

INFÖRANDE- OCH UPPFÖLJNINGSPROTOKOLL FÖR NATIONELLT ORDNAT INFÖRANDE AV LÄKEMEDEL

Läkemedel vid multipelt myelom

Detta dokument syftar till att vara ett stöd och samlat kunskapsunderlag till landstingen vid introduktion av nya läkemedel.

Protokollet kan komma att uppdateras efter hand som information blir tillgänglig

Innehållsförteckning

INFÖRANDE- OCH UPPFÖLJNINGSPROTOKOLL FÖR NATIONELLT ORDNAT INFÖRANDE AV LÄKEMEDEL	1
1. Sammanfattning och rekommendation	4
1.1. Bakgrund	4
1.2. Sammanfattning av införande- och uppföljningsprotokoll	4
1.3. Nuvarande rekommendation från NT-rådet	4
2. Motivering till behov av nationellt införande- och uppföljningsprotokoll.....	5
3. Översikt om läkemedlet	5
3.1. Terapiklass, typ av läkemedel, ATC-kod, verkningsmekanism	5
3.2. Praktisk hantering avseende dosering, behandlingstid och administrationsätt	6
3.3. Rekvisitions- eller receptläkemedel	6
3.4. Godkännandeprocess	6
3.5. Intressenter/berörda parter.....	7
4. Bedömning av läkemedlets plats i terapin	7
4.1. Befintlig terapi och läkemedel i pipeline.....	7
4.2. Kliniska experters medicinska bedömning av platsen i terapin för nya läkemedel för behandling vid multipelt myelom	7
4.2.1. Beskrivning av patienter aktuella för behandling	7
4.2.2. Patienter där det i dagsläget är tveksamt att använda läkemedlen trots indikation (avgränsning utöver kontraindikationer enligt SPC)	8
4.2.3. Bedömning av behov av förändringar i vårdorganisationen.....	8
4.2.4. Bedömning av utbildningsbehov.....	8
4.2.5. Bedömning av antal individer aktuella för behandling i Sverige.....	9
4.3. Nationella och internationella riktlinjer	9
5. Dokumentation & regulatoriska krav	9
5.1. Tidig bedömningsrapport via Horizon scanning.....	9
5.2. Produktresumé, EPAR	9
5.3. Vetenskapligt underlag med avseende på effekt och säkerhet.....	9
5.4. EMA:s godkännandevillkor och uppföljningskrav	9
5.5. Sammanställning av publicerat vetenskapligt underlag (oktober 2016)	10
6. Kostnadsaspekter	11
6.1. Pris per förpackning och behandling.....	11

6.2.	Hälsoekonomi.....	11
7.	Uppföljningsplan för introduktion av läkemedel vid multipelt myelom.....	12
7.1.	Målsättningen med uppföljningen på nationell nivå	12
7.2.	Uppföljning av nya läkemedel vid multipelt myelom.....	12
8.	Tidplan för nationellt ordnat införande	13
9.	Kommunikationsplan	13
9.1.	Mottagare och tidpunkt för kommunikation av färdigt protokoll	13
9.2.	Kommunikation av uppföljningsresultaten, mottagare och kanal.....	14
10.	Beskrivning av bakgrund och hur protokollet tagits fram.....	14
11.	Referenslista för punkt 5.5 Sammanställning av publicerat vetenskapligt underlag.....	15
12.	Deklaration av jäv.....	15

1. Sammanfattning och rekommendation

1.1. Bakgrund

Inom den nationella samverkansmodellen för läkemedel har beslut fattats om framtagande av ett införande- och uppföljningsprotokoll för nya läkemedel vid multipelt myelom. Denna version beskriver läkemedlen Kyprolis, Empliciti, Darzalex och Ninlaro. I dagsläget är det dock endast användning av Kyprolis i kombination med dexametason, se 1.3, som rekommenderas av NT-rådet. Protokollet kan uppdateras om NT-rådets rekommendationer ändras.

1.2. Sammanfattning av införande- och uppföljningsprotokoll

Plats i terapin

Patienter med recidiverande och/eller refraktärt multipelt myelom i andra linjens behandling och framåt. Patienter som sviktar på immunomodulerare och proteasomhämmare eller fått svåra biverkningar av tidigare terapier.

Ca 400 patienter bedöms vara aktuella för behandling med de nya läkemedlen.

I nuläget är det av kostnadsskäl enbart Kyprolis i kombination med dexametason som rekommenderas av NT-rådet. För övriga indikationer och läkemedel rekommenderar NT-rådet landstingen att avstå eller avvakta med behandling.

