



Darzalex (daratumumab) vid multipelt myelom

NT-rådets yttrande till regionerna 2020-06-25

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 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 inte använda Darzalex i kombination med lenalidomid och dexametason.
- att avvakta med användning av Darzalex i kombination med bortezomib, melfalan och prednison i väntan på hälsoekonomisk utvärdering från TLV.

NT-rådet lämnade 2018-04-19 ett yttrande för Darzalex, efter nationell förhandling med företaget som resulterat i ett avtal som gav återbäring för Darzalex i monoterapi. Ett nytt avtal har nu tagits fram vilket ligger till grund för uppdateringen av denna rekommendation. Avtalsvillkoren gör att användning 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 bortezomib och dexametason** för behandling av vuxna patienter med multipelt myelom som har genomgått minst en tidigare behandling.
- **i kombination med bortezomib, talidomid och dexametason** för behandling av vuxna patienter med nyligen diagnostiserat multipelt myelom och som är lämpliga för autolog stamcellstransplantation.

Avtalet gäller både infusion och subkutan beredningsform och träder i kraft 2020-07-01. 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 även att bryggbehandling, som rör sig om en kortare tids behandling och kan göra att autolog stamcellsterapi blir mer effektiv, med stor sannolikhet är kostnadseffektiv. NT-rådet rekommenderar regionerna att inte använda Darzalex i kombination med lenalidomid och dexametason, och att avvakta med användning av Darzalex i kombinationen med bortezomib, melfalan och prednison i väntan på hälsoekonomisk utvärdering från TLV.

NT-rådet rekommenderar att användningen av Darzalex registreras i nya cancerläkemedelsregistret.



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.

Aktuella indikationer enl. produktresumén:

Darzalex som monoterapi 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 bortezomib och dexametason för behandling av vuxna patienter med multipelt myelom som har genomgått minst en tidigare behandling.

Darzalex i kombination med bortezomib, talidomid och dexametason för behandling av vuxna patienter med nyligen diagnostiserat multipelt myelom och som är lämpliga för autolog stamcellstransplantation.

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). Tolv månaders progressionsfri överlevnad (PFS) var 61 % i DVd-kombinationen jämfört med 27 % för Vd. Median PFS (median uppföljningstid 7,4 mån) nåddes inte för DVd och var 7,2 månader för Vd. HR = 0,39 (95 % KI: 0,28–0,53; P <0,0001), vilket motsvarade 61,4 % lägre risk för progression eller död i DVd-gruppen än i Vd-gruppen.

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).

Tillförlitlighet i den vetenskapliga dokumentationen

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

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.

Studien för Darzalex i kombination med bortezomib och dexametason var en direkt jämförande, öppen, randomiserad fas III-studie med relativt många patienter (n=498).

Studien för Darzalex i kombination med bortezomib, talidomid och dexametason var en öppen, randomiserad fas III-studie med över 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 300 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 800 000 kronor och 1 550 000 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 2 000 000 kronor. För övriga indikationer har företaget inte lämnat in någon ansökan, och indikationerna har därför inte utvärderats av TLV.



NT-rådet har efter nationell förhandling med företaget tagit fram ett avtal som gör att användningen 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 bortezomib och dexametason** för behandling av vuxna patienter med multipelt myelom som har genomgått minst en tidigare behandling.
- **i kombination med bortezomib, talidomid och dexametason** för behandling av vuxna patienter med nyligen diagnostiserat multipelt myelom och som är lämpliga för autolog stamcellstransplantation.

Avtalet omfattar både infusion och subkutan beredningsform.

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

Tillförlitlighet i den hälsoekonomiska bedömningen

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

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.

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.

Tidpunkter för revision av yttrandet

Detta yttrande ersätter yttrandet från 2018-04-19. Ett nytt avtal har tagits fram vilket ligger till grund för uppdateringen av rekommendationen.

Referenser

[TLV:s beslut om läkemedelsförmån](#)

[TLV:s underlag för beslut](#)

[EPAR \(produktresumé\)](#)



Länkar till mer information

[Assessment report \(effekt och säkerhet\) \(16-04-01\)](#)

[Assessment report \(effekt och säkerhet\) \(17-02-23\)](#)

[Assessment report \(effekt och säkerhet\) \(20-01-23\)](#)

[Om kvalitetsregistret för nya cancerläkemedel](#)

Studier

[GEN501](#)

[SIRIUS](#)

[Kombinationsanalys](#)

[CASTOR](#)

[CASSIOPEIA](#)

Närvarande vid beslut

Gerd Lärfars, ordförande NT-rådet; Mikael Köhler, Uppsala/Örebro sjukvårdsregion; 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.