

Saksnummer: (fylles ut av sekretariat for Nye metoder)

## Notat til Bestillerforum

<b>Til:</b>	Bestillerforum
<b>Fra:</b>	Statens legemiddelverk
<b>Dato:</b>	31.05.2023

### Hva saken omhandler i korte trekk

ID2018\_007 Daratumumab (Darzalex), bortezomib, melfalan og prednison til kombinasjonsbehandling av nylig diagnostisert benmargskreft (myelomatose) hos pasienter som ikke kan motta autolog stamcelletransplantasjon. Det er bestilt (09.03.2018) en hurtig metodevurdering (løp C).

### Bakgrunn for saken

Legemiddelverket viser til beslutning i sak 126-22 i møte i Bestillerforum for nye metoder 20.06.2022: *Bestillerforum for nye metoder ber Statens legemiddelverk om å prioritere sakene i køen med henblikk på alvorlighetsgrad av tilstanden, tilgjengelighet av behandlingsalternativer, kvaliteten på dokumentasjonsgrunnlaget samt statusen for godkjenningprosessen i EMA (det europeiske legemiddelverket). Bestillerforum ber videre Statens legemiddelverk om å vurdere forenklete metodevurderinger der hvor det ses som hensiktsmessig, inklusive muligheten for å basere beslutningsgrunnlaget på metodevurderinger fra andre land.*

Janssen har 05.10.2021 levert inn dokumentasjon til en hurtig metodevurdering (løp C) for ID2018\_007. På bakgrunn av Bestillerforum sin beslutning i sak 126-22, vurderer Legemiddelverket at det er hensiktsmessig at utredningen i sak ID2018\_007 forenkles.

Det europeiske legemiddelverket (EMA) har gjennom prosedyren for markedsføringstillatelsen vurdert at daratumumab (D) i kombinasjon med bortezomib (V), melfalan (M) og prednison (P) (DVMP) har en nytte som overstiger risikoen ved behandling av nylig diagnostisert myelomatose hos pasienter som ikke kan motta autolog stamcelletransplantasjon (ASCT).

Behandling med CD38-antistoff (daratumumab og isatuksimab) i ulike kombinasjoner til myelomatose er et kjent behandlingsprinsipp i norsk klinisk praksis og Legemiddelverket har gjennomført flere metodevurderinger av både daratumumab og isatuksimab (ID2016\_026, ID2017\_011, ID2019\_078, ID2019\_079, ID2021\_009 og ID2019\_137).

Handlingsprogrammet anbefaler VRd for aktuell pasientpopulasjon og Rd til pasienter som for skjøre for behandling med bortezomib. Videre anbefales daratumumab i kombinasjon med Rd (DRd) foran både VRd og DVMP ved en eventuell innføring.

Legemiddelverket har gjennomført metodevurderinger for DRd, VRd og Rd til samme indikasjon, og VRd og Rd er innført, mens det pågår prisforhandlinger for DRd.

Ettersom daratumumab i kombinasjon med Rd er den foretrukne behandlingen ved denne indikasjonen fremfor DVMP, vil en eventuell innføring av DVMP ikke ha en stor innvirkning på pasientantall og kostnader ved behandling dersom DRd blir innført.

Legemiddelverket har ikke vurdert innsendt dokumentasjon fra Janssen. Legemiddelverket har oppsummert offentlig tilgjengelig dokumentasjon om DVMP til behandling av nylig diagnostisert myelomatose hos pasienter som ikke kan motta ASCT.

