - Veldig god partiell respons (VGPR), andel pasienter - Minimal restsykdom (MRD), andel pasienter - Generell respons rate (ORR), andel pasienter - Totaloverlevelse (OS) - Tid til sykdomsprogresjon (TTP)

	<ul style="list-style-type: none"> - Tid til respons - Responsvarighet (DoR) - Tid til etterfølgende myelomatosebehandling - Progresjonsfri overlevelse på etterfølgende behandling (PFS2) - European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ)-C30 Global Health Status Score, endring fra grunnlinje - EuroQol-5 Dimensions-5 Levels (EQ-5D-5L) Visual Analogue Scale (VAS), endring fra grunnlinje - Uønskede hendelser (AE)
Oppfølgingstid	Median oppfølgingstid for siste presenterte resultater var 64 måneder

Sentrale inklusjons- og eksklusjonskriterier oppsummeres i Tabell 2.

Tabell 2 Inklusjons- og eksklusjonskriterier i MAIA-studien (13)

Sentrale inklusjonskriterier
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alder ≥ 18 år ▪ Dokumentert myelomatose ▪ Nydiagnostiserte og ikke-aktuelle kandidater for autolog stamcelletransplantasjon grunnet: <ul style="list-style-type: none"> ○ Alder ≥ 65 år ○ Underliggende sykdom som fører til sannsynlig utvikling av uakseptable bivirkninger som følge av høydose kjemoterapi og stamcelletransplantasjon. ▪ Pasienter med ECOG Performance Status score på 0-2
Sentrale eksklusjonskriterier
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Primær amyloidose, MGUS, ulmende MM eller Waldenstrøms makroglobulinemi ▪ Tidligere eller pågående systemisk terapi eller ASCT for MM ▪ Plasmacelleleukemi eller POEMS-syndrom ▪ Malignitet innen 5 år før innrulling og randomisering

2.1.1 Pasientkarakteristika

Randomiseringen i MAIA-studien var stratifisert på ISS sykdomsstadium (I vs. II vs. III), region (Nord-Amerika vs. andre regioner) og alder (<75 år vs. ≥75 år), men det var ingen blinding av behandlingsregime. Tabell 3 viser grunnlinje pasientkarakteristika per studiearm.

Tabell 3 Grunnlinje pasientkarakteristika i MAIA-studien (4)

	Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone group (n=368)	Lenalidomide and dexamethasone group (n=369)
Median age, years	73 (70-78)	74 (70-78)
Age category, years		
<65	4 (1 %)	4 (1 %)
65-<70	74 (20 %)	73 (20 %)
70-<75	130 (35 %)	131 (36 %)
≥ 75	160 (43 %)	161 (44 %)
Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status		
0	127 (35 %)	123 (33 %)
1	178 (48 %)	187 (51 %)
2†	63 (17 %)	59 (16 %)
International Staging System disease stage		
I	98 (27 %)	103 (28 %)
II	163 (44 %)	156 (42 %)
III	107 (29 %)	110 (30 %)
Type of measurable disease		
IgG	225 (61 %)	231 (63 %)
IgA	65 (18 %)	66 (18 %)
Other §	9 (2 %)	10 (3 %)
Detected in urine only	40 (11 %)	34 (9 %)
Detected as serum free light-chain only	29 (8 %)	28 (8 %)
Cytogenetic profile ¶		
Standard risk	271/319 (85 %)	279/323 (86 %)
High risk	48/319 (15 %)	44/323 (14 %)
Median time since initial diagnosis of multiple myeloma, months	0.95 (0.53-1.46)	0.89 (0.59-1.45)

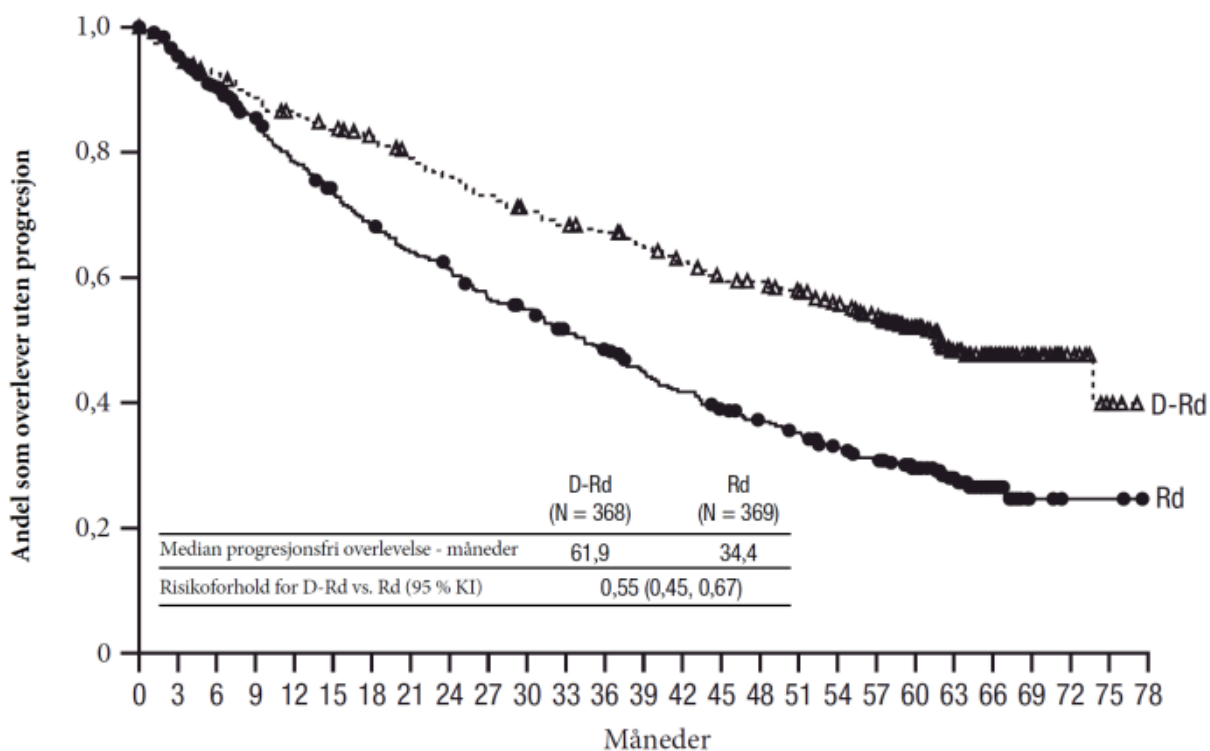
Source: Facon et al., 2021. Data are median (IQR), n (%), or n/N (%). The intention-to-treat population included all patients who underwent random assignment. Post hoc analyses showed no significant differences between the two groups in the characteristics evaluated at baseline. †Two patients had a score of greater than 2. § Includes IgD, IgE, IgM, and biclonal gammopathies. ¶ Patients who had a high-risk cytogenetic profile had at least one high-risk abnormality (deletion 17p, translocation [14;16], or translocation [4;14]).

2.1.2 Studieresultater

Progresjonsfri overlevelse (PFS)

Etter en median oppfølging på 64 måneder ble det vist en bedring i PFS for pasienter i DRd-armen sammenlignet med Rd-armen. Median PFS var 61,9 måneder i DRd-armen og 34,4 måneder i Rd-armen (HR = 0,55; 95 % KI: 0,45-0,67) (14). Figuren under viser Kaplan-Meier kurvene for PFS fra siste datakutt.

