

Darzalex (daratumumab) vid indikation multipelt myelom NT-rådets yttrande till landstingen 2018-04-19

Rekommendation och sammanvägd bedömning

NT-rådets rekommendation till landstingen 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 inte använda Darzalex i kombination med lenalidomid och dexametason, eller bortezomib och dexametason.
- att teckna det nationellt förhandlade avtal som börjar gälla from 2018-05-01.
- att användningen av Darzalex ska registreras i Kvalitetsregister för nya cancerläkemedel. Registrering i registret är en förutsättning för att få avtalad återbäring för användning av Darzalex. Varje patient ska rapporteras inom en vecka efter att behandlingen har startats. Start- och stoppdatum ska registreras.

Företaget (Janssen Cilag AB) har ansökt om pris och subvention för kombinationen Darzalex med bortezomib och dexametason, samt för Darzalex som monoterapi. TLV avslog 2017-11-24 företagets ansökan om att Darzalex skulle omfattas av läkemedelsförmånerna. TLV bedömer att kostnaderna per vunna kvalitetsjusterade levnadsår är för höga både när det gäller monoterapi och kombinationsbehandling med bortezomib och dexametason.

TLV värderar kostnaden per QALY för Darzalex i monoterapi jämfört med Imnovid i kombination med dexametason (indirekt jämförelse) till mellan 800 000 kronor och 1 550 000 kronor (med fokus mot den övre delen av spannet). TLV värderar kostnaden per QALY för Darzalex i kombination med bortezomib och dexametason jämfört med enbart bortezomib och dexametason till omkring 2 000 000 kronor. För Darzalex i kombination med lenalidomid och dexametason har företaget inte lämnat in någon ansökan, och indikationen har därför inte utvärderats av TLV.

NT-rådet har via en nationell förhandling med företaget tagit fram ett avtal som ger en återbäring på priset för **Darzalex i monoterapi** vilket gör att användning vid en sammanvägd bedömning kan betraktas som kostnadseffektiv. En förutsättning för att erhålla avtalad rabatt är att användningen registreras i Kvalitetsregister för nya cancerläkemedel. NT-rådet vill betona att en avtalskonstruktion som bygger på separat registrering inte är önskvärd. NT-rådet har i detta fall accepterat registrering som ett pilotprojekt. Utvärdering av avtalskonstruktion sker 2 gånger per år i enlighet med registrets rutiner. Företaget har heller inte kunnat erbjuda någon annan lösning för att göra läkemedlet tillgängligt till rimlig kostnad.

Registrering av Darzalex i nya cancerläkemedelsregistret:

- Varje patient ska rapporteras inom en vecka efter att man har startat första dosen
- Start- och stoppdatum ska registreras

För Darzalex som kombinationsbehandling har inte gått att uppnå rimlig kostnad. NT-rådet rekommenderar därför landstingen att inte använda Darzalex i kombination med lenalidomid och dexametason, eller bortezomib och dexametason.

Darzalex som monoterapi

Tillståndets svårighetsgrad anses hög

Åtgärdens effektstorlek är måttlig

Tillståndet är mindre vanligt

Tillförlitligheten i den vetenskapliga dokumentationen är låg

Tillförlitligheten i den hälsoekonomiska värderingen är låg

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. Darzalex har en ny verkningsmekanism jämfört med tidigare tillgängliga behandlingar.

Indikation enl. produktresumén:

Darzalex som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom där tidigare behandling inkluderade en proteasomhämmare och ett immunmodulerande medel och med uppvisad sjukdomsprogression vid senast givna behandling.

Läkemedlet blev godkänt för försäljning 2016-05-20

Aktuell ICD 10-kod är C90.0 Multipelt myelom

Darzalex ges som en infusion (dropp) i en ven. Den rekommenderade dosen är 16 mg per kilo kroppsvikt.

Dosering enl. produktresumén (monoterapi, dosregim 4-veckorscykel):

Darzalex ges en gång i veckan under de första åtta veckorna. Från vecka 9 till vecka 24 varannan vecka, och därefter var fjärde vecka.

Nationella arbetsgruppen för cancerläkemedel (NAC)s bedömning av plats i terapin

Vad läkemedlet tillför för möjligheter utöver dagens behandling

Läkemedlet är en helt ny behandlingsprincip inom myelombehandling, en monoklonal antikropp som ger ytterligare en möjlig angreppspunkt på elakartade myelomceller. Myelomceller uttrycker CD38, vilket gör att behandlingen specifikt triggas igång immunförsvaret mot myelomceller. Det skapar ytterligare en eller flera behandlingslinjer att ge till patienter med en idag icke botbar cancersjukdom. En behandling som inte reducerar det friska immunförsvaret, inte slår ospecifikt på celler som delar sig snabbt (såsom cytostatika). Reducerade hematologiska biverkningar (minskad trombocytopeni och neutropeni och därmed minskad blödnings- och infektionsrisk).