<b>Handelsnavn</b>	Darzalex
<b>Virkestoff</b>	Daratumumab
<b>ATC-nr.</b>	L01FC01
<b>Legemiddelfirma</b>	Janssen
<b>Aktuell indikasjon</b>	Daratumumab i kombinasjon med bortezomib, melfalan og prednison til behandling av voksne med nylig diagnostisert myelomatose, hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt.
<b>Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder</b>	<p><u>Myelomatose</u></p> <p>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.  <a href="#">ID2016_026</a>: Metodevurdert og besluttet innført 23.10.2017.</p> <p>I kombinasjon med bortezomib og deksametason, til behandling av voksne med myelomatose som har fått minst 1 tidligere behandling.  <a href="#">ID2017_011</a>: Metodevurdert og besluttet innført 23.10.2017.</p> <p>I kombinasjon med bortezomib, talidomid og deksametason til behandling av voksne med nydiagnostisert myelomatose, hvor autolog stamcelletransplantasjon er aktuelt.  <a href="#">ID2019_078</a>: Metodevurdert og besluttet <u>ikke</u> innført 26.04.2021.</p> <p>I kombinasjon med lenalidomid og deksametason til behandling av voksne med nydiagnostisert myelomatose, hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt.  <a href="#">ID2019_079</a>: Metodevurdert og rapport publisert 28.02.2023, ikke besluttet per nå.</p> <p>I kombinasjon med karfilzomib og deksametason til behandling av myelomatose hos voksne som har mottatt minst en tidligere behandling.  <a href="#">ID2019_122</a>: Metodevurdert og rapport publisert 30.03.2023, ikke besluttet per nå.</p> <p>I kombinasjon med lenalidomid og deksametason, til behandling av voksne med myelomatose som har fått minst 1 tidligere behandling.  <a href="#">ID2017_010</a>: Det er bestilt metodevurdering, men det er ikke innsendt dokumentasjon for denne indikasjonen.</p> <p>I kombinasjon med pomalidomid og deksametason til behandling av voksne med myelomatose som har fått én tidligere behandling inneholdende en proteasomhemmer og lenalidomid, og var lenalidomidrefraktære, eller som har fått minst 2 tidligere behandlinger som inkluderte lenalidomid og en proteasomhemmer, og har hatt sykdomsprogresjon ved eller etter siste behandling.  <a href="#">ID2021_031</a>: Det er bestilt metodevurdering, men det er ikke innsendt dokumentasjon for denne indikasjonen.</p>

