

Til: Helse Nord RHF Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Vest RHF Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF Fagdirektør Jan Christian Frich
Helse Midt-Norge RHF Fagdirektør Björn Gustafsson
Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/ Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

Dato: 18. mars 2021

Unntatt offentligheten, ihht. forvaltningsloven § 13, 1. ledd

ID2019_078: Daratumumab (Darzalex), bortezomib, talidomid og deksametason til voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som er aktuelle for autolog stamcelletransplantasjon

Bakgrunn

Legemiddelverket har gjort en forenklet metodevurdering av legemiddelet Darzalex (daratumumab) i kombinasjon med bortezomib, talidomid og deksametason (DVTd) til voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som er aktuelle for autolog stamcelletransplantasjon (HMAS). Vi viser til metodevurdering av 9.2.2021 hvor Legemiddelverket har oppsummert effekt, sikkerhet og ressursbruk ved metoden.

I metodevurderingen peker Legemiddelverket på forhold knyttet til komparator som gjør at det ikke har vært grunnlag for å gjøre en relevant kostnad-per-QALY analyse i forhold til norsk klinisk praksis, slik Bestillerforum opprinnelig besluttet.

Den aktuelle metoden innebærer å legge til daratumumab til kombinasjonen Bortezomib, talidomid og deksametason (VTd). I norsk klinisk praksis og Helsedirektoratets Handlingsprogram er imidlertid VTd erstattet med Bortezomib, *lenalidomid* og deksametason (VRd). Kostnadseffektiviteten til VRd som induksjonsbehandling er imidlertid ikke etablert da denne behandlingen ikke har godkjent indikasjon, ikke er metodevurdert eller besluttet innført.

Legemiddelverket antar at om lag 200 nydiagnostiserte pasienter er aktuelle for induksjonsbehandling og HMAS hvert år i Norge, og som i dag er aktuelle for VRd. Å ta i bruk DVTd vil innebære å bytte ut lenalidomid (R) med talidomid (T) i grunnbehandlingen, men på grunn av bivirkningsprofilen til talidomid, vil det være kun et fåtall av disse pasienter man ønsker å behandle med DVTd.

Pristilbud

Janssen har 10.3.2021 etter prisforhandling bekreftet at nåværende LIS-priser skal ligge til grunn:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
445729	Darzalex inf kons 100mg/5ml hetteglass	6 097,40	
397317	Darzalex inf kons 400mg/20ml hetteglass	24 281,00	
185054	Darzalex inj 1800mg (s.c.)	72 770,60	



Dette tilsvarer en kostnad for induksjon og konsolidering med Darzalex på [REDACTED] NOK med tilbudt LIS-AUP. Kostnaden er beregnet med dosering i henhold til SPC.

Kostnadseffektivitet

Vi viser til Legemiddelverkets rapport. Det er ikke gjort analyse av kostnadseffektivitet, men Legemiddelverket har satt opp oversikt over legemiddelkostnader basert på henholdsvis maks AUP og LIS AUP for de mest brukte kombinasjonsbehandlingene for nydiagnostiserte myelomatosepasienter aktuelle for HMAS.

Tabell 1: Kostnader kombinasjonsbehandling maks AUP

Kombinasjon	Inkluderte legemidler	4-ukerskostnad per pasient (NOK)	Totalkostnader per fullførte behandlingsforløp per pasient (uten vedlikeholdsbehandling)
DVTd	Daratumumab, Bortezomib, Talidomid, Deksametason	251 110	1 506 662
VTd	Bortezomib, Talidomid, Deksametason	63 004	378 024
VRd	Bortezomib, Lenalidomid, Deksametason	108 232	649 393
VCd	Bortezomib, Syklofosfamid, Deksametason	54 921	329 528
DVRd	Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomid, Deksametason	394 568	1 775 558

Tabell 2: Kostnader kombinasjonsbehandling LIS-AUP inkl mva

Kombinasjon	Inkluderte legemidler	4-ukerskostnad per pasient (NOK)	Totalkostnader per fullførte behandlingsforløp per pasient (uten vedlikeholdsbehandling)
DVTd	Daratumumab, Bortezomib, Talidomid, Deksametason	[REDACTED]	[REDACTED]
VTd	Bortezomib, Talidomid, Deksametason	[REDACTED]	[REDACTED]
VRd	Bortezomib, Lenalidomid, Deksametason	[REDACTED]	[REDACTED]
VCd	Bortezomib, Syklofosfamid, Deksametason	[REDACTED]	[REDACTED]
DVRd	Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomid, Deksametason	[REDACTED]	[REDACTED]