Kostnadsaspekter

Kyprolis i kombination med dexametason

Med TLVs antaganden är kostnaden per vunnet QALY för Kyprolis som tillägg till dexametason omkring 2,7 Mkr. NT-rådet har fört diskussioner med företaget vilket resulterat i ett avtal innebärande en reducerad läkemedelskostnad som gör att behandling med Kyprolis i kombination med dexametason kan bedömas som kostnadseffektiv.

Uppföljning

För att möjliggöra en nationell uppföljning rekommenderas en så fullständig inrapportering till myelomregistret som möjligt samt rapportering till registret för nya läkemedel i cancervården.

1.3. Nuvarande rekommendation från NT-rådet

Kyprolis

- NT-rådet rekommenderar landstingen att avstå från behandling med Kyprolis i kombination med lenalidomid och dexametason (2017-03-20)
- NT-rådet rekommenderar landstingen att använda Kyprolis i kombination med dexametason under förutsättning att avtal om återbäring tecknas med företaget (2017-03-20) [Länk till NT-rådsrekommendation](#)

Empliciti

- NT-rådet rekommenderar landstingen att avstå från behandling med Empliciti (2016-09-01) [Länk till NT-rådsrekommendation](#)

Darzalex

- NT-rådet rekommenderar landstingen att avvakta med behandling med Darzalex fram till dess att en hälsoekonomisk värdering föreligger och NT-rådet avgivit en rekommendation om användning (2017-04-18) [Länk till NT-rådsrekommendation](#)

Ninlaro

- NT-rådet rekommenderar landstingen att avvakta med behandling med Ninlaro fram till dess att en hälsoekonomisk värdering föreligger och NT-rådet avgivit en rekommendation om användning (2017-04-18) [Länk till NT-rådsrekommendation](#)

2. Motivering till behov av nationellt införande- och uppföljningsprotokoll

Det har under det senaste året tillkommit flera nya terapier vid multipelt myelom. De flesta av dessa är en tillägsbehandling, vilket gör att läkemedelskostnaden ökar avsevärt för behandling. För att på ett strukturerat sätt introducera nya läkemedel och få samlad erfarenhet av hur dessa läkemedel används i klinisk vardag, samt för att ge patienter i Sverige samma förutsättningar har NT-rådet beslutat att ta fram ett införande- och uppföljningsprotokoll för nya läkemedel för behandling vid multipelt myelom.

3. Översikt om läkemedlen

3.1. Terapiklass, typ av läkemedel, ATC-kod, verkningsmekanism

Substans	Läkemedelsnamn	Verkningsmekanism	ATC-kod
Karfilzomib	Kyprolis	Proteasomhämmare	L01XX45
Elotuzumab	Empliciti	Antikropp mot SLAMF7	L01XC
Daratumumab	Darzalex	CD38-antikropp	L01XC24
Ixazomib	Ninlaro	Proteasomhämmare	L01XX50

Regulatoriska myndigheter har godkänt indikation enligt nedan.

Substans	Indikation
Karfilzomib	<i>Kyprolis i kombination med antingen lenalidomid och dexametason eller enbart dexametason är indicerat för behandling av multipelt myelom hos vuxna patienter som tidigare har fått minst en behandling.</i>
Elotuzumab	<i>Empliciti i kombination med lenalidomid och dexametason är indicerat för behandling av multipelt myelom hos vuxna patienter som har fått minst en tidigare behandlingsregim.</i>
Daratumumab	<i>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. Darzalex i kombination med lenalidomid och dexametason, eller bortezomib och dexametason, är indicerat för behandling av vuxna patienter med multipelt myelom som har genomgått minst en tidigare behandling.</i>
Ixazomib	<i>NINLARO i kombination med lenalidomid och dexametason är indicerat för behandling av vuxna patienter med multipelt myelom som tidigare har fått minst en behandling.</i>

Aktuell ICD 10-kod: C90.0 Multipelt myelom

3.2. Praktisk hantering avseende dosering, behandlingstid och administrationssätt

Observera att det i nuläget av kostnadsskäl enbart är Kyprolis i kombination med dexametason, som NT-rådet rekommenderar användning av. För övriga läkemedel rekommenderar NT-rådet landstingen att avstå eller avvakta med behandling.