Beskrivning av patienter aktuella för behandling och av patienter där det i dagsläget är tveksamt att använda läkemedlet trots indikation (avgränsning utöver kontraindikationer enligt SPC)

Indikation refraktär eller progressiv sjukdom på både immunmodulerare och proteasomhämmare. Kan ges både till unga liksom gamla relativt sköra patienter även om de är resistenta mot cytostatika, immunmodulerare eller proteasomhämmare. Darzalex utgör ett behandlingsalternativ vid njursvikt (vanligt vid myelom), trombocytopeni eller neutropeni (på grund av tumörinfiltration i benmärgen eller på grund av tidigare given behandling) samt vid neuropati (relativt vanligt vid myelom men framför allt vid behandling med proteasomhämmare).

Största majoriteten av patienter skulle kunna ges denna behandling förutom när ren palliation/vård i livets slutskede ska ges.

Bedömning av behov av förändringar i vårdorganisationen

Behandlande läkare och sköterskor måste vara väl förtrogna med immunreaktioner, vilket hematolog-Sverige redan har mångårig erfarenhet av i och med andra diagnoser där antikropsbehandlingar har givits.

Infusion av antikroppar tar längre tid initialt jämfört med enskilda cytostatika-infusioner, och kräver mer resurser inom öppenvården, men kan komma att reducera behovet av slutenvård samt eventuellt i framtiden ändra synen på autolog stamcellstransplantation.

Bedömning av utbildningsbehov

För närvarande inget ökat utbildningsbehov inom hematologin på grund av Darzalex.

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)

Motivering: 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 i monoterapi bedöms som måttlig (på en skala av liten, måttlig, stor och mycket stor)

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 procent som fick Darzalex svarade fullständigt eller delvis på behandling i studierna (95 % KI, 23.7–39.2).

Tillförlitlighet i den vetenskapliga dokumentationen

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

Motivering: Det saknas direkt jämförande studier mellan Darzalex i monoterapi och andra behandlingar. Dessutom är de studier på Darzalex som finns idag relativt små studier utan kontrollarm. Kombinationsanalysen av de två studierna är gjord utan att det har justerats för olikheter mellan patientpopulationerna från respektive studie. Det finns stora skillnader mellan populationerna, t.ex. avseende antal tidigare behandlingar och andel patienter som var refraktära till den senaste behandlingen.

Förekomst av tillståndet

Tillståndet är mindre vanligt (på en skala av mycket sällsynt, sällsynt, mindre vanligt, och vanligt). Cirka 600 svenskar insjuknar i multipelt myelom varje år. Högst 200 patienter per år uppskattas vara aktuella för behandling vid den aktuella indikationen.

Åtgärdens kostnadseffektivitet

Med kassation i beaktning kostar Darzalex i monoterapi 220 000 kronor per cykel (28-dagarsperiod) de två första behandlingscyklerna (åtta veckor), 110 000 kronor per cykel under cykel 3 till 6 och 55 000 kronor per cykel därefter. Kostnaden är beräknad utifrån det ansökta priset (AUP) för Darzalex.

TLV:s bedömning av Darzalex i monoterapi:

Med tanke på den mycket stora osäkerhet som råder gällande den relativa överlevnaden både på kort och lång sikt mellan patienter som har fått antingen Darzalex eller Imnovid i kombination med dexametason har TLV valt att inte utgå från ett enda grundscenari. I stället presenteras ett spann för kostnadseffektivitetskvoten med en kostnad per vunnen QALY mellan 800 000 kronor och 1 550 000 kronor. Med tanke på flera mycket stora osäkerheter, däribland metodologiska frågetecken kring den indirekta effektjämförelsen och patienternas ålder, anser TLV det vara rimligast att fokusera mot den övre delen av spannet. Kostnaden per vunnen QALY är enligt TLV:s bedömning mycket hög.

NT-rådet har efter nationell förhandling med företaget kommit överens om en återbäring på priset för Darzalex i monoterapi som gör att användningen kan betraktas som kostnadseffektiv. Avtalet bygger på att registrering av initierande och avslutande av behandling sker i Kvalitetsregister för nya cancerläkemedel. Avtalskonstruktionen utgör ett undantag från vad NT-rådet normalt accepterar och kommer utvärderas som ett pilotprojekt.

Tillförlitlighet i den hälsoekonomiska bedömningen

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

Företagets hälsoekonomiska modell 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.

Referenser

[TLV:s beslut om läkemedelsförmån](#)

[EPAR \(produktresumé\)](#)

Länkar till mer information

[Assessment report \(effekt och säkerhet\)](#)

[Om kvalitetsregistret för nya cancerläkemedel](#)

Studier

[GEN501](#)

[SIRIUS](#)

[Kombinationsanalys](#)

Närvarande vid beslut

Mårten Lindström, tf ordförande NT-rådet; Mikael Köhler, Uppsala/Örebro sjukvårdsregion; Johannes Blom, sjukvårdsregion Stockholm/Gotland; Anna Lindhé, Västra regionen; Maria Landgren, Södra regionen; Freddi Lewin, Sydöstra sjukvårdsregionen; Anders Bergström, Norra sjukvårdsregionen.

Ingen ledamot deklarerade någon intressekonflikt för det aktuella ärendet.