Legemiddelverket skriver at Daratumumab har vist effekt i kombinasjon med bortezomib, talidomid og deksametason (DVTd) som induksjon før, og konsolidering etter HMAS til nydiagnostiserte pasienter sammenliknet med bortezomib, talidomid, deksametason (VTd). DVTd gav signifikant økt andel pasienter med stringent komplett respons samt viste forlenget progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse. Studiedesign gir imidlertid stor usikkerhet i forløpsdataendepunktene PFS og OS, samtidig var PFS og OS data fortsatt umodne ved siste datakutt. Både PFS og OS endret seg i favør VTd armen fra første til p.t. siste datakutt. Bivirkningsprofilen fra CASSIOPEIA-studien viste at bivirkningene var overveidende like i type for de to behandlingsarmene.

Relativ effekt mellom DVTd og VRd må etableres gjennom indirekte sammenlikninger. Legemiddelverket fant at det var vanskelig å etablere et valid relativt effektestimert for DVTd mot VRd. Hverken VRd eller VCD har markedsført indikasjon for pasienter med nydiagnostisert myelomatose som er aktuelle for HMAS

Sykehusinnkjøp mener det er betydelig differanse i kostnader mellom DVTd og de mest brukte kombinasjonsbehandlingene for nydiagnostiserte myelomatosepasienter aktuelle for HMAS. Det er ikke mulig å vurdere om merkostnadene er innenfor hva som kan anses som kostnadseffektiv behandling.

Budsjettkonsekvenser

Vi viser til Legemiddelverkets rapport. I budsjettberegningen er det lagt til grunn at DVTd vil bli gitt til 20 % av nydiagnostiserte myelomatosepasienter som skal til HMAS. Budsjettberegningene er gjort med fratrukk av kostnad av VRd, som ikke er besluttet innført av RHFene.

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	34 millioner
LIS pris inkl. mva	■ millioner

Betydning for fremtidig anskaffelse

Daratumumab har hittil vært eneste anti-CD38-antistoff. Det er nå godkjent et nytt anti-CD38-antistoff, isatuximab, foreløpig i senere linjer. Daratumumab og isatuximab vurderes som faglig likeverdige der disse brukes i kombinasjon med samme legemidler. På sikt er det derfor ventet konkurranse innen anti-CD38-antistoff til behandling av myelomatose. Lenalidomid som inngår i VRd har patentfall i 2022 og Sykehusinnkjøp planlegger å gjennomføre konkurranse slik at nye priser for lenalidomid kan tre i kraft første kvartal 2022. Slike generiske konkurranser medfører erfaringsmessig store rabatter.

Informasjon om refusjon av daratumumab (Darzelex) i andre land

Danmark: Medicinrådet har mottatt anmodning om vurdering¹

Sverige: NT-rådet har anbefalt at metoden kan anvendes 25.6.2020²

England: Under vurdering³

¹ <https://medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/daratumumab-darzalax-i-komb-med-bortezomib-thalidomid-og-dexamethason-knoglemarvskraeft>

² [https://janusinfo.se/download/18.4f6bed70172c02901d0e9a79/1593086730712/Daratumumab-\(Darzalax\)-200625.pdf](https://janusinfo.se/download/18.4f6bed70172c02901d0e9a79/1593086730712/Daratumumab-(Darzalax)-200625.pdf)

³ <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10449>



Oppsummering

Daratumumab vurderes for innføring som induksjons- og konsolideringsbehandling av pasienter med nydiagnostisert myelomatose som er aktuelle for autolog stamcelletransplantasjon.

Ifølge metodevurderingen viser klinisk studie at det er signifikant økt andel pasienter med stringent komplett respons og signifikant forlenget progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse ved behandling med daratumumab i kombinasjon med bortezomib, talidomid og deksametason (DVTd) sammenlignet med VTd. I klinisk praksis benyttes i dag VRd, Legemiddelverket kunne ikke etablere troverdig relativ effekt mot hverken VRd eller VCd.

Det er dermed ikke kjent om de betydelige merkostnadene knyttet til daratumumab er innenfor hva som kan anses som kostnadseffektiv behandling.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Anne Marthe Ringerud
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	7.1.2021	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	18.2.2021	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	10.3.2021	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	18.03.2021	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	71 dager hvorav 29 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemidelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 42 dager.	