Substans	Dosering
Karfilzomib	Kyprolis ges som en infusion (dropp) i en ven. Det ges i 28-dagarskurer på dag 1, 2, 8, 9, 15 och 16 i varje behandlingskur. Från och med den 13:e kuren och framåt ges inte doserna dag 8 och 9 om Kyprolis ges tillsammans med lenalidomid och dexametason. <i>Kyprolis i kombination med lenalidomid och dexametason:</i> Startdosen är 20 mg per kvadratmeter kroppsytta. Om denna dos tolereras ökas dosen från och med dag 8 i cykel 1 till 27 mg/m ² . <i>Kyprolis i kombination med dexametason:</i> Startdosen är 20 mg per kvadratmeter kroppsytta. Om denna dos tolereras ökas dosen från och med dag 8 i cykel 1 till 56 mg/m ² .
Elotuzumab	Empliciti ges som en infusion (dropp) i en ven. Behandlingen ges under 28-dagarscykler. Empliciti ges då en gång i veckan under de första två cyklerna (på dag 1, 8, 15 och 22) och en gång varannan vecka under påföljande cykler (dag 1 och 15). Dosen är 10 mg per kilogram kroppsvikt.
Daratumumab	Darzalex ges som en infusion (dropp) i en ven. Den rekommenderade dosen är 16 mg per kilo kroppsvikt. <i>Darzalex som monoterapi och i kombination med lenalidomid (dosregim 4-veckorscykel):</i> Darzalex ges en gång i veckan under de första åtta veckorna. Från vecka 9 till vecka 24 varannan vecka, och därefter var fjärde vecka. <i>Darzalex i kombination med bortezomib (dosregim 3-veckorscykel):</i> Darzalex ges en gång i veckan under de första nio veckorna. Från vecka 10 till 24 var tredje vecka, och därefter var fjärde vecka.
Ixazomib	Rekommenderad startdos av Ninlaro är 4 mg som administreras oralt en gång i veckan på dag 1, 8 och 15 i en 28-dagars behandlingscykel.

3.3. Rekvisitions- eller receptläkemedel

Kyprolis, Empliciti samt Darzalex är infusionsberedningar och hanteras som rekvisitionsläkemedel. Ninlaro är en tablettbehandling som förskrivs på recept.

3.4. Godkännandeprocédur

Central godkännandeprocédur.

Substans	Utlåtande EMA/CHMP (Positive Opinion) för aktuell indikation	Marknadsförings- Godkännande
Karfilzomib	2015-09-24, 2016-05-26	2015-11-19, 2016-05-26
Elotuzumab	2016-01-28	2016-05-11
Daratumumab	2016-04-01, 2017-02-23	2016-05-20, 2017-04-28
Ixazomib	2016-09-15	2016-11-21

3.5. Intressenter/berörda parter

Intressenter/berörda parter	
Specialistförening	Svensk förening för hematologi
Patientförening	Blodcancerförbundet
Marknadsförande företag	Amgen (Kyprolis), Jansen (Darzalex), BMS (Empliciti), Takeda (Ninlaro)

4. Bedömning av läkemedlens plats i terapin

4.1. Befintlig terapi och läkemedel i pipeline

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. Patientens ålder och samsjuklighet bestämmer val av primär behandling. Patienter upp till 65-70 år är kandidater för högdos melfalan i engångsdos och autolog stamcellstransplantation (ASCT) som ges efter en induktionsbehandling. Induktionsbehandlingen består vanligtvis av 3-5 cykler av bortezomib och dexametason plus ett immunmodulerande läkemedel (ex. talidomid, lenalidomid och pomalidomid) eller en alkylare. Patienter över 65-70 år, eller patienter med betydande samsjuklighet, erbjuds i första hand cytostatika, proteasomhämmare och immunomodulerande terapi.

Då sjukdomen återkommer (recidiverar) finns flera olika behandlingsalternativ. Vid god första respons kan den tidigare behandlingen upprepas, eller så väljer man en alternativ behandling med andra läkemedel. Vid återfall används i många fall kombinationer av flera olika läkemedel. Ofta ges dexametason plus en immunomodulerare och/eller proteasomhämmare.

4.2. Kliniska experters medicinska bedömning av platsen i terapin för nya läkemedel för behandling vid multipelt myelom

I stycket nedan resonerar kliniska experter kring de olika läkemedlens plats i terapin utifrån indikationer, effekt, biverkningar och beredningsform. I nuläget är det dock enbart Kyprolis i kombination med dexametason som rekommenderas av NT-rådet. För övriga indikationer och läkemedel rekommenderar NT-rådet landstingen att avstå eller avvakta med behandling. Se punkt 1.3 för mer information om NT-rådets rekommendationer.

4.2.1– 4.2.5 Bedömning av plats i terapin är gjord av Markus Hansson, överläkare Skånes Universitetssjukhus, Stefan Norin, överläkare Hematologiskt centrum Karolinska Universitetssjukhuset, Cecilie Hveding Blimark, överläkare hematologi Sahlgrenska Universitetssjukhuset. De har lämnat jävsdeklarationer, se punkt 12 Deklaration av jäv. Maria Strandberg, överläkare hematologi Sundsvalls sjukhus har som representant för NAC också medverkat i bedömningen.

