



## 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](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.

Dato: 29.12.2016

Lægemidlets navn: **ixazomib-citrate (Ninlaro)**

**PLK: Ninlaro (ixazomib)**

Kontaktperson:

Navn: Niels Abildgaard

Institution: Odense Universitetshospital, hæmatologisk afdeling X

Stilling: Professor, Specialeansvarlig overlæge, dr. med.

Adresse: Sdr. Boulevard 29, 5000 Odense C

Telefonnummer: 65411155 / 23221584

46 E-mailadresse: [niels.abildgaard@rsyd.dk](mailto:niels.abildgaard@rsyd.dk)

47

48 **Spørgsmål 1-2: Indledning**

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

Professor Niels Abildgaard, Hæmatologisk afdeling, Odense Universitetshospital  
Overlæge Henrik Gregersen, Hæmatologisk afdeling, Aalborg Universitetshospital  
Overlæge Niels Frost Andersen, Hæmatologisk afdeling, Aarhus Universitetshospital  
Overlæge Robert Schou Pedersen, Hæmatologisk afdeling, Holstebro Sygehus  
Overlæge, Professor Torben Plesner, Hæmatologisk afdeling, Sygehus Lillebælt, Vejle  
Overlæge, Per Trøllund Pedersen, Hæmatologisk afdeling, Sydvestjysk Sygehus, Esbjerg  
Overlæge Ulf Frølund, Hæmatologisk afdeling, Roskilde Sygehus  
Overlæge Carsten Helleberg, Hæmatologisk afdeling, Herlev Hospital  
Overlæge Morten Salomo, Hæmatologisk afdeling, Rigshospitalet

som udgør bestyrelsen i Dansk Myelomatose Studie Gruppe (DMSG).  
Mini-MTV udarbejdet december 2016.

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

Dansk Hæmatologisk Selskab og de 9 hæmatologiske afdelinger/afsnit i Danmark er informeret om ansøgningen og udarbejdelse af mini-MTV'en.

49 **Spørgsmål 3-12: Teknologi**

3: På hvilken indikation anvendes behandling med lægemidlet?

Ixazomib er indiceret til behandling af myelomatose i kombination med lenalidomid og dexamethason, når mindst én anden behandling tidligere er prøvet.

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

Det forventes, at 140 patienter årligt vil starte behandling med Ixazomib i kombination med lenalidomid/dexamethason.  
Der diagnosticeres årligt ca 280 patienter med myelomatose. Det vurderes at ca halvdelen af disse vil være kandidater for behandling med den nye kombinationsbehandling ved tilbagefald af sygdom (for detaljer se punkt 8 og 21).

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

Tillæg af proteasomhæmmeren ixazomib til standardbehandling med lenalidomid/dexamethason er en ny behandlingsmulighed ved tilbagefald af myelomatose.  
Kombinationsbehandlingen med ixazomib og lenalidomid/dexamethason blev godkendt af EMA

den 23. november 2016.

Ixazomib er en ny proteasom-hæmmer og det er den første indregistrerede orale proteasomhæmmer.

Behandling med proteasom-hæmmere har gennem en årrække været en meget vigtig del af behandlingen af myelomatose, startende med indregistrering af bortezomib i første halvdel af 00'erne. Bortezomib har i flere år haft en fremtrædende placering i de danske retningslinjer for behandling af myelomatose, såvel i første linje og som relaps-behandling. Bortezomib administreres ved subcutan injektion eller intravenøst.

I 2016 blev proteasomhæmmeren carfilzomib indregistreret og godkendt af KRIS til behandling af relaps af myelomatose (2. linje behandling eller senere) givet i kombination med lenalidomid/dexamethason (Carfilzomib-Lenalidomid-Dex) eller i kombination med dexamethason alene (Carfilzomib-Dex). Disse regimer er implementeret i det reviderede RADS myelomatose baggrundsnotat 2016 og i den nationale retningslinje for myelomatose fra DMSG. Carfilzomib administreres intravenøst.

Kombinationsbehandling med proteasom-hæmmer og lenalidomid og dexamethason givet som 2. linje behandling er således etableret dansk behandlingspraksis. Ixazomib administreres i lighed med lenalidomid og dexamethason peroralt, hvorfor kombinationsbehandlingen Ixazomib/lenalidomid-dexamethason er en ren peroral behandling.

Adskillige danske afdelinger har medvirket i det kliniske udviklingsprogram for ixazomib, herunder fase 3 registreringsstudiet TOURMALINE-MM1.

Der er flere behandlingsmuligheder af myelomatose, som er behandlet med mindst én tidligere behandling. Udover godkendelsen af Carfilzomib-Len-Dex og Carfilzomib-Dex, blev også kombination Elotuzumab-Len-Dex godkendt af KRIS i 2016.