Figur 2 Kaplan-Meier kurve for PFS i studie MMY3008



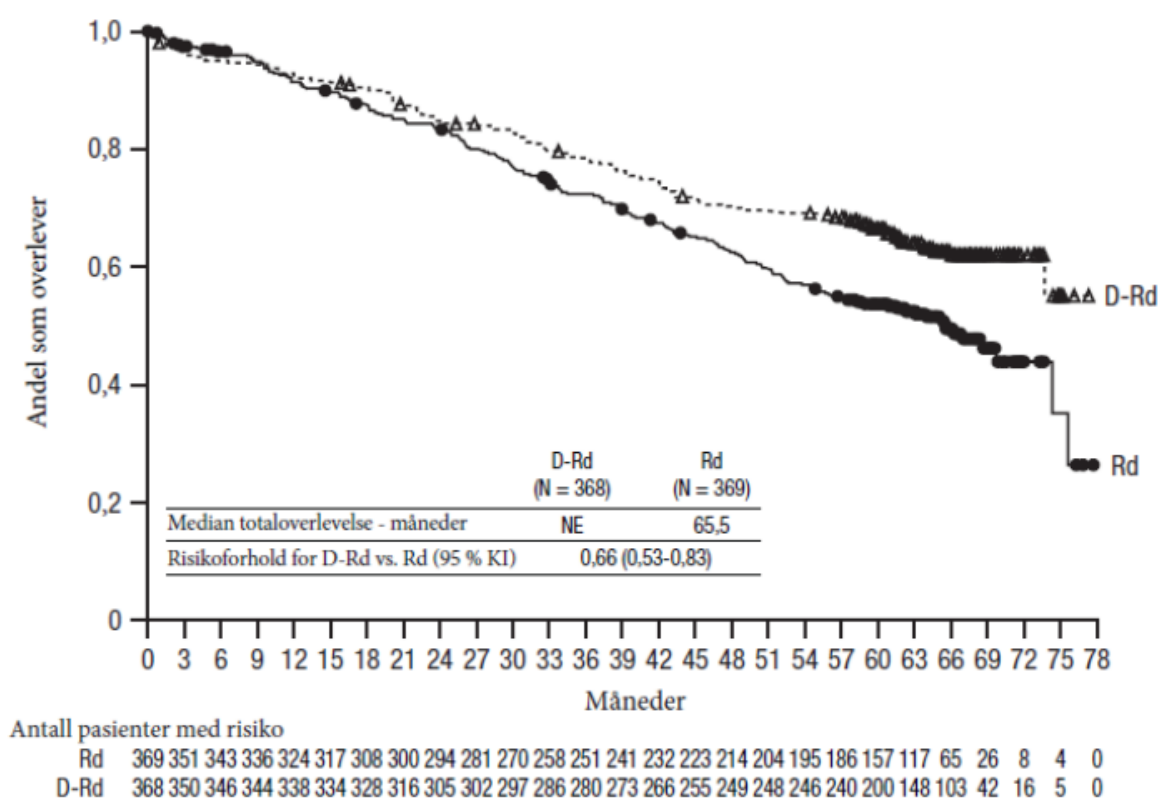
Antall pasienter med risiko

Rd	369	333	307	280	255	237	220	205	196	179	172	156	147	134	124	114	106	99	88	81	64	47	20	4	2	2	0
D-Rd	368	347	335	320	309	300	290	276	266	256	246	237	232	223	211	200	197	188	177	165	132	88	65	28	11	3	0

Totaloverlevelse (OS)

Etter en median oppfølging på 64 måneder ble det vist en bedring i OS for pasienter i DRd-armen sammenlignet med Rd-armen. Median OS ble ikke nådd i DRd-armen og var 65,5 måneder i Rd-armen (HR = 0,66; 95 % KI: 0,53-0,83) (14). Figuren under viser Kaplan-Meier kurvene for OS fra de sist rapporterte resultatene.

Figur 3. Kaplan-Meier kurve for OS i studie MMY3008

Total responsrate (ORR)

Ved datakutt 24 september 2018 var total responsrate (delvis respons eller bedre) i DRd-armen 92,9% mot 81,3% i Rd-armen. Odds ratio (OR) var på 3,05 (1,89-4,94). Raten er tilsvarende ved senere oppfølgingstidspunkt.

Bivirkninger

Bivirkninger observert i MAIA-studien er oppsummert i tabellen under.

Tabell 4 Oversikt over registrerte bivirkninger i MMY3008 (MAIA)

	Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone group (n=364)				Lenalidomide and dexamethasone group (n=365)			
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Haematological treatment-emergent adverse events								
Anaemia	93 (26%)	60 (16%)	1 (<1%)	0	71 (19%)	79 (22%)	0	0
Thrombocytopenia	47 (13%)	23 (6%)	9 (2%)	0	43 (12%)	23 (6%)	11 (3%)	0
Leukopenia	31 (9%)	37 (10%)	5 (1%)	0	18 (5%)	20 (5%)	3 (1%)	0
Neutropenia	26 (7%)	136 (37%)	61 (17%)	0	30 (8%)	97 (27%)	38 (10%)	0
Lymphopenia	12 (3%)	41 (11%)	19 (5%)	0	7 (2%)	35 (10%)	6 (2%)	0
Non-haematological treatment-emergent adverse events								
Diarrhoea	207 (57%)	32 (9%)	0	0	165 (45%)	22 (6%)	0	0
Constipation	151 (41%)	5 (1%)	1 (<1%)	0	135 (37%)	2 (1%)	0	0
Peripheral oedema	146 (40%)	8 (2%)	1 (<1%)	0	112 (31%)	3 (1%)	0	0
Back pain	135 (37%)	13 (4%)	1 (<1%)	0	95 (26%)	13 (4%)	1 (<1%)	0
Fatigue	130 (36%)	32 (9%)	0	0	97 (27%)	17 (5%)	0	0
Nausea	125 (34%)	7 (2%)	0	0	86 (24%)	2 (1%)	0	0
Cough	120 (33%)	2 (1%)	0	0	64 (18%)	0	0	0
Asthenia	115 (32%)	18 (5%)	1 (<1%)	0	83 (23%)	16 (4%)	1 (<1%)	0
Bronchitis	112 (31%)	12 (3%)	0	0	79 (22%)	6 (2%)	0	0
Insomnia	111 (30%)	11 (3%)	0	0	102 (28%)	14 (4%)	0	0
Muscle spasms	108 (30%)	2 (1%)	0	0	80 (22%)	4 (1%)	0	0
Dyspnoea	105 (29%)	11 (3%)	1 (<1%)	0	59 (16%)	4 (1%)	0	0
Weight decreased	101 (28%)	10 (3%)	0	0	58 (16%)	11 (3%)	0	0
Peripheral sensory neuropathy	101 (28%)	9 (2%)	0	0	64 (18%)	1 (<1%)	0	0
Arthralgia	94 (26%)	11 (3%)	0	0	71 (19%)	8 (2%)	0	0
Nasopharyngitis	92 (25%)	0	0	0	66 (18%)	0	0	0
Decreased appetite	90 (25%)	3 (1%)	0	0	63 (17%)	2 (1%)	1 (<1%)	0
Upper respiratory tract infection	89 (24%)	6 (2%)	0	0	50 (14%)	4 (1%)	0	0
Pyrexia	86 (24%)	10 (3%)	0	0	58 (16%)	9 (2%)	0	0
Headache	75 (21%)	2 (1%)	0	0	43 (12%)	0	0	0
Pain in extremity	74 (20%)	6 (2%)	0	0	57 (16%)	1 (<1%)	0	0
Dizziness	74 (20%)	4 (1%)	0	0	64 (18%)	2 (1%)	0	0
Vomiting	71 (20%)	4 (1%)	0	0	48 (13%)	2 (1%)	0	0
Cataract	50 (14%)	40 (11%)	0	0	43 (12%)	39 (11%)	0	0
Hypokalaemia	49 (13%)	41 (11%)	5 (1%)	0	34 (9%)	28 (8%)	8 (2%)	0
Pneumonia	40 (11%)	62 (17%)	5 (1%)	3 (1%)	27 (7%)	31 (8%)	5 (1%)	3 (1%)
Hypertension	30 (8%)	29 (8%)	2 (1%)	0	14 (4%)	16 (4%)	0	0
Hyperglycaemia	25 (7%)	24 (7%)	4 (1%)	0	14 (4%)	12 (3%)	2 (1%)	0
Pulmonary embolism	0	23 (6%)	3 (1%)	0	0	16 (4%)	3 (1%)	1 (<1%)
Second primary malignancy*	74 (20%)	46 (13%)

Data are n (%). Grade 1-2 treatment-emergent adverse events that occurred in 20% or more of patients and grade 3, 4, and 5 treatment-emergent adverse events that occurred in more than 5% of patients in either treatment group are shown. Appendix pp 14-26 shows grade 1-2 treatment-emergent adverse events that occurred in 10% or more of patients in either treatment group and all grade 3, 4, and 5 treatment-emergent adverse events. *Second primary malignancies were prespecified in the statistical analysis plan as adverse events of clinical interest.

Table 3: Most common treatment-emergent adverse events in the safety population

Effekten av DRd sammenlignet med Rd i behandling av myelomatose er tidligere vurdert under prosedyren for markedsføringstillatelse og utredes derfor ikke ytterligere her. Mer informasjon finnes på EMAs hjemmesider (15).