4.2.1. Beskrivning av patienter aktuella för behandling

De nya läkemedlen Kyprolis, Empliciti, Darzalex och Ninlaro har än så länge sin plats i terapin vid recidiv av sjukdomen. Det är svårt att göra en inbördes rangordning mellan de nya läkemedlen då de har olika verkningsmekanismer, biverkningsprofiler och passar olika

patienter, samt att det saknas jämförande randomiserade fas III head to head studier mellan läkemedlen. Alla läkemedlen (Kyprolis, Empliciti, Darzalex och Ninlaro) är godkända för kombinationsbehandling med lenalidomid och dexametason efter minst en tidigare behandlingslinje. Darzalex är även godkänd att användas i kombination med dexametason och bortezomib, och Kyprolis enbart med dexametason, efter minst en tidigare behandlingslinje. Bedömningen är att läkemedlen framför allt kommer att vara aktuella för andra linjen eller senare linjers behandling.

Darzalex är även godkänd som monoterapi för patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom där tidigare behandling inkluderat en proteasomhämmare och ett immunmodulerande medel. Darzalex plats i terapin som monoterapi bedöms vara tredje linjens behandling och framåt av refraktära patienter som sviktar på immunomodulerare och proteasomhämmare. Läkemedlet kan också vara aktuellt för patienter som fått svåra biverkningar av immunomodulerare och proteasomhämmare. De patienter som svarar på Darzalex, även refraktära, kan få mycket långa svar, men eftersom inte alla svarar på behandlingen så görs bedömningen att läkemedlet bör kombineras med lenalidomid/bortezomib och dexametason.

Läkemedlens plats i terapin styrs också av biverkningsprofiler. Antikroppar, såsom Empliciti och Darzalex kan ges utan risk för benmärgstoxicitet eller andra typiska cellgiftsbiverkningar, och dessa läkemedel ter sig anmärkningsvis väl tolererade hos denna hårt behandlade grupp patienter. De kardiovaskulära biverkningar som eventuellt kan uppkomma av Kyprolis gör att det inte är ett förstahandsval vid känd hjärtsvikt. Ninlaro som är en tablettbehandling saknar de infusionsrelaterade biverkningar som kan uppkomma med de andra läkemedlen, och kan vara ett alternativ då peroral behandling efterfrågas, men bör i recidivsituationen bara användas i kombination med andra medel.

4.2.2. Patienter där det i dagsläget är tveksamt att använda läkemedlen trots indikation (avgränsning utöver kontraindikationer enligt SPC)

Ingen avgränsning finns.

4.2.3. Bedömning av behov av förändringar i vårdorganisationen

De proteasomhämmare och antikroppar som administreras intravenöst kräver att uppmärksamhet riktas mot eventuella överkänslighetsreaktioner och kan innebära ett ökat behov av dagvårdsplatser med tillgänglig kompetens för monitorering av vitala funktioner och hantering av infusionsrelaterade biverkningar.

4.2.4. Bedömning av utbildningsbehov

Utbildning krävs för läkare inom hematologi. Svensk förening för hematologi och regioner arrangerar nationella och regionala utbildningar 2016-2017 om de nya läkemedlen för myelom.

4.2.5. Bedömning av antal individer aktuella för behandling i Sverige

Antalet patienter som insjuknar i multipelt myelom årligen är ca 600. Uppskattningsvis startas årligen ca 700 behandlingar i andra linjen eller senare, och ca 400 patienter bedöms vara aktuella för behandling med de nya läkemedlen.

4.3. Nationella och internationella riktlinjer

Nationella riktlinjer RCC - [Nationellt vårdprogram](#) (2016)

5. Dokumentation & regulatoriska krav

5.1. Tidig bedömningsrapport via Horizon scanning

Tidiga bedömningsrapporter levererades till landsting, NT-rådet och TLV:

Karfilzomib 2015-10-07

Elotuzumab 2016-02-11

Ixazomib 2016-03-03

Daratumumab 2016-04-26

5.2. Produktresumé, EPAR

Substans	Produktresumé, EPAR
Karfilzomib	Produktresumé Kyprolis
Elotuzumab	Produktresumé Emlipicit
Ixazomib	Produktresumé Ninlaro
Daratumumab	Produktresumé Darzalex

