



Nya läkemedel vid multipelt myelom

Uppföljning av ordnat införande 2020-02-12

Sammanfattning och slutsatser

Ett flertal nya läkemedel för behandling av multipelt myelom har under de senaste åren introducerats på den svenska marknaden. Det tog lång tid mellan att läkemedlen blev godkända till att de fick en slutlig NT-rekommendation. Orsakerna till dessa dröjsmål varierar men beror i grunden på företagets höga prissättning av läkemedlen och de läkemedel de är avsedda att kombineras med. Då behandling vid multipelt myelom i regel innebär kombination av flera läkemedel blir därför kostnaden för vunden hälsa ofta för hög. Det försvårar möjligheterna för en positiv rekommendation från NT-rådet och prioriteringsprocessen drar då ut på tiden. Det pågående utvecklingsarbetet kring prissättning av kombinationsbehandlingar kan eventuellt bidra till att undvika liknande situationer i framtiden.

Trots dröjsmålen följde majoriteten av vårdgivarna NT-rådets rekommendation att avvakta med behandling tills en rekommendation fanns på plats. Därefter ökade användningen påtagligt. Ett av de nya läkemedlen som introducerats, daratumumab (Darzalex), introducerades i Stockholm innan NT-rådet avgivit en positiv rekommendation och används fortfarande i väsentligt mycket större omfattning i Stockholms sjukvårdsregion än i övriga sjukvårdsregioner. Uppgifter från registret för cancerläkemedel tyder på att daratumumab sätts in hos patienter i tidigare stadier av sjukdom i Stockholm, men skillnader i registret kan också bero på andra faktorer. Användningen av läkemedlet i tidigare linje är inte i enlighet med NT-rådets rekommendation. Gemensam följsamhet till nationella rekommendationer är avgörande för möjligheten att få till stånd en geografiskt jämlik vård och en kostnadseffektiv läkemedelsanvändning baserat på avtal mellan regionerna och läkemedelsföretagen.

För att regionerna ska erhålla delar av den återbäring som avtalats för daratumumab behöver patienter som behandlas med läkemedlet registreras i ett nationellt register för cancerläkemedel. Baserat på en jämförelse mellan försäljningsvolym och antal registrerade patienter i registret är täckningsgraden för daratumumab hög. Täckningsgraden för karfilzomib (Kyprolis), där samma tydliga ekonomiska incitament inte finns, är låg.

Utöver begränsad täckningsgrad möjliggör inte de data som i dagsläget finns i registret för cancerläkemedel någon fördjupad analys av till exempel i vilken ordning läkemedel sätts in i de olika regionerna, eller om det finns skillnader i vilka läkemedel som kombineras. Eftersom information om tidigare och samtidig behandling ofta saknas kan heller inte utfallsvariabler som behandlingslängd och överlevnad jämföras med resultat från de randomiserade studier som tjänade som underlag till NT-rådets rekommendationer. Koppling av uppgifter mellan registret för cancerläkemedel och till exempel kvalitetsregister myelom försvåras av att registret för cancerläkemedel ännu inte är ett nationellt kvalitetsregister.



Bakgrund

Multipelt myelom är en hematologisk malign sjukdom som uppkommer i det lymfatiske B-cellssystemet, där myelomcellen utgörs av en malignt omvandlad plasmacell som infiltrerar benmärgen. Smärtor från skelettet är vanliga symtom och de flesta som insjuknar är äldre personer. Behandling sker genom stamcellstransplantation och läkemedel. Sedan tidigare används olika kombinationer av proteasomhämmare (bortezomib), cytostatika och talidomidanaloger för att uppnå remission. Vid återfall kan en annan kombination användas, och patienter genomgår ofta flera olika behandlingar under sjukdomens förlopp.

För behandling av refraktärt och/eller recidiverande myelom har flera nya läkemedel introducerats under senare år och dessa har varit föremål för nationell samverkan: Kyprolis (karfilzomib), Emlipiciti (elotuzumab), Darzalex (daratumumab) och Ninlaro (ixazomib).

