



Mini-MTV skema til Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin (KRIS)

Mini-MTV skemaet er til brug for KRIS' vurdering af, hvorvidt et lægemiddel skal tages i brug som standardbehandling. Med standardbehandling menes, at lægemidlet indføres som et alment anvendt behandlingstilbud til en patientgruppe, og at lægemidlet er umiddelbart tilgængeligt på de behandlende sygehusafdelinger.

Der kan ansøges til KRIS, når lægemidlet er godkendt af det europæiske lægemiddelagentur (EMA). Derudover skal lægemidlet være optaget i Sundhedsstyrelsens lægemiddeltakst inden den dag, hvor det bliver behandlet på KRIS' møde. Der skal som udgangspunkt foreligge videnskabelige peer review studier.

Mini-MTV'en skal medvirke til at sikre et alsidigt og systematisk beslutningsgrundlag. Det anbefales, at besvarelsen af de enkelte spørgsmål i mini-MTV'en følger principperne for medicinsk teknologivurdering, jf. Sundhedsstyrelsens publikation 'Introduktion til mini-MTV – et ledelses- og beslutningsstøtteværktøj til sygehusvæsnet' på http://www.sst.dk/publ/Publ2005/CEMTV/Mini_MTV/Mini_MTV.pdf.

Skemaet er opdelt i en kort indledning og spørgsmål vedrørende teknologi, patientforhold, organisatoriske konsekvenser og økonomiske konsekvenser. Under hvert spørgsmål findes en kort vejledning til besvarelse af spørgsmålet. Appendiks 1 er en vejledning i litteratursøgning- og vurdering. Appendiks 2 indeholder en oversigt med beskrivelse af evidensniveauer baseret på "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations". Appendiks 3 indeholder en evidenstabel, som skal udfyldes for at give en skematisk oversigt over inkluderede studier i mini-MTV'en.

Et beslutningsgrundlag i form af mini-MTV er mindre omfattende end traditionelle MTV-beskrivelser af nye teknologier. Derfor har de, der besvarer spørgsmålene, en særlig forpligtigelse til at synliggøre usikkerheden og eventuelle svagheder i beskrivelsen af lægemidlets konsekvenser.

Det gælder for samtlige spørgsmål i mini-MTV'en, at besvarelsen bør skrives i et letforståeligt sprog, og at det ikke er tilstrækkeligt at svare ja eller nej.

Mini-MTV skema og vejledning til ansøgning om ibrugtagning af lægemiddel

Appendix 1 Litteratursøgning og – vurdering ved mini-MTV af lægemidler

Appendix 2 Evidensniveauer

Appendix 3 Evidenstabel over inkluderede studier i mini-MTV'en

Dato:07082016

Lægemidlets navn: Daratumomab (Darzalex)

Kontaktperson:

Navn:Morten Salomo, dr. med.; phd.

Institution: Rigshospitalet, Finsencentret, Hæmatologisk Afdeling

Stilling:Overlæge

Adresse:Blegdamsvej 9, L4042

Telefonnummer:35451936

E-mailadresse:morten.salomo@regionh.dk

Spørgsmål 1-2: Indledning

1: Hvem er mini-MTV'en udarbejdet af og hvornår? Og hvilke relevante parter repræsenterer vedkommende?

Morten Salomo, Rigshospitalet, Hæmatologisk afd, maj-sept 2016, for Dansk Myelomatose Studie Gruppe (DMSG).

Robert Schou Pedersen, Regionshospitalet Holstebro, Hæmatologisk afsnit, Maj-August 2016 (bestyrelsesmedlem i DMSG).

2: Hvem har været medinddraget i udarbejdelsen af mini-MTV'en?

Bestyrelsen af Dansk Myelomatose Studie gruppe (DMSG).

Spørgsmål 3-12: Teknologi

3: På hvilken indikation anvendes behandling med lægemidlet?

Relaps af Myelomatose efter mindst to tidligere behandlings linjer og eksponering for både en Proteasom hæmmer og en IMiD.

4: Hvor stort et antal patienter på landsplan forventes at kunne modtage behandlingen?

Ca. 100 patienter/år

5: På hvilken måde er behandling med lægemidlet ny i forhold til gængs praksis? (se også spørgsmål 8)

Myelomatose behandlingsforløbet er præget af skift mellem behandlingskrævende sygdomsaktivitet og behandlingsfrie remissions perioder. Pga. resistensudvikling skal der typisk anvendes varierende behandlingsregimer ved sygdomsaktivitet. Et typisk behandlingsforløb over år består derfor af en sekvens af regimer som gerne introducerer nye principper: Proteasom inhibition (PI), immunmodulation (IMiDs), HDAC inhibition, konv. kemoterapi og kombinationer heraf.