5.3. Vetenskapligt underlag med avseende på effekt och säkerhet

Substans	EPAR European Public Assessment report
Karfilzomib	Assessment report Kyprolis
Elotuzumab	Assessment report Emlipicit
Ixazomib	Assessment report Ninlaro
Daratumumab	Assessment report Darzalex

För klinisk effekt, se punkt 2.4 alt. 2.5 under Scientific Discussion

För säkerhet, se punkt 2.5 alt. 2.6 under Scientific Discussion

5.4. EMA:s godkännandevillkor och uppföljningskrav

Företagen är ålagda att lämna in säkerhetsrapporter fortlöpande enligt EMA:s direktiv samt att följa den riskhanteringsplan som finns för respektive läkemedel. Ninlaro har ett villkorat godkännande och har särskilda villkor som ska komplettera åtaganden efter godkännande för försäljning, se EPAR produktresumé punkt E bilaga II. Även Darzalex erhöll först ett villkorat godkännande. Dessa villkor är uppfyllda, och det villkorade godkännandet för Darzalex har ändrats till fullständigt godkännande.

5.5. Sammanställning av publicerat vetenskapligt underlag (oktober 2016)

Kyprolis har undersökts i en fas III-studie (ASPIRE)¹ på 792 patienter med recidiverande multipelt myelom. I studien jämfördes Kyprolis i kombination med lenalidomid och dexametason med enbart lenalidomid och dexametason. Median progressionsfri överlevnad var 26,3 månader för Kyprolis-kombinationen jämfört med 17,6 månader för patienter som fick enbart lenalidomid och dexametason. I en annan studie (ENDEAVOR)² på 929 patienter med multipelt myelom och vars sjukdom hade förvärrats trots tidigare behandling jämfördes kombinationen av Kyprolis och dexametason med bortezomib och dexametason. Studien visade att kombinationen av Kyprolis och dexametason var effektivare vad gäller att förlänga den progressionsfria överlevnaden jämfört med bortezomib och dexametason. Median progressionsfri överlevnad för patienter som fick Kyprolis plus dexametason var 18,7 månader jämfört med 9,4 månader för patienter som fick bortezomib och dexametason. De vanligaste biverkningarna för Kyprolis är anemi, trötthet, diarré, trombocytopeni, illamående, feber, andningsproblem, luftvägsinfektion, hosta och perifert ödem. De allvarligaste biverkningarna är toxiska effekter på hjärta, lungor och lever, hypertoni, pulmonell hypertension, andningsproblem, akut njursvikt, tumörlyssyndrom, reaktioner på infusionen, trombocytopeni, PRES (en hjärnsjukdom som kan förbättras över tid), samt TTP/HUS (sjukdom som påverkar blodkoagulationen).

Empliciti har undersökts i en fas III-studie (ELOQUENT-2)³ på 646 patienter med recidiverande multipelt myelom. I studien jämfördes Empliciti i kombination med lenalidomid och dexametason med enbart lenalidomid och dexametason. Median progressionsfri överlevnad var 19,4 månader för Empliciti-kombinationen jämfört med 14,9 månader för patienter som fick enbart lenalidomid och dexametason. Dessutom fick fler patienter en delvis eller fullständig remission av sin sjukdom med Empliciti-kombinationen (79 procent av patienterna) jämfört med de patienter som endast tog de andra två läkemedlen (66 procent av patienterna). Säkerhetsprofilen för Empliciti är som förväntat med avseende på den immunologiska verkningsmekanismen. De vanligaste biverkningarna för Empliciti är infusionsreaktioner såsom feber och frossa, diarré, bältros, halsont, hosta, lunginflammation, övre luftvägsinfektion, lymfopeni och viktnedgång. Den allvarligaste biverkningen är lunginflammation.

Darzalex har undersökts i två studier (GEN501, fas I/II och SIRIUS fas II)^{4,5} på 148 patienter med multipelt myelom som fått minst 2 respektive 3 tidigare behandlingslinjer. En kombinationsanalys⁶ av de två studierna visar att omkring 31 procent som fick Darzalex svarade fullständigt eller delvis på behandling i studierna. I studierna jämfördes inte Darzalex med någon annan behandling. I en fas III-studie (CASTOR)⁷ med 498 patienter med recidiverande/refraktärt multipelt myelom jämfördes Darzalex i kombination med bortezomib och dexametason med enbart bortezomib och dexametason. Tolv månaders progressionsfri överlevnad var 61 % i Darzalex-kombinationen jämfört med 27 % för bortezomib och dexametason. I en fas III studie (POLLUX)⁸ med 569 patienter med recidiverande multipelt myelom jämfördes Darzalex i kombination med lenalidomid och dexametason med enbart lenalidomid och dexametason. Tolv månaders progressionsfri överlevnad var 83 % i Darzalex-kombinationen jämfört med 60 % för patienter som fick enbart lenalidomid och dexametason. De vanligaste biverkningarna för Darzalex är infusionsreaktioner, trötthet, illamående, diarré, muskelspasmer, feber, hosta, andningsproblem, neutropeni, trombocytopeni och övre luftvägsinfektion. Allvarliga

biverkningar är lunginflammation, övre luftvägsinfektion, influensa, feber, diarré och förmaksflimmer.