NT-rådet rekommenderar regionerna:

- Att använda Kyprolis i kombination med dexametason under förutsättning att avtal om återbäring tecknas med företaget, samt att avstå från behandling med Kyprolis i kombination med lenalidomid och dexametason ([2020-02-11](#))
- 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, samt att inte använda Darzalex i kombination med lenalidomid och dexametason, eller bortezomib och dexametason ([2018-04-19](#))
- Att Ninlaro kan användas till patienter som genomgått minst två tidigare behandlingar av multipelt myelom i enlighet med förmånsbeslut från TLV ([2018-05-25](#))
- Att avstå från behandling med Emlipiciti ([2016-09-01](#))

Därutöver ska användningen av läkemedlen registreras i registret för cancerläkemedel. Registrering är en förutsättning för att få avtalad återbäring för användning av Darzalex.

Kyprolis och Ninlaro är i likhet med bortezomib (Velcade) proteasomhämmare. Emlipiciti och Darzalex är monoklonala antikroppar och har nya verkningsmekanismer.

Regionerna följer hur de läkemedel som ingår i processen för ordnat införande introduceras. Vi följer också hur väl nyinsättning av Darzalex registreras i registret för cancerläkemedel, eftersom det är en förutsättning för det avtal som slutits mellan regionerna och läkemedelsföretaget.

Metod och resultat

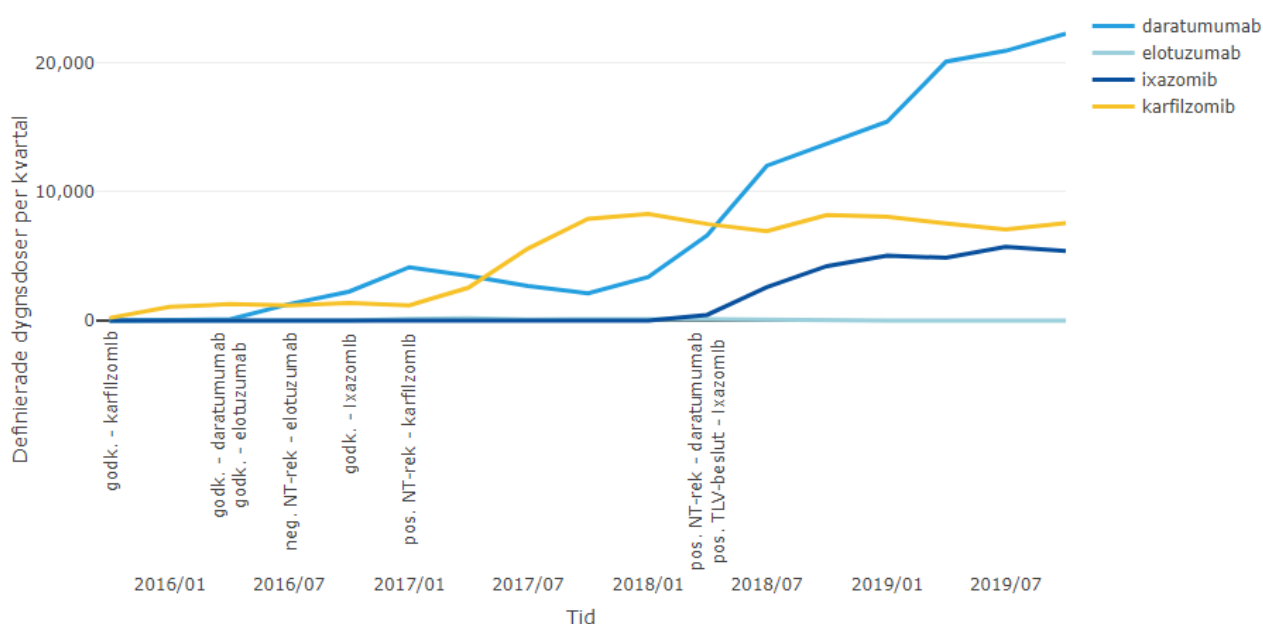
Prissättningen av de nya läkemedlen vid multipelt myelom varierar och för alla av de nya läkemedlen som fått positiv rekommendation finns avtal mellan regionerna och företagen. De kostnader som redovisas i E-hälsomyndighetens (EHM:s) databas är kostnader innan återbäring och stämmer därför inte. För att få en bättre bild av hur de nya läkemedlen används har vi därför utgått från måttet definierade dygnsdoser (DDD). För flera av läkemedlen saknas det måttet och vi har därför uppskattat DDD per förpackning baserat på doseringsinformation i produktresumé (se bilaga längst bak i dokumentet). Vid jämförelser mellan regioner har den totala konsumtionen av läkemedlen justerats för antalet personer i regionen som är äldre än 50 år, för att på det sättet ta hänsyn till skillnader i befolkningsstruktur. De regioner som inte levererar uppgifter om slutenvårdsanvändning av läkemedel (Dalarna och Blekinge) ingår inte i summeringen för slutenvårdsanvändning i respektive sjukvårdsregion.



