



Darzalex (daratumumab) vid multipelt myelom

NT-rådets yttrande till regionerna 2022-04-21

Rekommendation och sammanvägd bedömning

NT-rådets rekommendation till regionerna är:

- att Darzalex kan användas vid monoterapi av vuxna patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom där tidigare behandling inkluderat en proteasomhämmare och ett immunmodulerande medel och med uppvisad sjukdomsprogression vid senast givna behandling.
- att Darzalex kan användas i kombination med lenalidomid och dexametason, *eller* bortezomib och dexametason, för behandling av vuxna patienter med multipelt myelom som har genomgått minst en tidigare behandling.
- att Darzalex kan användas i kombination med bortezomib, talidomid och dexametason för behandling av vuxna patienter med nyligen diagnostiserat multipelt myelom och som är lämpliga för autolog stamcellstransplantation.
- att Darzalex kan användas i kombination med lenalidomid och dexametason *eller* med bortezomib, melfalan och prednison för behandling av vuxna patienter med nyligen diagnostiserat multipelt myelom och som inte är lämpliga för autolog stamcellstransplantation.
- att inte använda Darzalex i kombination med pomalidomid och dexametason.

NT-rådet har tidigare lämnat ett yttrande för Darzalex i monoterapi, för Darzalex i kombination med bortezomib och dexametason, för Darzalex i kombination med bortezomib, talidomid och dexametason samt för Darzalex i kombination med bortezomib, melfalan och prednison. NT-rådet har med anledning av patentutgången av Revlimid (lenalidomid) och de betydande prissänkningar det medfört, genomfört en översyn av yttrandet, vilket ligger till grund för den här uppdateringen.

Ett nationellt förhandlat avtal finns framtaget för Darzalex. Avtalsvillkoren gör att användning av Darzalex kan bejakas vid följande indikationer:

- **vid monoterapi** av vuxna patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom där tidigare behandling inkluderat en proteasomhämmare och ett immunmodulerande medel och med uppvisad sjukdomsprogression vid senast givna behandling.
- **i kombination med lenalidomid och dexametason (DRd), *eller* bortezomib och dexametason (DVd)**, för behandling av vuxna patienter med multipelt myelom som har genomgått minst en tidigare behandling.
- **i kombination med bortezomib, talidomid och dexametason (DVTd)** för behandling av vuxna patienter med nyligen diagnostiserat multipelt myelom och som är lämpliga för autolog stamcellstransplantation.
- **i kombination med lenalidomid och dexametason (DRd) *eller* med bortezomib, melfalan och prednison (DVMP)** för behandling av vuxna patienter med nyligen diagnostiserat multipelt myelom och som inte är lämpliga för autolog stamcellstransplantation.



Avtalet gäller både infusion och subkutan beredningsform. NT-rådets rekommendation till regionerna är att Darzalex anses kostnadseffektivt och kan användas för de indikationer NT-rådet bejakar. Vid multipelt myelom är val av behandlingsregim ofta beroende av flera faktorer som kan vara sjukdomsrelaterade, behandlingsrelaterade och/eller patientrelaterade. Det finns därför behov av olika behandlingsalternativ att tillgå utifrån specifika situationer.

NT-rådet bedömer att bryggbehandling, med Darzalex i kombination med bortezomib, talidomid och dexametason, som rör sig om en kortare tids behandling och kan göra att autolog stamcellsterapi blir mer effektiv, med stor sannolikhet är kostnadseffektiv.

Efter patentutgången av Revlimid (lenalidomid) bedömer NT-rådet att effekt och kostnad av behandling med Darzalex i kombination med lenalidomid och dexametason med stor sannolikhet är i nivå med behandlingskombinationerna DVd och DVMP, vilka är godkända för samma indikationer och sedan tidigare utvärderade av TLV.

Darzalex i kombination med pomalidomid och dexametason har inte värderats hälsoekonomiskt av TLV. NT-rådet rekommenderar därför regionerna att inte använda Darzalex i kombination med pomalidomid och dexametason.