Ninlaro har undersökts i en fas III-studie (TOURMALINE-MM1)⁹ på 722 patienter med recidiverande/refraktärt multipelt myelom. I denna studie jämfördes Ninlaro i kombination med lenalidomid och dexametason med enbart lenalidomid och dexametason. Progressionsfri överlevnad var 20,6 månader för Ninlaro-kombinationen jämfört med 14,7 månader för patienter som enbart fick lenalidomid och dexametason. Svar sågs hos 78,3 % av de patienter som behandlats med Ninlaro-kombinationen jämfört med 71,5 % av patienterna som fått enbart lenalidomid och dexametason. De vanligaste biverkningarna för Ninlaro är diarré, förstoppning, trombocytopeni, perifer neuropati, illamående, ödem, kräkning och ryggvärk. De allvarligaste biverkningar är trombocytopeni och diarré.

6. Kostnadsaspekter

6.1. Pris per förpackning och behandling

Substans	Produkt	Listpris/förpackning, (SEK)	Förpackning
Karfilzomib	Kyprolis	Kyprolis 60 mg 1 styck Injektionsflaska 11 452 kr* (190,87 kr/mg). Startdosen är 20 mg per kvadratmeter kroppsyta. (Ex. 80 kg 180 cm = 2 m ² = 7 635 kr/infusionstillfälle (10 307 kr/infusionstillfälle om dosen höjs till 27 mg/m ² , och 21 377 kr vid 56 mg/m ²))	Pulver till infusionsvätska, lösning 60 mg 1 styck Injektionsflaska 30 mg 1 styck Injektionsflaska 10 mg 1 styck injektionsflaska
Daratumumab	Darzalex	Darzalex 20 mg/ml 20 milliliter 18 564 kr* (46,41 kr/mg) Rekommenderad dos per infusionstillfälle är 16 mg/kg kroppsvikt. (Ex. 80 kg = 59 405 kr/infusionstillfälle)	Koncentrat till infusionsvätska, lösning 20 mg/ml 5 och 20 milliliter Injektionsflaska
Elotuzumab	Empliciti	Empliciti 300 mg 1 styck injektionsflaska 10 892,50 kr* (36,31 kr/mg) Rekommenderad dos per infusionstillfälle är 10 mg/kg kroppsvikt. (Ex. 80 kg = 29 047 kr/infusionstillfälle)	Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning 300 mg 1 styck Injektionsflaska 400 mg 1 styck Injektionsflaska
Ixazomib	Ninlaro	Prisuppgift saknas vid tidpunkten för detta protokoll.	Kapsel, hård 2,3 mg, 3 mg och 4 mg.

*Prisuppgift (AUP) Apoteket AB, december 2016

Vid pris per behandling har inte hänsyn tagits till eventuellt överskott i öppnad injektionsflaska. Kostnaden per behandling kan därför bli högre i de fall eventuellt överskott behöver kasseras.

6.2. Hälsoekonomi

Kyprolis

[Länk till TLVs bedömning, Kyprolis i kombination med dexametason](#)

[Länk till TLVs bedömning, Kyprolis i kombination med lenalidomid och dexametason](#)

Empliciti

[Länk till TLVs bedömning, Empliciti](#)

Darzalex

Företaget har valt att Darzalex som monoterapi vid behandling av multipelt myelom i senare behandlingslinjer inte längre ska utvärderas i klinikläkemedelsuppdraget (17-03-29).

[Länk till information TLV](#)

[Länk till information NT-rådet](#)

Ninlaro

Företaget har ansökt om att Ninlaro ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs, men har sedan återkallat ansökan och TLV har därför avskrivit ärendet från vidare handläggning (17-05-09).

7. Uppföljningsplan för introduktion av läkemedel vid multipelt myelom

Uppföljningen består av två delar, försäljningsstatistik samt en uppföljningsrapport efter en tids användning.

Varje kvartal redovisas försäljningsstatistik för samtliga nationellt introducerade läkemedel både på nationell nivå och för respektive landsting via en rapport till landstingens kontaktpersoner. Syftet är att ge varje landsting möjlighet att utvärdera sin egen läkemedelsanvändning.