Introduktionstakt och geografisk variation

Mediantiden mellan godkännande och NT-rekommendation av nya cancerläkemedel har tidigare uppmätts till 137 + 31 dagar, det vill säga lite mindre än 6 månader.¹ För både Kyprolis, Darzalex och Ninlaro tog det ovanligt lång tid från det att läkemedlen blev godkända till att de fick en slutlig NT-rekommendation eller ett subventionsbeslut: 16, 23 respektive 18 månader. I samband med den positiva NT-rekommendationen ökade användningen av läkemedlen påtagligt. För Ninlaro (ixazomib) beror det på att läkemedlet förskrivs via recept och att det inkluderades i läkemedelsförmånerna samtidigt som NT-rekommendationen publicerades, men för Kyprolis (karfilzomib) och Darzalex (daratumumab) är det tydligt att klinikerna i de flesta fall höll tillbaka användningen fram till att rekommendationen kommit (se figur 1). Emlipicit (elotuzumab) har inte fått någon positiv rekommendation, och används inte heller.

Figur 1 Användning av nya läkemedel vid multipelt myelom i Sverige mätt i DDD (särskilt definierade) över tid (kvartal). Information om godkännande för försäljning och aktuella rekommendationer från NT-rådet och subventionsbeslut framgår i x-axeln.