	<p><u>Systemisk lett kjede (AL)-amyloidose</u></p> <p>I kombinasjon med syklofosamid, bortezomib og deksametason til behandling av voksne med nydiagnostisert systemisk lett kjede (AL)-amyloidose</p> <p><a href="#">ID2021_029</a>: Det er bestilt en metodevurdering, og det er innsendt dokumentasjon fra Janssen for denne indikasjonen.</p>																											
<b>MT legemiddel</b>	20.05.2016																											
<b>MT aktuell indikasjon</b>	31.08.2018																											
<b>Virkningsmekanisme</b>	CD38-antistoff som binder til myelomatoseceller																											
<b>Dosering og administrasjonsmåte</b>	<p>Anbefalt dose og doseringsplan for DVMP er summert i tabellen under:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Legemiddel (dose)</th> <th>Uke (syklus)</th> <th>Dosering</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3"><b>Darzalex</b> (16mg/kg intravenøst eller 1800 mg subkutan)</td> <td>Uke 1–6 (1)</td> <td>Hver uke (totalt 6 doser)</td> </tr> <tr> <td>Uke 7–54 (2-9)</td> <td>Hver 3. uke (totalt 16 doser)</td> </tr> <tr> <td>Uke 55+</td> <td>Hver 4. uke</td> </tr> <tr> <td rowspan="2"><b>Bortezomib</b> (1,3 mg/m<sup>2</sup>)</td> <td>Uke 1-6 (1)</td> <td>Dag 1,4,8,11 og dag 22,25,29,32</td> </tr> <tr> <td>Uke 7–54 (2-9)</td> <td>Dag 1,8,22,29 per syklus</td> </tr> <tr> <td><b>Melfalan</b> (6 mg/m<sup>2</sup>)</td> <td>Uke 1–54 (1-9)</td> <td>Dag 1-4 per syklus</td> </tr> <tr> <td><b>Prednison</b> (60 mg/m<sup>2</sup>)</td> <td>Uke 1–54 (1-9)</td> <td>Dag 1-4 per syklus</td> </tr> </tbody> </table>	Legemiddel (dose)	Uke (syklus)	Dosering	<b>Darzalex</b> (16mg/kg intravenøst eller 1800 mg subkutan)	Uke 1–6 (1)	Hver uke (totalt 6 doser)	Uke 7–54 (2-9)	Hver 3. uke (totalt 16 doser)	Uke 55+	Hver 4. uke	<b>Bortezomib</b> (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	Uke 1-6 (1)	Dag 1,4,8,11 og dag 22,25,29,32	Uke 7–54 (2-9)	Dag 1,8,22,29 per syklus	<b>Melfalan</b> (6 mg/m <sup>2</sup> )	Uke 1–54 (1-9)	Dag 1-4 per syklus	<b>Prednison</b> (60 mg/m <sup>2</sup> )	Uke 1–54 (1-9)	Dag 1-4 per syklus						
Legemiddel (dose)	Uke (syklus)	Dosering																										
<b>Darzalex</b> (16mg/kg intravenøst eller 1800 mg subkutan)	Uke 1–6 (1)	Hver uke (totalt 6 doser)																										
	Uke 7–54 (2-9)	Hver 3. uke (totalt 16 doser)																										
	Uke 55+	Hver 4. uke																										
<b>Bortezomib</b> (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	Uke 1-6 (1)	Dag 1,4,8,11 og dag 22,25,29,32																										
	Uke 7–54 (2-9)	Dag 1,8,22,29 per syklus																										
<b>Melfalan</b> (6 mg/m <sup>2</sup> )	Uke 1–54 (1-9)	Dag 1-4 per syklus																										
<b>Prednison</b> (60 mg/m <sup>2</sup> )	Uke 1–54 (1-9)	Dag 1-4 per syklus																										
<b>Klinisk effekt</b>	<p>Sikkerhet og effekt av DVMP til behandling av nylig diagnostisert myelomatose hos pasienter som ikke kan motta autolog stamcelletransplantasjon ble evaluert i ALCYONE, en åpen, randomisert fase-III-studie som inkluderte 706 pasienter. I ALCYONE-studien ble pasientene randomisert 1:1 til behandling med enten daratumumab + VMP (DVMP) eller VMP. I VMP armen ble behandling gitt i maks 9 sykluser á 6 uker mens i DVMP armen ble daratumumab gitt i kombinasjon med VMP i maks 9 sykluser á 6 uker etterfulgt av vedlikeholdsbehandling med daratumumab monoterapi frem til sykdomsprogresjon. Ved siste datakutt, publisert i Blood (2022) er oppfølgingstiden 75 måneder.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>DVMP (n=350)</th> <th>VMP (n=356)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3"><b>Progresjonsfri overlevelse (PFS)</b></td> </tr> <tr> <td>Hendelser, n (%)</td> <td>176 (50,3)</td> <td>265 (74,4)</td> </tr> <tr> <td>Median, mnd (95 % KI)</td> <td>36,4 (32,1 – 45,9)</td> <td>19,3 (18,0 – 20,4)</td> </tr> <tr> <td>HR (95 % KI), p-verdi</td> <td colspan="2">0,42 (0,34 - 0,51), p &lt; 0,0001</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>Totaloverlevelse (OS)</b></td> </tr> <tr> <td>Hendelser, n (%)</td> <td>152 (43,4)</td> <td>202 (56,7)</td> </tr> <tr> <td>Median, mnd (95 % KI)</td> <td>82,7</td> <td>53,6</td> </tr> <tr> <td>HR (95 % KI), p-verdi</td> <td colspan="2">0,63 (0,51 – 0,78), p &lt; 0,0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>EMA oppsummerer i EPAR i 2018, basert på umodne data, at effekten på PFS var signifikant og at effekten var lovende fra et klinisk perspektiv. Ved siste datakutt er det en statistisk signifikant økning i både PFS og OS ved behandling med DVMP sammenlignet med VMP. Median PFS økte fra 19 til 36 mnd. med en HR på 0,42 og median OS økte fra 54 til 83 mnd. med en HR på 0,63 ved å legge daratumumab til VMP og så fortsette behandling med daratumumab monoterapi som vedlikeholdsbehandling.</p>		DVMP (n=350)	VMP (n=356)	<b>Progresjonsfri overlevelse (PFS)</b>			Hendelser, n (%)	176 (50,3)	265 (74,4)	Median, mnd (95 % KI)	36,4 (32,1 – 45,9)	19,3 (18,0 – 20,4)	HR (95 % KI), p-verdi	0,42 (0,34 - 0,51), p < 0,0001		<b>Totaloverlevelse (OS)</b>			Hendelser, n (%)	152 (43,4)	202 (56,7)	Median, mnd (95 % KI)	82,7	53,6	HR (95 % KI), p-verdi	0,63 (0,51 – 0,78), p < 0,0001	
	DVMP (n=350)	VMP (n=356)																										
<b>Progresjonsfri overlevelse (PFS)</b>																												
Hendelser, n (%)	176 (50,3)	265 (74,4)																										
Median, mnd (95 % KI)	36,4 (32,1 – 45,9)	19,3 (18,0 – 20,4)																										
HR (95 % KI), p-verdi	0,42 (0,34 - 0,51), p < 0,0001																											
<b>Totaloverlevelse (OS)</b>																												
Hendelser, n (%)	152 (43,4)	202 (56,7)																										
Median, mnd (95 % KI)	82,7	53,6																										
HR (95 % KI), p-verdi	0,63 (0,51 – 0,78), p < 0,0001																											