En uppföljningsrapport tas fram cirka två år efter introduktionen på marknaden som redovisar en djupare analys av användningen. Uppföljningen är dock starkt beroende av att data finns tillgänglig. Målsättningen är att inkludera alla patienter som fått behandling under de första två åren efter introduktionen av läkemedlen på marknaden.

7.1. Målsättningen med uppföljningen på nationell nivå

- Kartlägga regionala skillnader/likheter i landet avseende läkemedlens användning och patienternas ålder, kön, bostadsort, utbildnings- och inkomstnivå.
- Följa följsamhet till rekommendationerna i införande- och uppföljningsprotokollet.
- Visa värdet av behandlingen i klinisk vardag.

7.2. Uppföljning av nya läkemedel vid multipelt myelom

Vid uppföljning av nya läkemedel används de nationella register som innehåller data av vikt för en samlad uppföljning. Genomförandet sker med etikgodkännande och data sammanställs av Socialstyrelsen för analys och framtagande av en rapport. Socialstyrelsens hälsodataregister (läkemedels-, patient- och dödsorsaksregistret), SCB:s register samt de olika kvalitetsregistren utgör grunden för nationell uppföljning.

För läkemedel som förskrivs på recept finns information tillgänglig i läkemedelsregistret, för de nu aktuella myelomläkemedlen är det endast Ninlaro som företrädesvis förskrivs på recept. De övriga läkemedlen: Darzalex, Kyprolis och Empliciti rekvireras och administreras

på sjukhus. För sjukhusadministrerade läkemedel finns i dag ingen generell nationell datakälla att tillgå med information om vilka individer som får behandling. Därför är det avgörande för uppföljning av de nya läkemedlen vid myelom att data samlas in i de separata kvalitetsregister som finns tillgängliga.

För att möjliggöra en god nationell uppföljning krävs att det är god täckningsgrad i kvalitetsregistren vilket förutsätter aktiv inrapportering från professionen. För uppföljning av läkemedel för behandling av myelom finns två register att rapportera in data till "Nationellt kvalitetsregister för myelom" samt registret "Nya läkemedel i cancervården".

Nationellt kvalitetsregister för myelom

Myelomregistret utgör ett delregister i Blodcancerregistret som ingår i det webbaserade kvalitetsregistret på INCA-plattformen. Registret har inte varit anpassat för att följa upp läkemedelsanvändning i flera linjer vid behandling av multipelt myelom, men är nu under utveckling. En dialog förs med registret hur data kan samlas in och sammanställas på bästa sätt. Vid behandling med de nya läkemedlen mot myelom rekommenderas så fullständig registrering i myelomregistret som möjligt enligt registrets riktlinjer.

<http://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/myelom/kvalitetsregister/>

Nya läkemedel i cancervården

Ett nytt nationellt register för all läkemedelsanvändning inom cancerområdet är under uppbyggnad. Ansvaret för registret finns hos "RCC i samverkan". Det nya registret bygger på det redan befintliga registret "Nya läkemedel i cancervården" vars variabler kan användas tillsvidare och överförs till det nya registret när det finns tillgängligt. Under förutsättning att registret kommer i bruk i tillräckligt stor grad kan även det ge information till uppföljningen av myelomläkemedel.

<http://www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/kunskapsstyrning/cancerlakemedel/kvalitetsregister/>

8. Tidplan för nationellt ordnat införande

- **Tidpunkter för revision av protokollet**
Om det tillkommer fler produkter inom samma läkemedelsklass, nya rekommendationer, hälsoekonomiska bedömningar eller tillgängliggörs data för läkemedel inom protokollet kan nya versioner komma att publiceras.
- **Tidpunkt för start av införande**
Införandet av Kyprolis startade i samband med NT-rådets rekommendation till landstingen att använda Kyprolis i kombination med dexametason under förutsättning att avtal om återbäring tecknas med företaget (2017-03-20). För övriga indikationer och läkemedel rekommenderar NT-rådet landstingen att avstå eller avvakta med behandling.

9. Kommunikationsplan

9.1. Mottagare och tidpunkt för kommunikation av färdigt protokoll

En remissrunda av protokollet version 1.0 gav landstingen och regionerna möjlighet att lämna synpunkter på innehållet. I samband med att TLVs hälsoekonomiska bedömning presenterats och NT-rådet gett sina rekommendationer om de aktuella läkemedlen, har protokollet färdigställts.

Mottagare av det färdiga protokollet, version 2.0, är [Landstingsrepresentanterna för ordnat införande av nya läkemedel](#). Dessa ska säkerställa implementeringen av protokollet i sina lokala organisationer.