2.2 Legemiddelverkets oppsummering og vurdering av PICO

2.2.1 Studiedesign

MAIA-studien var en åpen studie, noe som kan gi risiko for skjevhet ved vurdering av endepunkter som går på respons på behandling, progresjon av tumor og livskvalitet. Imidlertid ble PFS og respons vurdert basert på en validert databasert algoritme som kombinerer laboratorieresultater med bildediagnostikk og genererer utfallet basert på IMWG kriterier (16, 17) som gjør risiko for skjevhet mindre. Studien var stratifisert på bl.a. alder og stadium. Studien er godt designet, med relevante inklusjons og eksklusjonskriterier og er gjennomført på en god måte.

Pasientene som ble inkludert i MAIA-studien hadde en median alder på 73 år og pasientkarakteristika vurderes generelt å være overførbare til pasienter som er aktuelle for behandling med DRd i klinisk praksis i Norge.

Kontrollarmen i studien gjenspeiler imidlertid ikke den mest relevante behandlingen i norsk klinisk praksis, som i dag er VRd. Sett i forhold til norsk klinisk praksis er sammenlikningen av DRd vs. Rd mindre relevant da majoriteten av de nydiagnostiserte pasientene ville fått VRd. De pasientene som ville mottatt Rd i norsk klinisk praksis har også annerledes pasientkarakteristika (se under 2.2.2), og slik sett er sammenlikningen mot Rd heller ikke overførbart til norsk klinisk praksis.

Legemiddelverket vurderer derfor at effektforskjellene som er dokumentert i MAIA-studien har begrenset overførbart til norsk klinisk praksis.

2.2.2 Populasjon

De to behandlingsarmene i MAIA-studien var balanserte med hensyn på pasientkarakteristika. Randomiseringen var stratifisert på alder over og under 75 år, med median alder 73 år. I forhold til norsk klinisk praksis vurderer Legemiddelverket at denne alderen er relevant da medisinske fageksperter og handlingsprogrammet bekrefter at alder over 70 år som regel vurderes som et kriterium for ikke å være aktuell for autolog stamcelletransplanstasjon. De fleste pasientene var i ECOG status 0 og 1, jevnt fordelt mht. ISS sykdomsstadium (I, II, III) og majoriteten (ca. 85%) var i standard cytogenetisk risikogruppe. Legemiddelverket vurderer at pasientpopulasjonen reflekterer de pasientene som vil kunne få DRd og VRd i norsk klinisk praksis.

Medisinske fageksperter Legemiddelverket har fått innspill fra og handlingsprogrammet beskriver at en mindre andel (ca. 1/3) nydiagnostiserte pasienter over 70 år imidlertid er for skjøre til å motta tripplettbehandling med VRd eller DRd. Disse pasientene vil få behandling med Rd i norsk klinisk praksis. Alder, funksjonsstatus og komorbiditet er viktige aspekter ved valg av behandling av myelomatose (Nasjonalt handlingsprogram), og her mener vi pasienter fra studien skiller seg betydelig fra pasienter i norsk klinisk praksis. Pasienter i Rd-armen i MAIA-studien var pasienter som i utgangspunktet var aktuelle for tripplettbehandling, mens pasienter som får behandling med kun Rd i norsk praksis ikke er egnet for det. Populasjonen i Rd-armen i MAIA-studien er dermed ikke i samsvar med den aktuelle populasjonen som i dag behandles med Rd i norsk klinisk praksis.

2.2.3 Intervensjon

DRd ble i MAIA-studien administrert og dosert i henhold til forventet bruk i norsk klinisk praksis (3). Påfølgende behandling i studien vil mulig fravike norsk klinisk praksis grunnet status for innføring av de forskjellige alternativene.

2.2.4 Komparator

Norsk Klinisk praksis

Medisinske fageksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med bekrefter at DRd, hvis det blir innført, trolig vil erstatte bruken av VRd fullstendig og i liten grad erstatte Rd. VRd er foretrukket behandlingsalternativ for pasienter som tåler det og gis til estimert 60-70% av de aktuelle pasientene. Dette er også i tråd med Handlingsprogrammet (3).

Innsendt dokumentasjon

Janssen-Cilag har i sin innsendelse kun brukt Rd som komparator og argumenterer for at bruken av DRd delvis vil erstatte Rd. Pasientene inkludert i MAIA-studiens Rd-arm som brukes i den helseøkonomiske modellen skiller seg betydelig fra pasienter som behandles med Rd i norsk klinisk praksis.

Legemiddelverkets vurdering

I henhold til legemiddelverkets retningslinjer skal komparator være: *det eller de alternativene som mest sannsynlig vil bli helt eller delvis erstattet hvis det nye legemidlet tas i bruk*. Legemiddelverket mener basert på dette og innspillene fra kliniske eksperter at VRd er mest relevant komparator i den helseøkonomiske analysen.

2.2.5 Relativ effekt

Medisinske fageksperter Legemiddelverket har konsultert foretrekker DRd fremfor VRd grunnet flere faktorer. MAIA-studien er utført i en pasientpopulasjon som er mer relevant i henhold til klinisk praksis sammenlignet med SWOG-studien (se 2.2.6). MAIA-studien viste en overbevisende overlevelsesgevinst av DRd over Rd. Effekten av VRd over Rd er ikke tilstrekkelig demonstrert i en eldre populasjon. Bortezomib er et dårlig tolerert legemiddel, mens daratumumab er et godt tolerert legemiddel. Tidlig seponering av bortezomib grunnet bivirkninger, spesielt perifer nevropati, kan være årsak til at effektestimatet for VRd regimet i SWOG-studien er lavere hos pasienter over 65 år.

Legemiddelverkets er ikke kjent med direkte sammenlignende studier mellom DRd og VRd. Relativ effekt mellom DRd og VRd må dermed estimeres via indirekte sammenligninger. Janssen-Cilag referer i sin innsendelse til et systematisk litteratursøk og en nettverkmetaanalyse (NMA) av Facon et al. publisert mars 2022 (18). Publikasjonen inkluderer blant annet behandling med DRd og VRd i en Bayesiansk NMA med Rd som referansepunkt. Janssen-Cilag mener denne sammenligningen ikke er relevant i beslutningssammenheng grunnet både forskjeller i undersøkt populasjon og forskjeller mellom studie-intervensjon og intervensjon i norsk klinisk praksis. Janssen-Cilag har ikke sendt annen dokumentasjon som dokumenterer den relative effekten av DRd sammenlignet med VRd.

Pasienter i SWOG 0777-studien (11, 19, 20), som undersøkte effekt av VRd mot Rd, inkluderte pasienter uten umiddelbar intensjon om ASCT. Om lag halvparten av de inkluderte pasientene i SWOG-studien ble behandlet med ASCT under oppfølgingsperioden, og en tredjedel av populasjonen var ikke intendert for transplantasjon (vurdert som «transplant ineligibile» ved inklusjon). Studiepopulasjonen er betydelig yngre (median 63 år mot 73 år) i SWOG-studien (VRd) enn MAIA-studien (DRd). Den indirekte sammenligningen viser at DRd er numerisk bedre enn VRd for både OS og PFS, men det er betydelig overlapp mellom kredibilitetsintervall (se Tabell 5). I den indirekte sammenligningen brukes subgruppen med pasienter ≥ 65 år i SWOG-studien som nærmeste substitutt for pasienter som ikke var aktuelle for ASCT, men pasientkarakteristika for denne populasjonen er ikke tilgjengelig. Det er derfor ikke mulig å vurdere om det er klinisk relevante forskjeller i mulige effektmodifiserende og prognostiske faktorer.

Tabell 5. Resultater for PFS og OS fra NMA av Facon et al. 2022. Data fra subgruppen ≥ 65 år fra SWOG 0777 studien inngår.

A					Probability of treatment being better than Rd cont, %
Ref = Rd cont	PFS HR	CrI LL	CrI UL		
D-Rd	0.53	0.30	0.92		98.4
D-VMP	0.57	0.20	1.59		89.4
VRd	0.77	0.42	1.41		83.5

A					Probability of treatment being better than Rd cont, %
Ref = Rd cont	OS HR	CrI LL	CrI UL		
D-Rd	0.68	0.48	0.96		98.2
VRd	0.77	0.48	1.23		87.6
D-VMP	0.78	0.41	1.49		78.0

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket er enig i at sammenligningen av Facon et al. (2022) er svært usikker på grunn av forskjellene i studiedesign og inkludert populasjon i MAIA og SWOG 0777. Populasjonen inkludert i MAIA-studien representerer en pasientpopulasjon som i norsk klinisk praksis ikke ville vært aktuell for stamcelletransplantasjon, mens populasjonen i SWOG 0777 er vesentlig yngre og i utgangspunktet ikke uegnet for stamcelletransplantasjon. Den subgruppeanalysen som er basert på pasienter i SWOG 0777 som var 65 år eller eldre kan ikke vurderes fordi pasientkarakteristika ikke var tilgjengelig. Inklusjons- og eksklusjonskriteriene i SWOG 0777 er slik definert at populasjonen ikke kan vurderes sammenliknbar med MAIA-studiens populasjon (13, 21). Relative effektestimater basert på indirekte sammenlikning av disse populasjonene er dermed sannsynligvis forbundet med skjevhet av ukjent størrelse og retning. Legemiddelverket kan ikke rangere DRd og VRd med hensyn på relativ effekt basert på indirekte sammenlikning av effektestimater fra MAIA og subgruppen ≥ 65 år fra SWOG.