<p><b>Bivirkninger</b></p>	<p>De hyppigste bivirkningene (<math>\geq 20\%</math> av pasientene) hentet fra preparatomtalen til daratumumab: infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR), fatigue, kvalme, diaré, forstoppelse, feber, dyspné, hoste, nøytropeni, trombocytopeni, anemi, perifert ødem, asteni, perifer sensorisk nevropati og øvre luftveisinfeksjon.</p> <p>Alvorlige bivirkninger inkluderer sepsis, pneumoni, bronkitt, øvre luftveisinfeksjon, lungeødem, influensa, feber, dehydrering, diaré og atrieflimmer.</p> <p>EMA oppsummerer i EPAR at pasienter som mottok DVMP fikk noe mer infeksjoner, spesielt pneumoni, sammenlignet med VMP, men at det var få pasienter som avbrøt behandling grunnet toksisitet. EMA konkluderer med at det er trygt å legge daratumumab til VMP-regimet og deretter fortsette daratumumab monoterapi som vedlikeholdsbehandling.</p>
<p><b>Dagens behandling</b></p>	<p>Følgende legemidler er tilgjengelige til behandling av nylig diagnostisert myelomatose hos pasienter som ikke kan motta autolog stamcelletransplantasjon:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Bortezomib-lenalidomid-deksametason (VRd) (<a href="#">ID2018 109</a>)</li> <li>– Lenalidomid-deksametason (Rd) (<a href="#">ID2017 050</a>)</li> </ul> <p>Under vurdering:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Daratumumab-lenalidomid-deksametason (DRd) – <a href="#">ID2019 079</a> metodevurdert, men ikke innført p.t.</li> </ul>
<p><b>Kostnader</b></p>	<p>En oppsummering av behandlingstkostnader ved bruk av DVMP til behandling av aktuell pasientpopulasjon vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS.</p>
<p><b>Merknader</b></p>	<p>HTA-myndighetene i Sverige (TLV) og Danmark (Medicinrådet) har utført metodevurdering av DVMP til behandling av nylig diagnostiserte pasienter med myelomatose som ikke er aktuelle for ASCT.</p> <p>TLV vurderer at de relevante sammenligningsalternativene er VMP, Rd og VRd. TLV vurderer videre at DVMP har en statistisk signifikant bedre effekt på respons, PFS og OS sammenlignet med VMP. Basert på en indirekte sammenligning vurderer TLV at DVMP har bedre effekt på PFS og sannsynligvis på OS sammenlignet med Rd. En indirekte sammenligning med VRd viser ingen signifikant forskjell i effekt sammenlignet med DVMP, men studien som ligger til grunn for sammenligningen er ikke egnet for en slik sammenligning. TLV presenterer ikke en hovedanalyse i sin rapport, kun ulike scenarioanalyser grunnet stor usikkerhet i resultatene, spesielt knyttet til langtidseffekten. NT-rådet anbefalte i april 2022 at daratumumab kunne anvendes til behandling av aktuell pasientpopulasjon i kombinasjonen DRd <i>eller</i> DVMP.</p> <p>Medicinrådet i Danmark anbefalte opprinnelig ikke innføring av DVMP på bakgrunn av lav kvalitet på evidens og høy pris. Da det senere ble gitt rabatt på daratumumab ble DVMP derimot anbefalt innført på bakgrunn av at rabatten førte til besparelser også i andre behandlinglinjer som inneholder daratumumab.</p>

	<p>Medisinrådet vurderte i likhet med TLV at relevante sammenligningsalternativer inkluderte VRd og Rd i tillegg til VMP. Videre vurderte de at merverdien ved behandling med DVMP sammenlignet med VMP og Rd var av ukjent størrelse og at relativ effekt sammenlignet med VRd ikke kunne kategoriseres.</p>
<p><b>Kilder</b></p>	<p><a href="#">Preparatomtale for Darzalex</a>  <a href="#">EMAs vurdering av Darzalex (EPAR)</a>  <a href="#">Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer</a>  <a href="#">Tandvårds- og läkemedelsförmånsverkets (TLV) vurdering</a>  <a href="#">Medisinrådets vurdering</a>  <a href="#">Oppdaterte overlevelsesdata fra ALCYONE-studien</a></p>

### Anbefaling til Bestillerforum

Legemiddelverket anser at en grundigere utredning av metoden ikke vil opplyse saken ytterligere. I lys av dagens situasjon med mange saker i kø og beslutningen fra Bestillerforum i sak 126-22, anbefaler Legemiddelverket at oppdraget gitt Legemiddelverket i ID2018\_007, kvitteres ut med dette notatet.

Statens legemiddelverk, 31-05-2023

Elisabeth Bryn,  
Enhetsleder

Ida Jonson  
Saksutreder