NT-rådet rekommenderar att användningen av Darzalex registreras i register för nya cancerläkemedel.

Om läkemedlet

Daratumumab är en monoklonal antikropp som binder till proteinet CD38, som finns i stora mängder på ytan av myelomceller, och aktiverar på så sätt immunsystemet till att döda cancercellerna. Läkemedlet blev godkänt för försäljning 2016-05-20.

Aktuell ICD 10-kod är C90.0 Multipelt myelom.

Darzalex finns som infusion och subkutan beredningsform. Båda beredningsformerna ska administreras av hälso- och sjukvårdspersonal.

NT-rådets bedömning gällande läkemedlet

Den sammanvägda bedömningen gällande läkemedlet baseras på en värdering utifrån den etiska plattformen för prioriteringar och dess tre principer: människovärdesprincipen, behovs-solidaritetsprincipen och kostnadseffektivitetsprincipen. Plattformen har operationaliserats i fyra relevanta dimensioner: Tillståndets svårighetsgrad, Åtgärdens effektstorlek, Tillståndets sällsynthet och Åtgärdens kostnadseffektivitet.

Tillståndets svårighetsgrad

Tillståndets svårighetsgrad är hög (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög).

Multipelt myelom kan med dagens tillgängliga behandlingsmetoder oftast inte botas och målet med behandlingen är i stället att så länge som möjligt bibehålla patienten i remission eller med stabil sjukdomsaktivitet. Sjukdomen leder till komplikationer i flera olika organ, till exempel blodbrist, smärtor, infektionskänslighet och njurpåverkan. Median totalöverlevnad efter diagnos är, enligt det

svenska nationella kvalitetsregistret för myelom, 5,8 år för patienter 60–69 år och 3,6 år för patienter 70–79 år.

Åtgärdens effektstorlek

Effekten av behandling med Darzalex bedöms som måttlig (på en skala av liten, måttlig, stor och mycket stor).

Darzalex som monoterapi

Darzalex som monoterapi har för aktuell dos (16 mg/kg) undersökts i två studier (GEN501, fas I/II och SIRIUS fas II) på 148 patienter med multipelt myelom som fått minst 2 respektive 3 tidigare behandlingslinjer. En kombinationsanalys av de två studierna visar att omkring 31 % som fick Darzalex svarade fullständigt eller delvis på behandling i studierna (95 % KI: 23,7–39,2). I studierna jämfördes inte Darzalex med någon annan behandling.

Darzalex i kombination med bortezomib och dexametason

I en fas III-studie (CASTOR) med 498 patienter med recidiverande/refraktärt multipelt myelom jämfördes Darzalex i kombination med bortezomib och dexametason (DVd) med enbart bortezomib och dexametason (Vd). Median PFS (medianuppföljningstid 50 mån) var 16,7 månader i DVd-armen och 7,1 månader i Vd-armen. HR=0,31 (95 % KI: 0,24-0,39; p-värde < 0,0001), motsvarande 69 % minskad risk för sjukdomsprogression eller död hos patienter behandlade med DVd jämfört med Vd.

Darzalex i kombination med bortezomib, talidomid och dexametason

I en fas III-studie (CASSIOPEIA) med patienter lämpliga för autolog stamcellstransplantation (ASCT) jämfördes Darzalex i kombination med bortezomib, talidomid och dexametason (DVTd, n=543) med enbart bortezomib, talidomid och dexametason (VTd, n=542). 100 dagar efter transplantation hade 157 (29 %) av patienterna i DVTd-gruppen och 110 (20 %) i VTd-gruppen uppnått stringent komplett respons (sCR), som var det primära effektmåttet. Oddsquot: 1,6 (95 % KI: 1,21–2,12, p=0,001).

Darzalex i kombination med bortezomib, melfalan och prednison

I en fas III-studie (ALCYONE) med patienter nydiagnostiserade med multipelt myelom som inte var lämpliga för autolog stamcellstransplantation jämfördes Darzalex i kombination med bortezomib, melfalan och prednison (DVMP, n=350) med enbart bortezomib, melfalan och prednison (VMP, n=356). Median PFS (median uppföljningstid 40,1 mån) var 36,4 månader för DVMP-gruppen och 19,3 månader för VMP-gruppen. HR = 0,42 (95 % KI: 0,34-0,51; p < 0,001).