Det er usikkert hvorvidt effektestimatet for VRd i pasienter over 65 år er overførbart til norsk klinisk praksis, da bortezomib i SWOG-studien ble administrert ved intravenøs infusjon som er dårligere tolerert enn subkutan injeksjon som brukes i dag, behandlingsarmene i subgruppen ≥ 65 år er ikke nødvendigvis balanserte med tanke på effektmodifiserende faktorer, samt at dose og behandlingsintervaller av bortezomib justeres i norsk klinisk praksis som gjør at pasienter kan stå på behandling lenger.

3 Økonomisk analyse

Janssen-Cilag leverte en kostnad-per-QALY analyse med Rd som komparator og resultater for deres hovedscenario er vist i tabellen under.

Legemiddelverket oppsummerer kort noen av forutsetningene i analysen:

- Resultatene forutsetter at prisen på bortezomib og lenalidomid er 10 % av apotekenes maksimale utsalgspris, men forutsetter ingen rabatt på daratumumab.
- Det er lagt inn påfølgende behandlinger etter antagelse om hva som vil bli brukt i norsk klinisk praksis: I annen linje forutsetter modellen at 85 % (DRd) og 90 % (Rd) av pasienter forsetter behandling med annen linje, hvorav 80 % av pasienter i DRd-armen bytter til karfilzomib+d (Kd), mens i Rd-armen bytter 80 % av pasienter til et regime som inkluderer daratumumab. 80-85% av pasienter fortsetter til tredje linje, 75% fortsetter til fjerde linje og 67,5 % fortsetter til femte linje. Antagelser om påfølgende behandling endrer kun kostnader, ikke overlevelse eller nyttegevinst.
- Nyttevekter er evaluert med dansk tariff.
- For DRd-armen er framskrivningen av overlevelse høyere enn normalbefolkningen etter 20 år, noe som virker urimelig gitt at myelomatose er en kronisk kreftform. Modellen korrigerer for dette ved å legge normalbefolkningens overlevelse til grunn etter 20 år, men valg av framskrivning gir trolig en overestimert helsegevinst av DRd.

Per patient	Intervention	Comparator	Difference
Life years gained			
Total life years gained	7.73	4.84	2.89
QALYs			
Total QALYs	5.70	3.65	2.06
Costs			
Total costs	6 231 513	2 917 465	3 314 048
Incremental results			
	Intervention vs. Comparator		
ICER (per QALY)	1 610 341		
ICER (per life year gained)	1 145 075		
ICER (PSA, per QALY)	1 640 743		
Absolute shortfall (AS)	6.20		

Det er Legemiddelverkets mening at den inkrementelle helsegevinsten ved DRd hadde vært mindre, og det absolutte prognosetapet (AS) lavere, ved bruk av VRd som komparator. Behandlingsregime med VRd består av legemidler som er generiske og hvor prisen er lav. Gitt de samme forutsetningene som ligger til grunn i firmaets innsendte modell, vil IKER være høyere dersom man brukte VRd som komparator.

Legemiddelverket har ikke validert eller godtatt innsendt helseøkonomiske modell eller inputdata som er brukt i innsendt modell på bakgrunn av vurderingene i kapittel 2.2. Modellen og inputdata kan derfor ikke refereres til i fremtidige utredninger som valid frem til dette er gjort.

Legemiddelverket har identifisert en helseøkonomisk evaluering av DRd mot VRd utført av Medicinrådet i Danmark (22). Til forskjell fra Janssen-Cilag Norge, har Janssen-Cilag Danmark levert inn en refusjonssøknad hvor IKER (DRd vs VRd) er beregnet basert på hasardratioer fra den indirekte sammenligningen av Facon et al (18). Medicinrådet aksepterte imidlertid ikke påstanden om økt overlevelse og konkluderte med at DRd kun gav 0,07 ekstra kvalitetsjusterte leveår sammenlignet med VRd. Totale leveår ble beregnet til 5,97 år for begge alternativer.

Legemiddelverket har identifisert en helseøkonomisk evaluering av DRd mot Rd utført av pCODR for Canada's Drug and Health Technology Agency (CADTH) (23), hvor det beregnes en ekstra overlevelsesgevinst på 2,12 år og 1,62 ekstra kvalitetsjusterte leveår og dermed lavere helsegevinst enn i Janssen-Cilag Norge sin analyse. Ingen sammenligning ble gjort mellom DRd og VRd, da Janssen-Cilag Canada argumenterte for at det ikke er mulig å etablere relativ effekt.

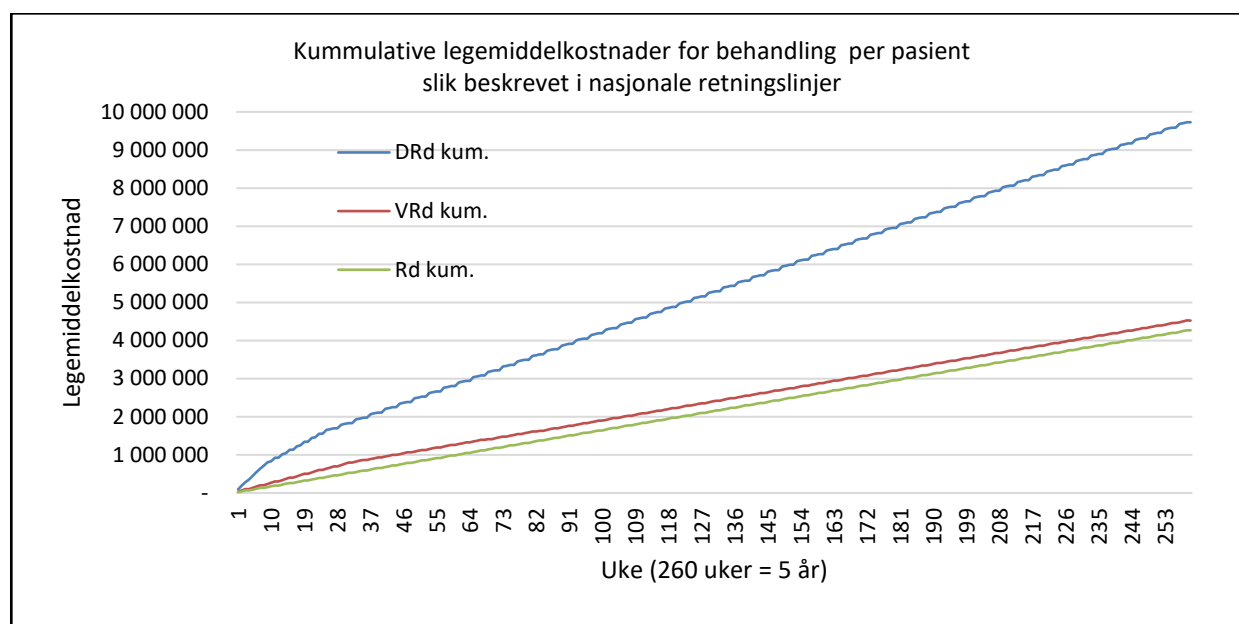
4 Budsjettkonsekvenser

Følgende legemiddelpriser ligger til grunn for beregningene under. Dette er apotekenes maksimale utsalgspris (AUP inkludert mva.) og reflekterer ikke de faktiske kostnadene for offentlige sykehus. Bortezomib og lenalidomid har gått av patent og er inkludert i konkurrerende tilbud hvor generisk alternativ er førstevalg. Sykehusinnkjøp har tidligere offentliggjort at rabatten gitt for lenalidomid overstiger 90% (24).