Daratumumab er et af de første og indtil videre mest effektive monoklonale antistof til behandling af Myelomatose og repræsenterer således et helt nyt princip i behandlingen af denne sygdom. Måltrettet antistofbehandling medfører tumor drab ved anderledes mekanismer end de andre tilgængelige behandlinger.

Daratumumab er tidligere anvendt/anvendes i flere studier på Hæmatologiske afdelinger i Danmark: MAYA, Pollux, Gen 501 og 502 samt i Named Patient Programmer.

6: Beskriv processen for litteratursøgning og -vurdering.

Der er foretaget litteratur søgning den 16 sept 2016 i Pubmed/MEDLINE og søgning i ClinicalTrials. Søge ord: Daratumumab og Myeloma

For monoterapi ned Daratumumab foreligger et fase 1/2 studie og et fase 2 studie. Derudover en artikel om de poolede data fra de to studier. Data for kombinationsbehandling med Daratumumab er publiceret i et fase III studie (CASTOR) og som abstract (POLLUX).

7: Angiv den samlede vurderede styrke af evidensen.

For monoterapi: 1 C, phase I/II studie; For kombinationsbehandling med Revlimid + Dexametason: 1 B, fase III, randomiseret.

8: Beskriv i hvilket omfang studierne behandlingsregimer er lig med eller sammenlignelige med dansk behandlingsregime (se også spørgsmål 5)

Der er national konsensus om aktuelle danske behandlingsregimer. Se under www.myeloma.dk eller RADS anbefalingen. Daratumumab regimet kan overføres til dansk kontekst.

9: Hvilke inklusions- og eksklusionskriterier opstiller de inkluderede studier?

Typiske inklusions- og eksklusionskriterier for tungt forbehandlede relapsed/refractory myelomatose patienter. Patienter med svære organ-dysfunktioner (renal/hepatisk/kardielt) er ekskluderet. Sygdommen skal være monitorerbar (m-komp, FLC, BJP).

For monoterapi er der kun publiceret to studier er i peer reviewed tidsskrifter. For kombinationsbehandling forligger et publiceret fase III studie (CASTOR) og et abstract (POLLUX).

10: Hvad er effekten, herunder effektstørrelsen, af behandling med lægemidlet?

I det ene studie (Lokhorst et al) modtog 106 patienter Darzalex, 29 procent af patienterne opnåede en komplet eller partiel reduktion af deres tumor byrde, som varede gennemsnitlig 7.4 måneder. I det andet studie (Lonial et al) modtog 42 patienter Darzalex, 36 procent havde en komplet eller partiel reduktion af deres tumor.

Der er tale om fase 1-2 studier uden kontrolgruppe. De ca. 30% respons rate er sammenlignelige/bedre end resultater fra tidligere fase 1/2 med andre stoffer som nu er en del af standard behandlingen for Myelomatose (f.eks. Lenalidomid 26% Blood 2006; Bortezomib 27% NEJM 2003).

I kombinationsbehandling (CASTOR, fase III) medførte addition af Daratumumab til Velcade+Dexa en forbedring af 12-mdrs progressions-fri overlevelse fra 26,9% (kontrolgruppen) til 60.7% i Daratumumab gruppen. Responsraten blev ligeledes forbedret fra 63.2 til 82,9%. Abstract for POLLUX (Dara +/- Revlimid + Dexa) viser lignende effektmål (publikation afventes).

11: Hvilke risici, bivirkninger eller andre uønskede konsekvenser er der ved behandling med lægemidlet?

Typiske bivirkninger til Darzalex var infusions-relaterede reaktioner, træthed, kvalme, ryg smerter, feber og hoste. Disse bivirkninger opstår helt overvejende ved første dosis og er "manageable" med normale tiltag. Darzalex kan også udløse lymphopeni, neutropeni, leukopeni, anæmi og thrombocytopeni. Typen og omfanget af bivirkningerne blev reproduceret i fase III studiet.

12: Kendes der til eventuelle igangværende undersøgelser af lægemidlets effekt?

Der pågår studier til 1. linjes behandling, smouldering MM, mm.

Spørgsmål 13-14: Patient

13: Medfører behandling med lægemidlet særlige etiske eller psykologiske overvejelser?

Nej

14: Angiv om patienternes livskvalitet, sociale eller beskæftigelsesmæssige situation påvirkes af behandling med lægemidlet?