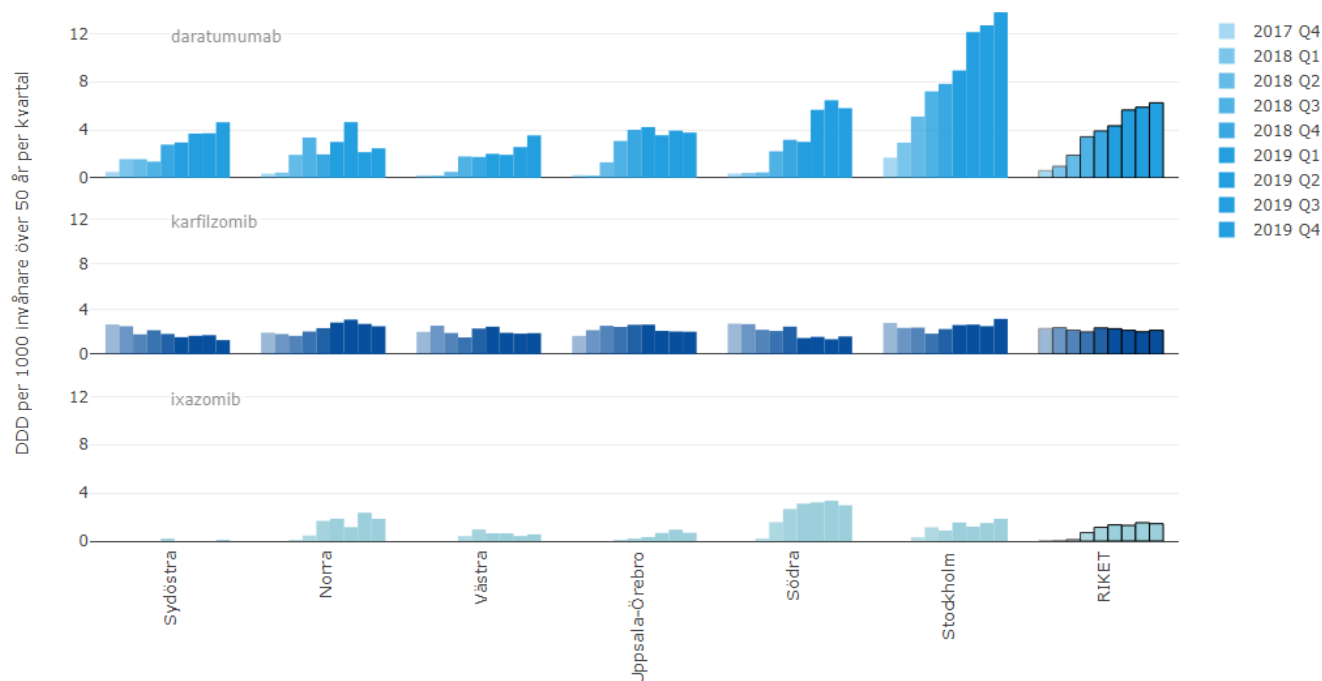


* Data från E-hälsomyndigheten. Uppgifter om försäljning på rekvisition från Blekinge och Dalarna ingår inte analysen från och med 2016 Q1 respektive 2017 Q3.

Vid en jämförelse mellan sjukvårdsregionerna framgår det att man i region Stockholm började använda Darzalex (daratumumab) i viss omfattning långt innan läkemedlet fick positiv NT-rekommendation (se figur 2). I region Stockholm har också användningen ökat i större omfattning jämfört med andra regioner även efter rekommendationen för Darzalex. Skillnaderna mellan regionerna med högst respektive lägst användning av Darzalex är stor och ihållande över tid. Eftersom Darzalex innebär ytterligare en möjlighet för patienter att uppnå remission är den nuvarande användningen geografiskt ojämlig.

¹ Tid från godkännande till beslutsunderlag från TLV + tid från kunskapsunderlag till NT-rekommendation. Vårdanalys rapport 2017:8, Cancerläkemedel, sid. 63

Figur 2 Användning av nya läkemedel vid multipelt myelom i Sverige mätt i DDD (särskilt definierade) över tid (kvartal), justerat för antal 1000 invånare över 50 år, redovisade för enskilda sjukvårdsregioner*. Sjukvårdsregionerna är sorterade baserat på invånarantal, stigande från vänster.



* Data från E-hälsomyndigheten. Uppgifter om försäljning på rekvisition och antal invånare från Blekinge och Dalarna ingår inte i analysen från och med 2016 Q1 respektive 2017 Q3. Halland beräknas som delat mellan Sjukvårdsregion Södra (42 %) och Västra (58%).

Det är osannolikt att den observerade skillnaden mellan framförallt Stockholm och sjukvårdsregioner med lägre användning av daratumumab beror på skillnader i till exempel rapportering till EHM eller skillnader i patientunderlaget. Det finns visserligen skillnader i hur regionerna rapporterar försäljning av slutenvårdsprodukter som beretts av sjukhusapotek – Stockholm redovisar försäljning inklusive restvolym (kassation) medan till exempel Skåne och Västra Götaland inte gör det. För daratumumab har dock restvolymerna varit 2,4 procent (mg) i Stockholm under 2019 och förklarar alltså inte variationen. Data från Region Stockholm visar att de patienter som behandlas där också är boende i samma region, så en ökad patientandel på grund av utomlänsvård förklarar inte heller den högre användningen i Stockholm. Detta stöds också av att användningen av karfilzomib, bortezomib eller talidomidanaloger, som alla distribueras via rekvisition, inte är avvikande för regionen.