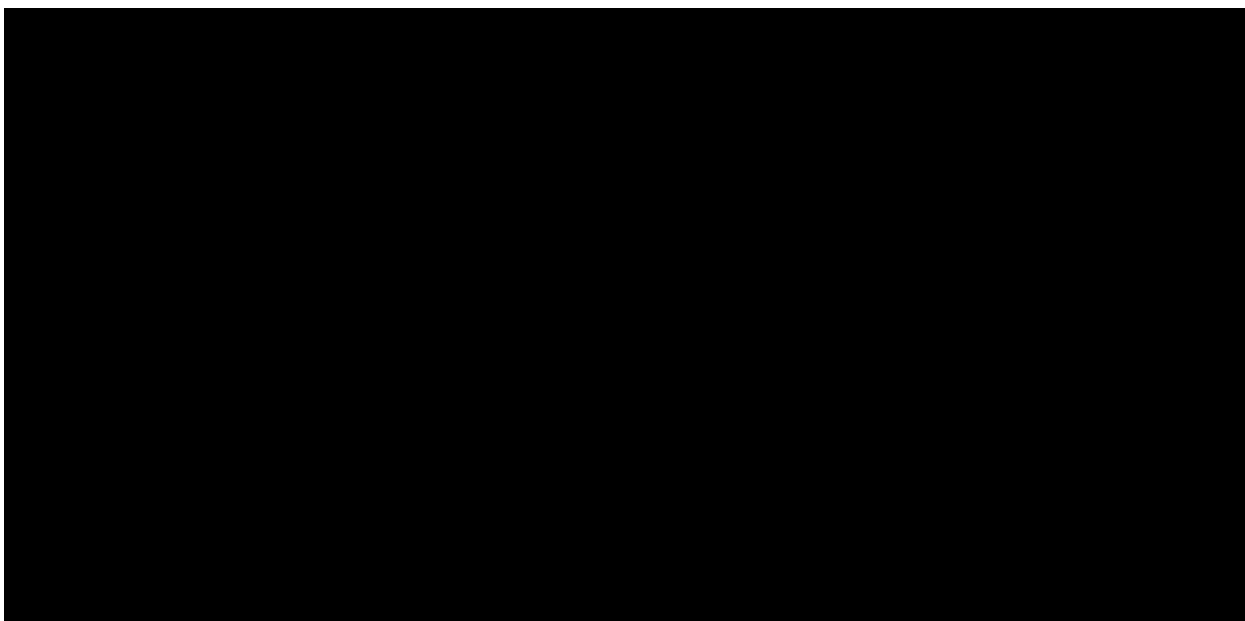
Produkt	Beskrivelse	AUP inkludert mva.
Darzalex inj. 1800mg	15 ml	72 770,60
Bortezomib inj. 3,5mg	1,3 mg/m ² (1.73m ²)	11 501,20
Lenalidomid 25mg	21 stk	65 382,00
Deksametason 4mg	100 stk	782,80

Gitt de maksimale AUP prisene vil behandling med DRd overstige 2,5 millioner kroner for ett år med behandling. Kostnadene (AUP inkludert mva.) for 5 år med behandling ligger litt i underkant av 10 millioner kroner. Vi har ikke tatt hensyn til dosejustering av lenalidomid, bortezomib og deksametason for skjøre pasienter i disse beregningene, som utgjør om lag 30% av populasjonen (6).

Figur 4. Legemiddelkostnader (maksimal AUP inkludert mva.) per pasient for 5 år med behandling i henhold til nasjonalt handlingsprogram (3)



Figur 5. Legemiddelkostnader (LIS-AUP inkludert mva.) per pasient for 5 år med behandling i henhold til nasjonalt handlingsprogram (3)



Pasientantall

Legemiddelverket har beregnet antallet pasienter aktuelle for behandling med DRd basert på innspill fra medisinske fageksperter. Legemiddelverket har beregnet sitt pasientanslag på følgende vis:

- Vi har kategorisert gjennomsnitt antall tilfeller MM i ti alderstrinn basert på tall fra Kreftregisterets statistikkbank i årene 2017-2021.
- Vi ba to medisinske fageksperter, oppnevnt av regionale helseforetak, på området om å fordele andeler pasienter aktuelle for førstelinjebehandling med ASCT, VRd, DRd eller Rd per alderskategori.

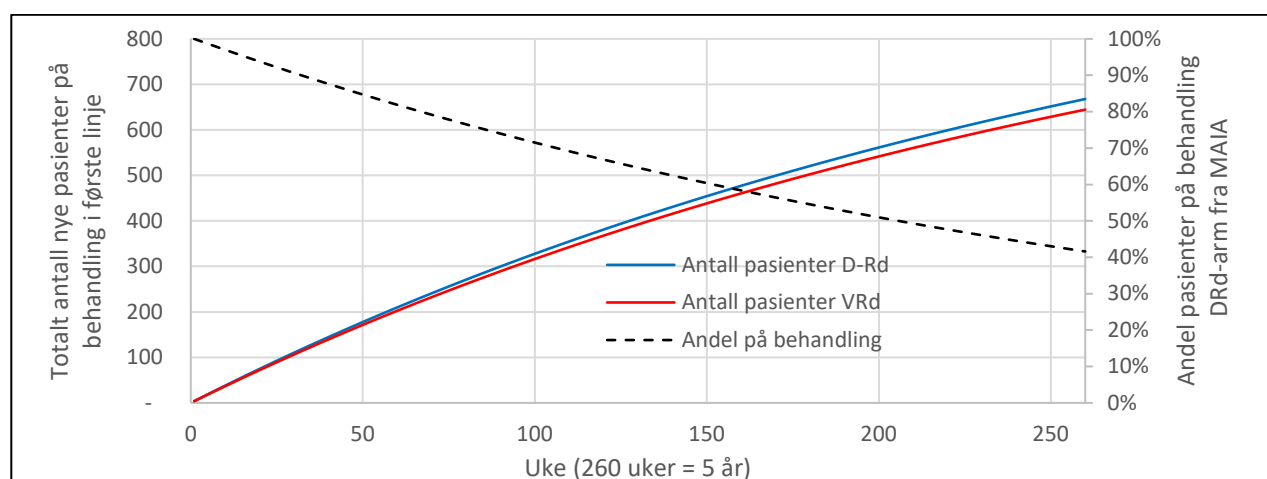
Medisinske fageksperter var i stor grad enige om pasientfordeling, så tall presenteres som gjennomsnitt. Fremgangsmåten gav følgende tall:

- Det er 520 nye tilfeller av MM i Norge hvert år.
- 40 % (206) pasienter behandles med ASCT. Det er få pasienter over 70 år, og svært få over 75 år.
- Gitt dagens situasjon blir 37 % (194) av pasientene behandlet med VRd, mens 21 % (107) behandles med Rd.
- Gitt at DRd innføres vil noe flere pasienter tilbys tripllettbehandling, siden DRd er bedre tolerert enn VRd. Medisinske fageksperter anslår at DRd vil fullstendig fortrenge bruken av VRd om innført. 39 % (201) av pasienter vil trolig behandles med DRd, men 19 % (99) behandles med Rd.
- Resterende pasienter gis annen behandling.

Vi brukte antall aktuelle pasienter per behandling estimert av medisinske fageksperter og fremskrev på en ukentlig basis. For DRd tilsvare det 3,9 nye tilfeller per uke og 3,7 pasienter per uke for VRd. Vi har gjort noen forenklinger for beregning av fremtidig pasientantall: Vi brukte Janssen-Cilag sin framskrivning for behandlingsvarighet for å beregne frafall fra behandling for begge armer. Behandlingsvarighet for VRd vil trolig være kortere enn DRd i første linje. Det er ikke tatt høyde for økning i antall pasienter grunnet aldrende populasjon og økende forekomst.

Om innført, anslår vi at om lag 1000 pasienter vil ha startet opp behandling med DRd i løpet av de første 5 årene, hvorav om lag 670 pasienter vil stå på aktiv behandling med DRd i utgangen av år 5. Dersom DRd ikke innføres vil majoriteten av disse pasientene behandles med VRd. Figur 6 under viser estimert antall pasienter hvor som vil behandles med DRd dersom innført, og estimert antall pasienter på VRd dersom DRd ikke innføres.