Det håbes at patienternes livskvalitet, sociale eller beskæftigelsesmæssige situation påvirkes positivt af behandling med lægemidlet. Der vil typisk være tale om patienter med myelomatose som ikke længere har effekt af de tilgængelige behandlinger og som står i en håbløs og livstruende situation. Patienter med respons på Daratumumab vil kunne forvente en klar bedring og forlængelse af liv og QoL.

Spørgsmål 15-20: Organisation

15: Har behandling med lægemidlet konsekvenser for personalet, hvad angår information, uddannelse og arbejdsmiljø?

Hæmatologiske afdelinger er vandt til at behandle med monoclonale antistoffer. Der forventes derfor ingen konsekvenser.

16: Kræves der særlige fysiske rammer for at varetage behandling med lægemidlet?

Første infusion tager mindst 7 timer og kan nogle steder derfor af organisatoriske årsager nødvendiggøre indlæggelse. De efterfølgende infusioner gives typisk i ambulante regi. Infusionstiden kan her forkortes, men vil stadig kræve >4 timers observation og dermed en betydelig øget belastning i ambulatorierne, både plads og personalemæssigt.

17: Hvilke afledte konsekvenser kan varetagelse af behandling med lægemidlet få for den konkrete afdeling?

Flere infusioner i de første 2-5 måneder/per patient. I denne periode får patienterne Daratumumab med ugentlige (de første 8 uger) og så 14 dages intervaller (de næste 12 uger). Herefter gives månedlige infusioner.

18: Hvilke afledte konsekvenser kan varetagelse af behandling med lægemidlet få for andre afdelinger?

Blodbanker: Daratumumab interferer med forlig ved SAG-M udvalg. Blodbankerne skal derfor vide når en patient skal opstarte Daratumumab for at kunne iværksætte de nødvendige forholdregler (flere publicerede muligheder).

Biokemiske afdelinger: Daratumumab kan som monoklonalt antistof (IgG kappa) "simulere" en lav M-komponent af samme isotype og dermed sløre et komplet respons. Problemet kan løses med en DIRA test som er publiceret, kræver dog ekstra arbejde/omkostninger hos de klinisk biokemiske afdelinger.

19: Hvordan påvirker ibrugtagningen af lægemidlet samarbejdet med andre sygehuse, regioner, primærsektoren m.v. (f.eks. som følge af ændringer i patientforløbet)?

ingen

Spørgsmål 20-24: Økonomi

20: Er der etableringsudgifter til apparatur, ombygning, uddannelse m.v.?

I blodbanker og klinisk biokemiske afdelinger. Intet på hæmatologiske afdelinger.

21: Hvad er de aktivitetsmæssige konsekvenser de nærmeste år?

Svært at forudsige idet den aktuelt EMA godkendte monoterapi med Daratumumab formentlig snart vil blive udvidet med kombinations behandling efter publikation af fase 3 studierne. Så tyder meget på at Daratumumab udvikler sig mod noget der vil ligne Rituximab ved B-celle lymfomer - dvs. på længere sigt potentielt vil indgå i kombination med de fleste regimer med heraf følgende stor anvendelse og aktivitet.

Hvis man kun tager højde for den aktuelle godkendte EMA indikation kan man estimere følgende antal patienter:

Region Hovedstaden:	28
Region Sjælland:	12
Region Syddanmark:	28
Region Midtjylland:	20
Region Nordjylland:	12

Der er behov for indlæggelse til første dosis, herefter gives infusionerne i ambulant regi, med ambulant læge samtale ca hver 4. uge.

Data mht. respons mm. er grundet det lille patient antal i studierne desværre sparsomme: I patienter med respons er der rapporteret (Lokhorst et al) en "median time to the first response was 0.9 months (range 0,5 to 3,2)", dvs. effekt af behandlingen kan afgøres efter ca. 3 måneders behandling = 10 infusioner. 65% af de responderende patienter var stadig uden progression efter 12 mdr.

Ved 100 patienter/år og 30% respons rate vil der således i det første år ca blive givet 70 x 10 infusioner + 30 x 20 infusioner = 1300 infusioner.

22: Hvad er mer-/mindreudgiften pr. patient pr. år?

Der er indgået en såkaldt innovativ aftale mellem Amgros og leverandøren, hvorfor behandlingsprisen ikke kan offentliggøres.

23: Hvilken mer-/mindreudgift kan ventes for andre sygehuse, sektorer mv.?

ingen

24: Hvilke usikkerheder er der ved ovenstående beregninger?

Data grundlag for ovenstående beregninger er spinkel.