Darzalex i kombination med lenalidomid och dexametason

I en fas III-studie (MAIA) med patienter nydiagnostiserade med multipelt myelom som inte var lämpliga för autolog stamcellstransplantation jämfördes Darzalex i kombination med lenalidomid och dexametason (DRd, n=368) med enbart lenalidomid och dexametason (Rd, n=369). Median PFS vid primäranalysen (medianuppföljningstid 28 mån) hade inte uppnåtts i DRd-gruppen och var 31,9 månader i Rd-gruppen. HR=0,56 (95 % KI: 0,43-0,73; p < 0,0001).

I en fas III-studie (POLLUX) med 569 patienter med recidiverande/refraktärt multipelt myelom jämfördes Darzalex i kombination med lenalidomid och dexametason (DRd) med enbart lenalidomid och dexametason (Rd). Median PFS (medianuppföljningstid 55 mån) var 45 månader i DRd-armen och 17,5 månader i Rd-armen. HR=0,44 (95 % KI: 0,35-0,54; p < 0,0001), motsvarande 56 % minskad risk för sjukdomsprogression eller död hos patienter behandlade med DRd.



Tillförlitlighet i den vetenskapliga dokumentationen

Tillförlitligheten är måttlig (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög).

Tillförlitligheten för Darzalex i monoterapi är lägre än för Darzalex i kombination med andra läkemedel. Det saknas direkt jämförande studier mellan Darzalex i monoterapi och andra behandlingar. Dessutom är de studier på Darzalex som finns relativt små studier (fas I-II) utan kontrollarm. Kombinationsanalysen av de två studierna är gjord utan att det har justerats för olikheter mellan patientpopulationerna från respektive studie, och det finns stora skillnader mellan populationerna, till exempel avseende antal tidigare behandlingar och andel patienter som var refraktära till den senaste behandlingen.

Studierna för Darzalex i kombination med andra läkemedel (CASTOR, CASSIOPEIA, ALCYONE, MAIA och POLLUX) var öppna, randomiserade fas III-studier med relativt många patienter (ca 500-1000 patienter).

Förekomst av tillståndet

Tillståndet är vanligt (på en skala av mycket sällsynt, sällsynt, mindre vanligt, och vanligt).

Cirka 600 svenskar insjuknar i multipelt myelom varje år. Minst 400 patienter per år uppskattas vara aktuella för behandling.

Åtgärdens kostnadseffektivitet

TLV värderar kostnaden per vunnet QALY för Darzalex i monoterapi jämfört med Imnovid i kombination med dexametason (indirekt jämförelse) till mellan 0,8 och 1,55 miljoner kronor (med fokus mot den övre delen av spannet).

TLV värderar kostnaden per vunnet QALY för Darzalex i kombination med bortezomib och dexametason jämfört med enbart bortezomib och dexametason till omkring 2 miljoner kronor.

TLV värderar kostnaden per vunnet QALY för Darzalex i kombination med bortezomib, melfalan och prednison jämfört med enbart bortezomib, melfalan och prednison till mellan 1,62 – 1,91 miljoner kronor. Alla kostnader är angivna utan avtalad rabatt.

TLV:s värderingar av kostnad per vunnet QALY tar inte hänsyn till avtalat pris för Darzalex.

Trots avsaknad av formell hälsoekonomisk utvärdering gör NT-rådet bedömningen att bryggbehandling i kombination med bortezomib, talidomid och dexametason, som rör sig om en kortare tids behandling och kan göra att autolog stamcellsterapi blir mer effektiv, med stor sannolikhet är kostnadseffektiv.

Efter patentutgången av Revlimid (lenalidomid) bedömer NT-rådet att effekt och kostnad av behandling med Darzalex i kombination med lenalidomid och dexametason med stor sannolikhet är i nivå med behandlingskombinationerna DVD och DVMP, vilka är godkända för samma indikationer och sedan tidigare utvärderade av TLV.