Figur 6. Antatt antall nye pasienter på behandling 5 år etter innføring av DRd



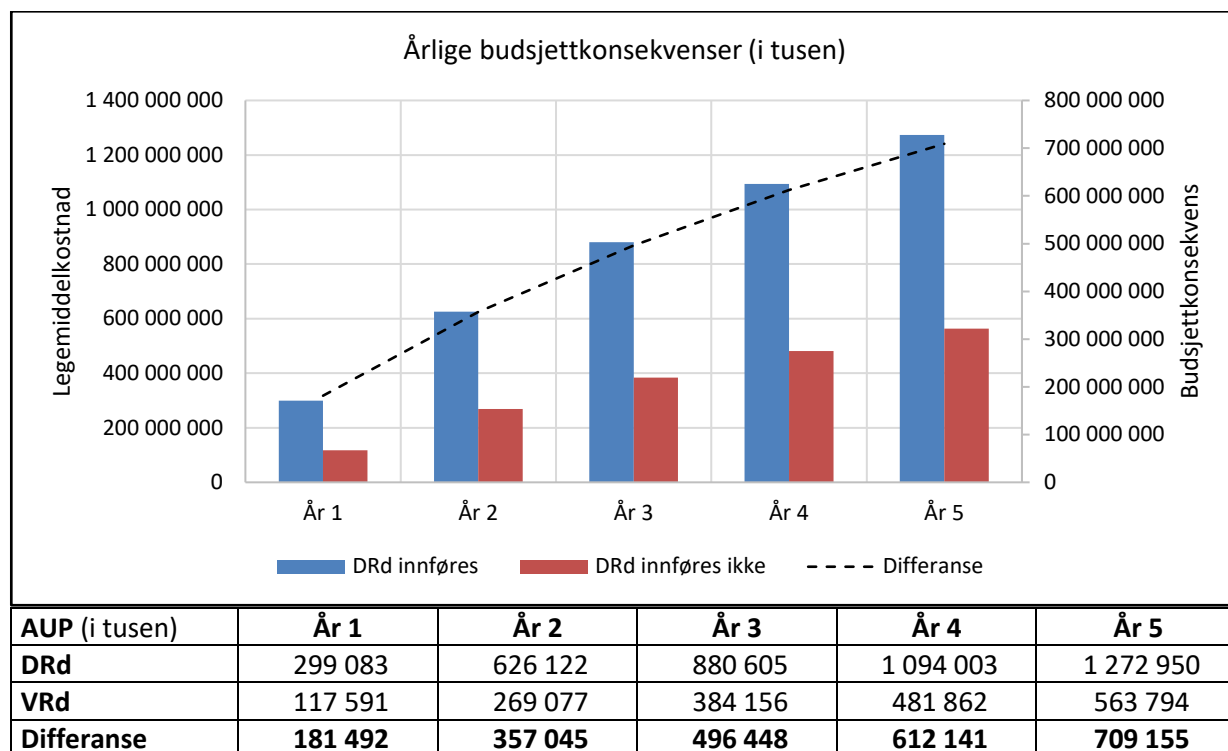
Årlige budsjettkonsekvenser

Gitt offentlige legemiddelpriser (maksimal AUP inkludert mva.) blir budsjettkonsekvensen beregnet til 709 millioner kroner det femte året etter innføring av DRd i førstelinje for pasienter som ikke er aktuelle for ASCT.

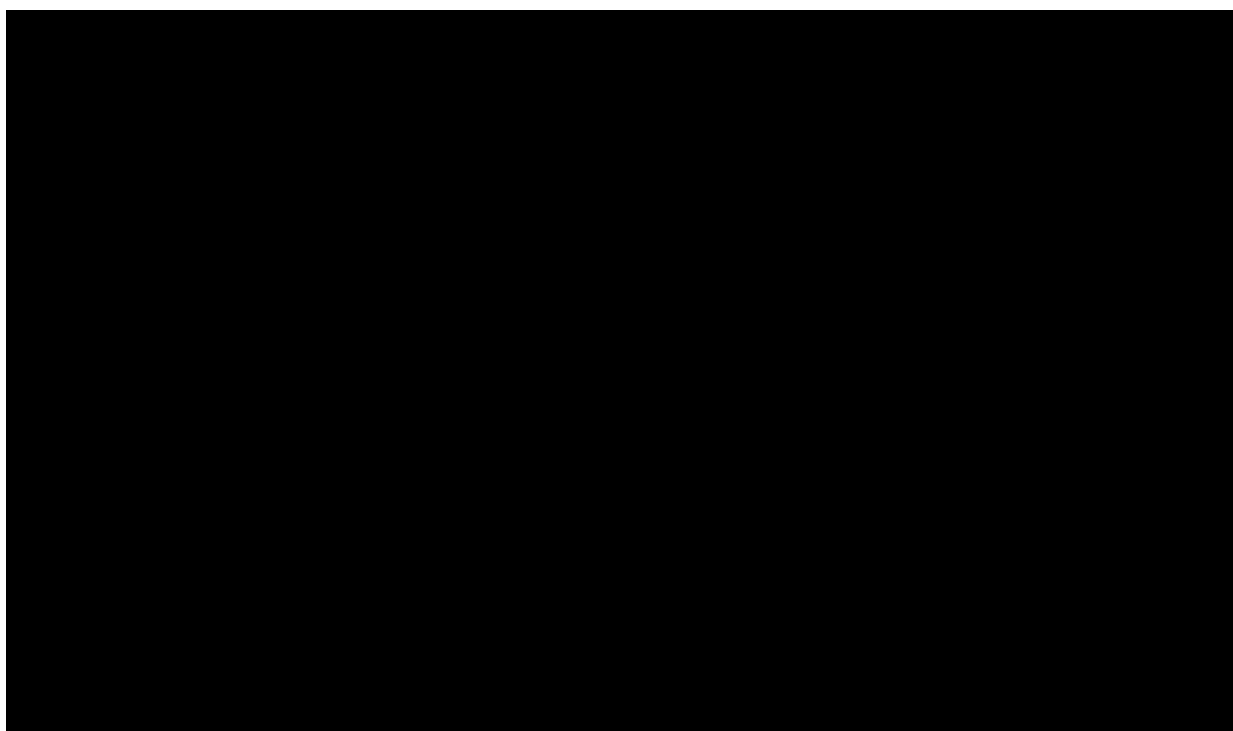
Gitt dagens rabatterte avtalepriser (LIS AUP inkludert mva.) blir de totale utgiftene betydelig redusert for både intervensjon og komparator. Budsjettkonsekvensen av innføring av DRd er beregnet til [REDACTED].

Beregningene er forenklete og tar kun høyde for legemiddelkostnader i første linje. Vi har ikke tatt høyde for doseredusering i disse beregningene. Følgende grafer viser kostnadene tilknyttet behandling med DRd og VRd, samt differansen ved innføring av DRd. Tall oppgis i tusen.

Figur 7. Budsjettkonsekvenser gitt offentlige priser (maksimal AUP inkludert mva.)



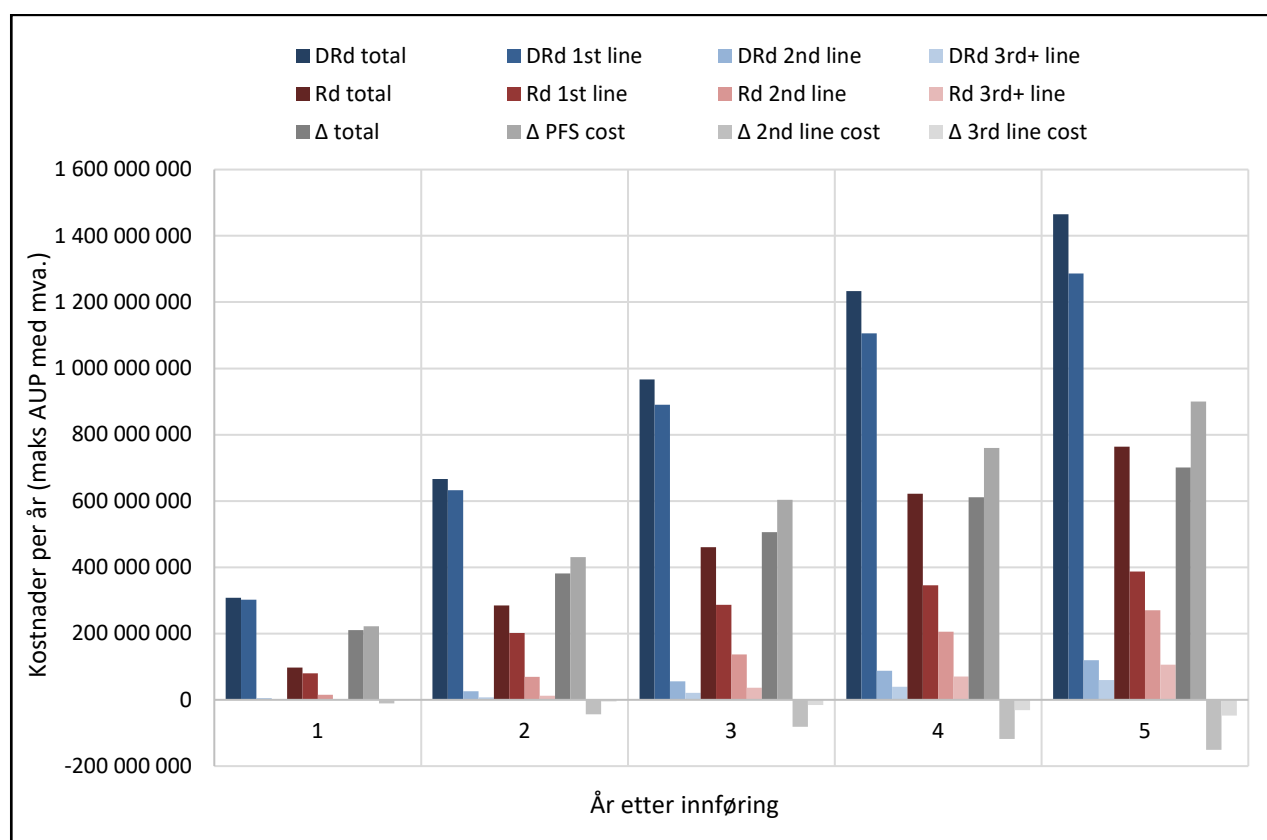
Figur 8. Budsjettkonsekvenser gitt rabatterte priser (LIS-AUP inkludert mva.)