Øvrige kommentarer

--

Appendiks 1

Litteratursøgning og – vurdering ved mini-MTV af lægemidler

(Links er opdaterede pr. 21. januar 2016)

I en Medicinsk Teknologivurdering (MTV) er litteraturvurdering grundlæggende. Dette gælder også for mini-MTV'er. Det første led er derfor at foretage en litteratursøgning. Derefter foretages en vurdering og sammenfatning af litteraturen.

Litteratursøgning

En kortfattet systematisk litteratursøgning i Mini-MTV skal som minimum indeholde følgende trin:

- 1) Søgning på afsluttede eller igangværende *MTV-projekter og tidlige varsler*, lokalt, nationalt og internationalt, fx:
 - The HTA Database <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>
 - MedNytt. Tidlig vurdering - ny diagnostikk og behandling <http://www.mednytt.no/>
- 2) Søgning på *systematiske oversigtsartikler og meta-analyser*, fx:
 - Database of Systematic Reviews, CDSR (via Cochrane Library)
<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/mrwhome/106568753/HOME?CRETRY=1&SRETRY=0>
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) The HTA Database
<http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>
 - Medline (PubMed) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi> (anvend eventuelt 'Clinical Queries', specifikt ved afgrænsning til 'Systematic Reviews')
 - Embase: adgang via sundhedsfaglige biblioteker
- 3) Søgning efter *igangværende kliniske forsøg*, fx:
 - ClinicalTrials <http://clinicaltrials.gov/>
 - Current Controlled Trials <http://www.controlled-trials.com/>
 - Clinical Trials, The National Cancer Institute <http://www.cancer.gov/clinicaltrials>
 - Medicinalfirmaernes hjemmesider
- 4) Søgning på nyere *randomiserede kontrollerede undersøgelser* indenfor de senere år, fx:
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL (via Cochrane Library – se pkt. 2)

- Medline (PubMed) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>
- Embase: adgang via sundhedsfaglige biblioteker

En informationsspecialist eller bibliotekar kan med fordel inddrages i valg af informationskilder og søgning deri.

Dokumentation af litteratursøgning

Med henblik på at dokumentere hvor og hvordan litteraturen er søgt identificeret er det vigtigt, at der ved hver enkelt søgning gemmes oplysninger om

- Hvilke kilder, der er benyttet (databaser, hjemmesider osv.)
- Hvilken periode søgningen dækker
- Hvordan søgningen er gennemført (hvilke søgeord er anvendt, i hvilke felter, hvordan søgeordene er kombinerede)
- Dato for gennemførelse af søgningen

Udvælgelse og vurdering af den fundne litteratur

1. Gennemgang og udvælgelse af de identificerede studier ud fra inklusions- og eksklusionskriterier
2. Vurdering af de inkluderede studier. Først vurderes relevansen, derefter validiteten. Her kan med fordel anvendes tjeklister
3. Angivelse af evidensniveau baseret på "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations" fra 2001 (Appendiks 2). Oplysningerne for de inkluderede studier anføres i evidenstabellen (Appendiks 3)

Appendiks 2

Evidensniveauer

Anbefaling	Evidens-niveau	Behandling/forebyggelse	Prognose	Diagnose	Sundhedsøkonomisk analyse
A	1a	Systematisk review eller metaanalyse af homogene randomiserede kontrollerede forsøg.	Systematisk review af prospektive kohorte studier eller en klinisk beslutningsregel der er valideret på en testpopulation.	Systematisk review af homogene niveau 1 diagnostiske studier eller en klinisk beslutningsregel der er valideret på en testpopulation.	Systematisk review af homogene niveau 1 økonomiske studier.
	1b	Randomiseret kontrolleret forsøg.	Prospektivt kohortestudie med > 80% follow-up.	Uafhængig blind sammenligning af konsekutive patienter med relevant klinisk problemstilling, som alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og reference testen.	Analyse, der sammenligner alle alternative kliniske resultater med hensyn til relevante omkostninger, og som også omfatter en sensitivitetsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.
	1c	Absolut effekt. ("Alt eller intet")	Absolut effekt ("Alt eller intet")	"Patognomoniske" testresultater.	Klart god eller bedre, men billigere. Klart dårlig eller værre, men dyrere. Klart bedre eller værre, men til samme pris.