Den högre användningen i Stockholm kan snarare bero på att Darzalex används till fler patienter och eventuellt i tidigare behandlingslinjer i Stockholm jämfört med flera andra regioner och att fler har hunnit sättas in på läkemedlet eftersom läkemedlet introducerades tidigare. Ett viktigt skäl till det kan i sin tur vara att vårdgivare haft god kännedom om läkemedlet eftersom Stockholm tidigt deltog i kliniska studier där daratumumab ingick. Det företag som tillhandahåller Darzalex har redovisat fördelningen av antalet patienter i de sex kliniska studier med daratumumab som genomfördes på svenska kliniker och där patienter inkluderades fram till sommaren 2018. Av de 149 patienter som inkluderades stod Stockholm för nära hälften av alla patienter, 70 stycken. Näst störst var Lund och Falun som inkluderade 21 respektive 18 patienter vardera. Företaget framhåller att detta är en viktig orsak till att upptaget av daratumumab i Stockholm har ökat snabbare än i många andra regioner.

Användningen av Kyprolis (karfilzomib) framstår som relativt jämnt geografiskt fördelat. Introduktionshastigheten av Ninlaro (ixazomib) har skiljt sig åt kraftigt över landet. Samtidigt framgår det inte i beslutsunderlaget från TLV om läkemedlet har någon effektfördel jämfört med Velcade (bortezomib) utöver att vara en tablettbehandling. Geografisk variation i användning av Ninlaro behöver därför inte innebära någon påtaglig skillnad i tillgång på läkemedel mellan regionerna.

Uppgifter från registret för cancerläkemedel

I registret för cancerläkemedel kan vårdgivare registrera vilka patienter som sätts in på behandling med vissa på förhand definierade cancerläkemedel – däribland Darzalex (daratumumab), Kyprolis (karfilzomib) och Ninlaro (ixazomib). Utöver behandlingsperiod kan också diagnos, patientens allmäntillstånd, eventuell kombinationsbehandling, behandlingsintention och orsak till avslut av behandling registreras. Syftet med registreringen är att få bättre kännedom om hur användningen av nya läkemedel ser ut i hela landet. På nationell nivå är det prioriterade målet att kunna följa om läkemedelsanvändningen är jämlik över Sverige.

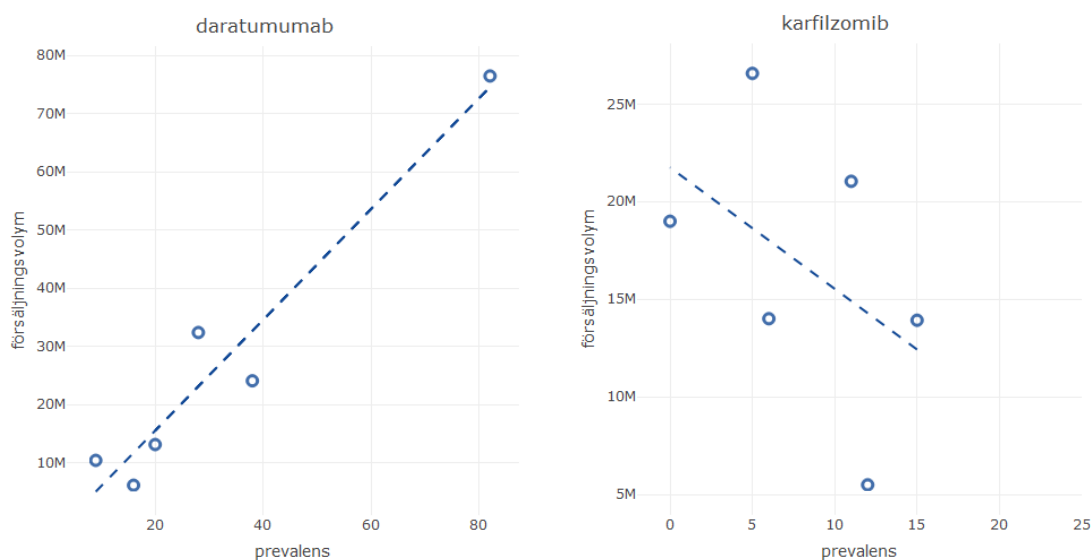
Regionernas samverkansmodell för läkemedel har fått tillgång till aggregerad information från registret för läkemedlen karfilzomib och daratumumab.