Vi har ikke validert Janssen-Cilag sine kostnadseffektivtetsanalyser, men har brukt modellen for å undersøke om kostnadene relatert til senere behandlingslinjer vil ha stor effekt på budsjettkonsekvensene. Vi har kun endret diskonteringsraten til null og bruker maksimal AUP for alle inkluderte legemidler. Vi ser kun på kostnader tilknyttet legemidler og administrasjon. Vi antar her at 3,9 nye pasienter vil starte opp behandling hver uke for begge alternativene.

Totale kostnader i år fem er for pasienter som starter førstelinjebehandling med DRd blir ifølge Janssen-Cilags modellen 1 465 millioner, mens kostnadene for pasienter som starter førstelinjebehandling med Rd blir 763 millioner. Budsjettkonsekvensen i år fem, når man inkluderer påfølgende behandlingslinjer, er 701 millioner. Kostnadene for påfølgende behandlingslinjer er høyere for pasienter som starter med Rd enn for DRd, men de totale kostnadene er fortsatt betydelig høyere dersom man starter behandling med DRd. For pasienter som starter med Rd, vil 80% av pasienter i live behandles med et regime som inneholder daratumumab i andre linje, dvs. kostnader tilknyttet daratumumab i senere linjer er inkludert.

Figur 9. Budsjettkonsekvenser basert på Janssen-Cilags helseøkonomiske modell (DRd mot Rd)



«DRd 2nd line» referer til kostnader tilknyttet andrelinjebehandling for pasienter som begynner med DRd i førstelinje, osv.

5 Oppsummering og diskusjon

DRd viste i MAIA-studien en klinisk relevant progresjonsfri overlevelsesgevinst sammenlignet med Rd, hvor median progresjonsfri overlevelse i DRd-armen var 61,9 måneder mot 34,4 i Rd-armen. Median totaloverlevelse ble ikke nådd i DRd-armen og var 65,5 måneder i Rd-armen.

Pasientene som ble inkludert i MAIA-studien hadde en median alder på 73 år og pasientkarakteristika vurderes generelt å være overførbare til pasienter som er aktuelle for behandling med DRd i klinisk praksis i Norge.

Kontrollarmen i studien gjenspeiler ikke den mest relevante behandlingen i norsk klinisk praksis, som i dag er VRd. Det finnes ikke direkte sammenliknende studier mellom DRd og VRd og relativ effekt må etableres gjennom indirekte sammenlikninger. Vesentlige ulikheter i studiedesign gjør det vanskelig å etablere et relativt effektestimat for DRd mot VRd som er tilstrekkelig robust til å kunne benyttes i en kostnad-per-QALY-analyse.

Medisinske fageksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med mener at DRd er det beste alternativet for pasienter som ikke er aktuelle for ASCT. VRd er en behandling med betydelige bivirkninger hvor bortezomib kun gis de første åtte behandlingssyklusene. DRd vil kunne gis kontinuerlig fram til sykdomsprogresjon og det er samtidig sjeldnere behov for dosereduksjon. Dette innebærer at behandlingen med DRd vil kunne pågå over mange år for mange av pasientene.

Etter patentutløp av Velcade og Revlimid ble VRd-kombinasjonen innført for den aktuelle pasientpopulasjonen. Behandlingskostnader per pasient for daratumumab er svært høy for DRd sammenlignet med VRd fordi det både for bortezomib og lenalidomid nå finnes generiske preparater.

Budsjettkonsekvenser av innføring av DRd i behandling av pasienter med nydiagnostisert myelomatose som ikke er aktuelle for stamcelletransplantasjon vil være svært store gitt dagens priser.

Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Statens legemiddelverk, 22-02-2023

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Håvard Haugnes
Randi Krontveit

Referanser

1. Assessment report Darzalex, Procedure No. EMEA/H/C/004077/II/0029. European Medicines Agency.
2. Benmargskreft (myelomatose) [Available from: <https://kreftlex.no/Myelomatose>.
3. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer.
4. Facon T, Kumar SK, Plesner T, Orłowski RZ, Moreau P, Bahlis N, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2021;22(11):1582-96.
5. Facon T, Kumar S, Plesner T, Orłowski RZ, Moreau P, Bahlis N, et al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. 2019;380(22):2104-15.
6. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*. 2021;32(3):309-22.
7. HF S. Konkurransbestemmelser Åpen anbudskonkurranse LIS 2207 Onkologi om levering av legemidler til behandling av kreftsykdommer.
8. Assessment report Revlimid, Procedure No. EMEA/H/C/000717/II/0102/G. European Medicines Agency.
9. Preparatomtale Revlimid [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revlimid-epar-product-information_no.pdf.
10. Preparatomtale Velcade [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/velcade-epar-product-information_no.pdf.
11. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2017;389(10068):519-27.
12. Preparatomtale Neofordex [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/neofordex-epar-product-information_no.pdf.
13. Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone With Lenalidomide and Dexamethasone in Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma ClinicalTrials.gov [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02252172>.
14. Preparatomtale Darzalex [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_no.pdf.
15. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/darzalex>.
16. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American journal of hematology*. 2011;86(1):57-65.

17. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 2006;20(9):1467-73.
18. Facon T, San-Miguel J, Dimopoulos M, Mateos M-V, Cavo M, Beekhuizen S, et al. Treatment Regimens for Transplant-Ineligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Advances in Therapy*. 2022;39.
19. Durie BGM, Hoering A, Sexton R, Abidi MH, Epstein J, Rajkumar SV, et al. Longer term follow-up of the randomized phase III trial SWOG S0777: bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone in patients (Pts) with previously untreated multiple myeloma without an intent for immediate autologous stem cell transplant (ASCT). *Blood cancer journal*. 2020;10(5):53.
20. Durie BGM, Lam A, Ngo M, Pei H, Ammann EM. 4497 Post-Hoc Analysis of Efficacy and Safety in the SWOG S0777 Trial Stratified By Age. *ASH*. 2022.
21. Lenalidomide and Dexamethasone With or Without Bortezomib in Treating Patients With Previously Untreated Multiple Myeloma [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00644228>.
22. Medicinrådets anbefaling vedr. daratumumab i kombination med lenalidomid og dexamethason til behandling af patienter med nydiagnosticeret myelomatose, som ikke er kandidater til autolog stamcelletransplantation. *medicinraadet.dk: Medicinrådet*; 2023.
23. pCODR Final Economic Guidance Report – Daratumumab (Darzalex) + Rd for Newly Diagnosed Multiple Myeloma. <https://www.cadth.ca/daratumumab-darzalex-multiple-myeloma>: CADTH; 2020.
24. Kan spare over 350 millioner på ny legemiddelavtale [updated 16.02.2022. Available from: <https://sykehusinnkjop.no/nyheter/kan-spare-minst-350-millioner-pa-ny-legemiddelavtale>.