Version 2.0 publiceras även på webbplatsen för [Nationellt ordnat införande av nya läkemedel](#). Protokollet kan komma att uppdateras efter hand som ny information blir tillgänglig.

9.2. Kommunikation av uppföljningsresultaten, mottagare och kanal

Uppföljningsresultat förmedlas direkt till landstingsrepresentanterna samt publiceras på webbplatsen för [Nationellt ordnat införande av nya läkemedel](#).

10. Beskrivning av bakgrund och hur protokollet tagits fram

NT-rådet gav uppdraget att skriva införande- och uppföljningsprotokoll till Livscykel funktionen i maj 2016. Livscykel funktionen har inhämtat information om de aktuella läkemedlen från myndigheter, kliniska experter och berörda företag.

De kliniska experterna har anlåtats via 4-länsgruppens (Region Skåne, Region Östergötland Stockholms Läns Landsting och Västra Götalandsregionen) befintliga kunskapsorganisationer. De har lämnat jävsdeklarationer.

Uppföljningen planeras, på Livscykel funktionens uppdrag, av en arbetsgrupp vid Hälso- och sjukvårdsförvaltningen i SLL tillsammans med Läkemedelsverket, TLV och Socialstyrelsen samt företrädare för eventuella kvalitetsregister.

Kontaktperson och projektledare för arbetet med detta protokoll i Livscykel funktionen:
Ulrika Eriksson Krebs, Västra Götalandsregionen, ulrika.eriksson.krebs@vgregion.se

Kontaktperson för delprojekt uppföljning:
Kristina Aggefors, Stockholms läns landsting, kristina.aggefors@sll.se

Kontaktperson för SKL:
Sofie Alverlind, sofie.alverlind@skl.se

11. Referenslista för punkt 5.5 Sammanställning av publicerat vetenskapligt underlag

1. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al; ASPIRE Investigators. [Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma](#). N Engl J Med 2015; 372:142–52.
2. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, et al. [Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma \(ENDEAVOR\): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study](#). Lancet Oncol 2016; 17: 27–38.
3. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, et al. [Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma](#). N Engl J Med 2015; 373:621-31.
4. Lokhorst H.M, Plesner T, Laubach J.P, et al. [Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma](#). N Engl J Med 2015; 373:1207-19
5. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, et al. [Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma \(SIRIUS\): an open-label, randomized, phase 2 trial](#). Lancet 2016; 387:1551-60
6. Usmani SZ, Weiss BM, Plesner T, et al. [Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma](#). Blood 2016; 128: 37-44
7. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. [Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma](#). N Engl J Med 2016; 375:754-766.
8. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. [Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma](#). N Engl J Med 2016; 375:1319-1331
9. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. [Oral ixazomib, lenalidomide and dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma](#). N Engl J Med 2016; 374:1621-34

12. Deklaration av jäv

Cecilie Hveding Blimark, överläkare hematologi Sahlgrenska Universitetssjukhuset

2016: Konsult-uppdrag, framtagning av undervisningsmaterial, föreläsningar eller Advisory board hos följande företag: Amgen, Takeda, Celgene, Janssen.

2015 (avslutade uppdrag): Föreläsningar, utbildningar eller rapporter, Advisory board för Amgen, Grifols, Takeda

2014 (avslutade uppdrag): Föreläsning Mundipharma

Klinisk prövningsledare senaste 5 åren:

(ASPIRE) Carfilzomib, (Pollux) Daratumumab, (Millenium C16010) Ixazomib, (Millenium C16019) Ixazomib, (Millenium C16021) Ixazomib, (MAIA) Daratumumab, (ARROW) Carfilzomib

Markus Hansson, överläkare Skånes Universitetssjukhus

Lokal klinisk prövningsledare – Celgene, Takeda, Amgen, Novartis, Janssen

Framtagning av föreläsningmaterial, föreläsningar eller Advisory board hos följande företag: Amgen, Takeda, Celgene, Janssen, Novartis.

Stefan Norin, överläkare Hematologiskt centrum Karolinska universitetssjukhuset

Klinisk prövningsledare - HELIOS: randomiserad fas III studie, KLL 2013-

Klinisk prövningsledare - NIAGARA - randomiserad fas III-studie KLL, Gilead 2013-

Klinisk prövningsledare - PROLONG - randomiserad fas III-studie KLL, Novartis 2013-

Klinisk prövningsledare - ORRCHARD - randomiserad fas III-studie DLBCL, Novartis 2012-

2014: Internutbildning Mundipharma, föreläsning Roche