Under observationstiden 1 maj 2018 till 23 oktober 2019 finns insättning av 385 patienter på daratumumab registrerat och insättningar av 154 patienter på karfilzomib. Samtidigt finns 192 och 105 avslut av behandling registrerade för respektive läkemedel.

Täckningsgrad

För att uppskatta täckningsgrad i registret beräknades antal prevalenta patienter för daratumumab och karfilzomib i respektive sjukvårdsregion vid utgången av observationsperioden. Antalet registrerade patienter i varje sjukvårdsregion jämfördes sedan med försäljningsvolymen (beräknat som tidigare beskrivits) under år 2019 (figur 3). Det fanns ett tydligt och signifikant samband mellan försäljningsvolym och skattad prevalens enligt registret för daratumumab, men inte för karfilzomib.

Figur 3 Samband mellan försäljningsvolym (Mnkr AUP) under 2019 och skattad prevalens (antal patienter) baserat på uppgifter i register för cancerläkemedel vid utgången av oktober 2019 för läkemedlen daratumumab och karfilzomib. Streckad linje: resultat linjär regression daratumumab ($R^2: 0,93$; $p:0,002$) och karfilzomib ($R^2:0,22$; $p:0,35$).



Täckningsgraden för daratumumab i registret framstår som relativt god. Analysen skulle kunna vara mer informativ om sammanräknad behandlingstid i registret per enskild region under 2019 jämfördes med motsvarande försäljningsvolym.

Uppgifter om behandlingar

Det fanns stora skillnader i hur mycket daratumumab som användes mellan Stockholm och övriga landet (se figur 2). En förklaring till det kan vara att daratumumab i Stockholm satts in tidigare och i kombination med lenalidomid eller bortezomib. Uppgifter om kombinationsbehandlingar hade dock enbart registrerats för en handfull patienter i registret och behandlingsordning går inte heller att utläsa på ett tillförlitligt sätt.

För att få en uppfattning om eventuella skillnader mellan patienter som sattes in på daratumumab i Stockholm och övriga landet kan istället jämförelse av relativ överlevnad efter insättning av läkemedlet göras. Patienter som inledde behandling med daratumumab i Stockholm hade en högre andel överlevande över tid jämfört med patienter som sattes in på läkemedlet i övriga landet. Det kan tyda på att daratumumab sattes in hos patienter i tidigare stadier av sjukdom i Stockholm, men kan också bero på andra faktorer. För fördjupade analyser av vilka patienter som satts in på läkemedlen kan uppgifter från registret för cancerläkemedel kopplas med uppgifter från nationellt kvalitetsregister myelom. Detta försvåras dock av att registret för cancerläkemedel ännu inte är ett nationellt kvalitetsregister, och godkännande för datauttag krävs därför från respektive RCC.

Definierade dygnsdoser (DDD) har definierats för substanser som saknar DDD

Vissa av läkemedlen som används vid multipelt myelom saknar definition av DDD. Detta eftersom de enligt WHO är särskilt svåra att definiera på grund av variation i dosering samt också eftersom de ofta kombineras. För att få en uppfattning om användningen av de olika läkemedlen har vi valt att ta fram uppskattade DDD för dessa. Vi har utgått från den dosering som framgår i läkemedlens produktresumé för behandling efter initieringsfasen. Patientens medelvikt har antagits vara 69 kilo och kroppsytan 1,84 m². För talidomidanalogerna finns redan DDD definierat.

produkt	dos/(kg/m ²)	vikt/yta	dos	längd cykel	administrationer per cykel	Definierad dygnsdos (mg)
elotuzumab	10	75	750	28	2	53,571
daratumumab	16	75	1200	28	1,5	64,286
bortezomib	1,3	1,97	2,561	21	4	0,488
panobinostat	20	1	20	21	6	5,714
karfilzomib	56	1,97	110,32	28	6	23,64
ixazomib	4	1	4	28	3	0,429

Försäljningsdata från E-hälsomyndigheten och aggregerade data från registret för nya cancerläkemedel. Sammanställt av Love Linnér, love.linner@sll.se, 2020-02-06