Vedlegg 1 Kommentarer fra produsent

Oslo den 14 februar 2023

Janssen takker for SLV sin rapport.

Kliniske retningslinjer i Norge og internasjonalt anbefaler bruk av Darzalex i førstelinjebehandling av myelomatose. Darzalex er refundert i ulike kombinasjoner i førstelinjebehandling av myelomatose i alle nordiske land bort sett fra Norge. Ellers i Europa er Darzalex refundert i førstelinje i et stort antall land inkludert Østerrike, Belgia, Tyskland, Spania, Frankrike, Italia, Nedeland og UK. Janssen håper innspillet bidrar til et mer utfyllende beslutningsgrunnlag og at Darzalex snart vil kunne bli tilgjengelig som førstelinjebehandling også til norske pasienter.

SLV konkluderer med at Rd nødvendigvis ikke er korrekt komparator for Norge. Janssen har levert en kostnad per QALY analyse mot Rd fordi registreringsstudien som danner grunnlag for markedføringstillatelsen på DRd var en head-to-head studie mot nettopp Rd.

Janssen ønsker at forhold som beskrives under tas med i betraktning for metodevurderingen av DRd:

- **Ny dokumentasjon på VRd sammenlignet med Rd viser at det ikke finnes statistiske signifikante forskjeller i PFS og OS sammenlignet med Rd for den relevante pasientpopulasjonen.**

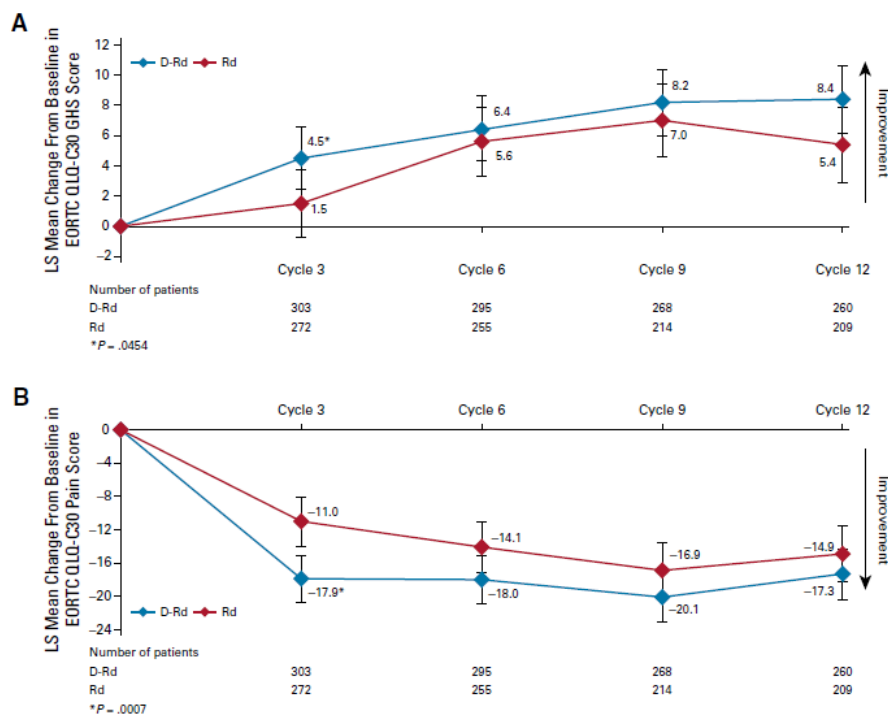
SLV mener at VRd er en mer riktig komparator enn Rd, men konkluderer samtidig med at det ikke finnes dokumentasjon som viser at VRd er signifikant bedre enn Rd for den relevante pasientpopulasjonen. Janssen ønsker her å påpeke at det nå finnes dokumentasjon som viser at VRd ikke gir signifikant forlenget PFS og OS sammenlignet med Rd hos pasienter eldre enn 65 år. Nye data fra SWOG studien stratifisert etter alder presentert på ASH i desember 2022 viser nettopp at for pasienter eldre enn 65 år er det ikke er en statistisk mereffekt av VRd vs. Rd på hverken PFS eller OS.ⁱ Resultatene viser også 47% av pasientene over 65 år som fikk VRd ble nødt til å stoppe behandlingen pga. toksisitet, sammenlignet med 26% hos pasientene som fikk Rd.ⁱ De fagekspertene som SLV har innhentet kunnskap fra konkluderer også med at effekten av VRd over Rd ikke er demonstrert i en eldre populasjon, og påpeker samtidig at bortezomib er dårlig tolerert i den eldre pasientgruppen.

Basert på forutsetningen om at det ikke er noen signifikant mereffekt av VRd over Rd hos eldre pasienter, samt at toksisiteten av VRd er høy jmf. studiedata og innspill fra norske kliniske eksperter, mener Janssen at det bør finnes godt grunnlag for en videre vurdering av om DRd skal kunne innføres i Norge.

- **Bruk av DRd i førstelinje vil kunne bidra til økt livskvalitet for pasientene.**

Janssen mener livskvalitetsgevinsten av DRd er underkommunisert i rapporten. Myelomatose er en sykdom som er kjennetegnet av flere tilbakefall og påfølgende behandlingslinjer. Både livskvalitet, responsrate og responsvarighet avtar markant ved hvert tilbakefall. Effektiv førstelinjebehandling som utsetter tiden til tilbakefall vil øke livskvaliteten for pasienter og gi flere gode leveår.ⁱⁱ Effekten på pasientenes livskvalitet ved å unngå tilbakefall fanges ikke tilstrekkelig opp av vanlige helseøkonomiske modeller, og er heller ikke nevnt i SLV sitt rapportutkast. Vi viser også til studiedata fra MAIA, som viser at DRd konsistent ga bedre EORTC QLQ-C30 global health score enn Rd. DRd gir både raskere og vedvarende klinisk relevante forbedringer av pasientrapporterte utfallsmål på livskvalitet, inklusive reduksjon av smerter sammenlignet med Rd (Figur 1). Resultatene var uavhengig av pasientens alder og ECOG status.ⁱⁱⁱ

Figur 1: Change from baseline in (A) EORTC QLQ-C30 GHS score, (B) EORTC QLQ-C30 pain scoreⁱⁱⁱ



- **Alvorlighetsgraden i rapporten er drevet av alder og er ikke konsistent med andre metodevurderinger**

SLV har i tidligere metodevurdering vurdert alvorligheten i førstelinje myelomatose til 14 tapte QALYs^{iv}. Denne APT beregningen gjaldt for pasienter som får HMAS, altså pasienter opp til cirka 65-70 år i Norge. Pasienter som ikke er aktuelle for HMAS er generelt noe eldre og mer fragile. For disse ble APT basert på innsendt modell beregnet til 6.2.

Det er et førende prinsipp i Norge at alder ikke er et selvstendig prioriteringskriterium. Likevel viser denne saken at pasientenes alder, selv om de har samme sykdom og er i samme behandlingslinje, har vesentlig betydning for beregnet APT. For å unngå at alder alene får for stor betydning bør det i den videre behandlingen av saken vurderes om det er hensiktsmessig å benytte en mer gjennomsnittlig APT for myelomatose som sykdom. En APT på omlag 8-12 tapte gode leveår vil være mer på linje med tidligere metodevurderinger gjennomført i Nye Metoder^v.

Avslutningsvis ønsker Janssen å påpeke at vi ser frem til videre dialog med aktørene i Nye Metoder med mål om å gjøre Darzalex tilgjengelig for norske pasienter i førstelinje myelomatose.

ⁱ Durie et al., Post hoc Analysis of Efficacy and Safety in the SWOG S0777 Trial Stratified by Age, Presented at the 64th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting; December 10–13, 2022; New Orleans, LA, USA.

ⁱⁱ Fonseca, R., Usmani, S. Z., Mehra, et al. (2020) 'Frontline treatment patterns and attrition rates by subsequent lines of therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma', BMC Cancer, 20(1), pp. 1087.

ⁱⁱⁱ Perrot, A., Facon, T., Plesner, T., et al (2020) 'Health-Related Quality of Life in Transplant-Ineligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Findings From the Phase III MAiA Trial', J Clin Oncology. 2020;39:227-237

^{iv} https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2019_078_Daratumumab_darzalex_kombo-behandling%20myelomatose%20-%20hurtig%20metodevurdering%20-%20offentlig%20versjon.pdf

^v Jf. for eksempel Legemiddelverket, Hurtig metodevurdering av Karfilzomib i kombinasjon med deksametason ved behandling av myelomatose, 2017.