B	2a	Systematisk review af homogene kohortestudier.	Systematisk review af homogene retrospektive kohortestudier eller af ubehandlede kontrolgrupper fra randomiserede kontrollerede forsøg.	Systematisk review af homogene niveau 1 og 2 diagnostiske studier.	Systematisk review af homogene niveau 1 og 2 økonomiske studier.
	2b	Kohortestudie.	Retrospektivt kohortestudie eller den ubehandlede kontrolgruppe fra et randomiseret kontrolleret forsøg; eller en klinisk beslutningsregel, som ikke er valideret i en testpopulation.	Uafhængig sammenligning af ikke-konsekutive patienter eller et snævert spektrum af patienter, som alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og referencetesten; eller en klinisk beslutningsregel, som ikke er valideret i en testpopulation.	Analyse, der sammenligner et mindre antal alternative kliniske resultater med hensyn til relevante omkostninger, og som også omfatter en sensitivitetsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.
	2c	Databasestudier.	Databasestudier.		
	3a	Systematisk review af case-control undersøgelser.			
	3b	Case-control undersøgelse.		Uafhængig sammenligning af konsekutive patienter med relevant klinisk problemstilling, men hvor ikke alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og referencetesten.	Analyser uden præcise opgørelser for relevante omkostninger, men som også omfatter en sensitivitetsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.

C	4	Opgørelser, kasuistikker.	Opgørelser, kasuistikker.	Referencetesten er ikke anvendt blindt og uafhængigt.	Analyse uden sensitivitsanalyse.
D	5	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorie forskning eller tommelfingerregler.	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorieforskning eller tommelfingerregler.	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorieforskning eller tommelfingerregler.	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret økonomisk teori.

Udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations" (May 2001). Sundhedsstyrelsen overvejer pt. ibrugtagning af den nyeste version fra 201

Studie (forfatter, forfattetitel, år, land, ref. nr.)	Formål	Studie-design	Studieperiode	Population	Resultater (effektstørrelse og 95% konfidensinterval)	Kommentarer (centrale bias, styrker og svagheder ved studiet)	Evidensniveau (Oxford)
<p>N Engl J Med. 2015 Sep 24;373(13):1207-19. doi: 10.1056/NEJMoa1506348. Epub 2015 Aug 26.</p> <p>Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma.</p> <p>Lokhorst HM et al</p>	At fastlægge den rette dosis af Daratumumab samt bivirkningsprofil.	Open-label multicenter studie Første del var et dosis eskaleringsstudie og anden del var dosis ekspansionsstudie.	Data indsamlet fra 27 marts 2008 - 09 januar 2015.	Voksne patienter med relaps eller progression af myelomatose efter mere end to tidligere behandlinger inkl. IMiDS, PI, kemoterapi og autolog transplantation.	Overall respons rate er 36% (95% CI 21.6 – 52.0) Median PFS var 5.6 mdr. (95% CI 4.2-8.1). 65% af patienter som responderede var i remission ved 12 mdr..	<p>Beskriv forhold som kan have betydning for vurdering af studiets resultater.</p> <p>For eksempel omfanget af frafald, studiepopulationens størrelse, follow up-periodens længde, overførbare til dansk behandlingsregime etc.</p>	<p>Angiv evidensniveau ifølge Appendix 2.</p> <p>Vurder studiets interne validitet.</p>
<p>Sirius Lancet. 2016 Jan 6. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. Lonial S et al</p>	The primary endpoint was overall response rate (partial response [PR] + very good PR + complete response [CR] + stringent CR).	Fase 2 studie med randomisering mellem to forskellige doser daratumumab i del 1, i del 2 fortsættes med den højeste dosis på 16 mg/m ² til alle.	Data indsamlet fra 30 sept. 2013 - ?	Voksne patienter med relaps eller progression af myelomatose indenfor 60 dage efter sidste behandling og som har modtaget mere end 3 tidligere behandlinger inkl. PI og IMiDS.	Overall respons rate 29.2%. Estimeret 1 års overlevelse er 65%.		1C

CAS-TOR:Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. Palumbo et al. NEJM 375;8 P754+, Aug 25, 2016	Primary endpoint: PFS, sek: ORR, time to progression, mm.	Fase III, randomiseret	September 4, 2014, to September 24, 2015,	Voksne patienter med relaps som har modtaget mindst en tidligere behandling. De måtte ikke være refraktær eller intolerante overfor Bortezomib.	12-mdrs progressions-fri overlevelse var 60.7% i daratumumab gruppen versus 26.9% i kontrol gruppen. ORR blev forbedret fra 63,2 til 82,9%	1A
--	---	------------------------	---	---	--	----

ABSTRACTS:

Dimopoulos M, et al. An open-label, randomised phase 3 study of daratumumab, lenalidomid, and dexamethason (DRD) versus lenalidomide and dexamethsone (RD) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): POLLUX. Haematologica, 2016; 101 (S1, EHA 2016 Abstracts): #LB2238

~~Palumbo A, et al. Phase 3 randomised controlled study of daratumumab, bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: CASTOR. Haematologica, 2016; 101 (S1, EHA 2016 Abstracts): #LB2236.~~