Tillförlitlighet i den hälsoekonomiska bedömningen

Tillförlitligheten är måttlig (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög).



Darzalex som monoterapi

Företagets hälsoekonomiska modell för Darzalex i monoterapi bygger på en indirekt jämförelse mot Imnovid i kombination med dexametason för den Imnovid-naiva patientpopulationen. TLV har ett antal invändningar mot företagets antaganden, främst gällande extrapolering av totalöverlevnad. Osäkerheten i resultaten är mycket hög och ligger främst i antaganden gällande den framtida totalöverlevnaden med Darzalex och jämförelsealternativet, samt effektdata från okontrollerade fas I-II och fas II-studier.

Darzalex i kombination med bortezomib och dexametason

Enligt företagets extrapolering för Darzalex i kombination med Velcade och dexametason (DVd) ökar risken att avlida i Vd-armen i takt med att tiden går under hela modellens tidshorisont medan det motsatta gäller för DVd-armen. TLV delar inte företagets bedömning att extrapolering av OS-data lämpligast görs med Weibullfördelning. TLV kan inte se att företaget har tillräckliga argument för att det skulle vara en valid beskrivning av verkligheten att sannolikheten att avlida är lägre i DVd-armen under hela tidshorisonten.

Darzalex i kombination med bortezomib, melfalan och prednison

För Darzalex i kombination med bortezomib, melfalan och prednison (DVMP) bedömer TLV att osäkerheten i resultaten är hög. Val av extrapoleringsfördelningar har stor effekt på resultatet och den långsiktiga effektfördelen för DVMP jämfört med VMP är okänd. I TLV:s utvärdering jämförs även DVMP med kombinationen lenalidomid och dexametason (Rd), men även där är osäkerheten hög då relativ effekt är baserad på en indirekt jämförelse då direkt jämförande studier saknas. VMP är enligt NAC (Nationella arbetsgruppen för cancerläkemedel) ett mer relevant jämförelsealternativ än Rd.

Tidpunkter för revision av yttrandet

Detta yttrande ersätter yttrandet från 2021-05-11. NT-rådet har med anledning av patentutgången av Revlimid (lenalidomid) genomfört en översyn av yttrandet, vilket ligger till grund för uppdateringen.

Referenser

[TLV:s beslut om läkemedelsförmån](#)

[TLV:s underlag för beslut](#)

[TLV:s underlag för beslut](#)

[EPAR \(produktresumé\)](#)

Länkar till mer information

[Assessment report \(effekt och säkerhet\)](#) (16-04-01, monoterapi recidiverande/refraktär MM)

[Assessment report \(effekt och säkerhet\)](#) (17-02-23, DRd och DVd recidiverande/refraktär MM)

[Assessment report \(effekt och säkerhet\)](#) (18-07-26, DVMP nyligen diagnostiserat MM)

[Assessment report \(effekt och säkerhet\)](#) (19-10-17, DVd nyligen diagnostiserat MM)

[Assessment report \(effekt och säkerhet\)](#) (19-12-12, DVTd nyligen diagnostiserat MM)

[Om kvalitetsregistret för nya cancerläkemedel](#)



Studier

[GEN501](#)

[SIRIUS](#)

[Kombinationsanalys](#)

[CASTOR](#)

[CASSIOPEIA](#)

[ALCYONE](#)

[ALCYONE](#) (uppföljning)

[POLLUX](#)

[MAIA](#)

Närvarande vid beslut

Gerd Lärfars, ordförande NT-rådet; Maria Palmetun Ekbäck, sjukvårdsregion Mellansverige; Torbjörn Söderström, sjukvårdsregion Stockholm/Gotland; Anna Lindhé, Västra regionen; Maria Landgren, Södra regionen; Mårten Lindström, Sydöstra sjukvårdsregionen; Anders Bergström, Norra sjukvårdsregionen.

Ingen ledamot deklarerade någon intressekonflikt för det aktuella ärendet.