Ud fra foreliggende data er 3 nye kombinationsbehandlinger (elotuzumab-len-dex, carfilzomib-len-dex og ixazomib-len-dex) mere effektive end lenalidomid-dex alene. Der er ikke sammenlignende studier af disse regimer. Ixazomib-lenalidomid-dexamethason har den fordel, at regimet er helt oralt og er desuden veltolereret.

Ved KRIS godkendelse af kombinationsbehandling med Ixazomib-Lenalidomid-Dexamethason til behandling af tilbagefald af myelomatose vil der være behov for faglig vurdering i RADS og DMSG omkring indplacering i behandlingsalgoritme.

6: Beskriv processen for litteratursøgning og -vurdering.

Der er foretaget litteratur søgning den 16. november 2016 i PubMed/MEDLINE, text søgeord: "Randomized Controlled Trial"[Publication Type] AND "Multiple Myeloma"[Mesh] AND "ixazomib" efter randomiserede kliniske forsøg omhandlende ixazomib og myelomatose. Der foreligger data fra et randomiseret fase 3 studie: TOURMALINE-MM1, der danner grundlag for EMA godkendelsen og den aktuelle KRIS ansøgning:

*Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson, et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and*

*Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med 2016 Apr 28;374(17):1621-34.*

Yderligere er der, den 16. november 2016, uden relevante nye resultater, foretaget litteratursøgning i:

1. mini-MTV databasen
2. HTA databasen
3. EuroScan databasen
4. Cochrane Library

Evidensstyrke er vurderet i henhold til Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations.

7: Angiv den samlede vurderede styrke af evidensen.

TOURMALINE-MM1 studiet er et globalt, randomiseret, dobbelt blindet, placebo kontrolleret studie. Evidensstyrken er derfor 1b (se appendiks 3).

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

Behandling med lenalidomid/dexamethason har været standardbehandling i behandlingen af recidiv/progression af myelomatose, typisk anvendt som 2. eller 3. linjebehandling. Lenalidomid/dexamethason anvendes også som 1. linjebehandling til udvalgte ældre myelomatose patienter. Kombinationen er beskrevet i de nationale danske retningslinjer for behandling af myelomatose (<http://www.hematology.dk/index.php/vejledninger/kliniske/mm/275-myelomatose-1/file>)

Ixazomib udgør et tillæg til standardbehandlingen med lenalidomid/dexamethason.

Det er værd at bemærke, at det i den netop afsluttede opdatering af RADS myelomatose er anbefalet indført tre-stof kombinationsbehandling som ny standard ved relaps af myelomatose, dvs lenalidomid/dexamethason i kombination med carfilzomib eller elotuzumab.

Samme anbefaling ventes implementeret i den pågående opdatering af de kliniske retningslinjer fra Dansk Myelomatose Studiegruppe (DMSG).

Ved godkendelse af ixazomib/lenalidomid/dexamethason som ny dansk standard vil indplacering af det nye regime skulle afgøres i national konsensus i RADS fagudvalg og DMSG.

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

Inklusion

Voksne myelomatose patienter der har modtaget 1-3 tidligere behandlingsregimer.

Eksklusion

De væsentligste eksklusionskriterier var:

- Hvide blodlegemer < 1,0 mia/l
- Blodplader < 75 mia/l
- Beregnet creatinin clearance < 30 ml/min
- ECOG performancestatus over 2.
- Polyneuropathi  $\geq$  grad 2
- Refraktær sygdom overfor lenalidomid eller proteasom-hæmmer.

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

TOURMALINE-MM1 studiet er et randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblindet fase 3 studie med inklusion af i alt 722 patienter med recidiveret eller refraktær myelomatose, der havde modtaget en til tre tidligere behandlinger. Patienterne blev randomiseret (1:1) til enten ixazomib kombineret med lenalidomid/dexamethason (360 patienter) eller placebo kombineret med lenalidomid/dexamethason (362 patienter). Stratificering var i forhold til tidligere brug af proteasom-hæmmere (ja vs. nej), ISS stadiet (I/II vs. III) og antal tidligere behandlinger (1 vs. 2 vs. 3).

Grundstammen i begge behandlingsgrupper var 4-ugers serier med kapsel lenalidomid 25 mg givet dagligt dag 1 til 21, og tablet dexamethason 40 mg givet dag 1, 8, 15, og 22.

I tillæg hertil enten tablet ixazomib 4 mg på dag 1, 8 og 15 eller placebo. Behandlingen fortsatte til progression eller intolerable bivirkninger.

#### Primært endepunkt:

Det primære effektmål i studiet var progressionsfri overlevelse (PFS).

#### Patient karakteristika

Median alderen i patientgruppen var 66 år (range 30-91), 52% var > 65 år og 57% var mænd. Patienternes ECOG performance score var fordelt med 49%, 45% og 6% på 0, 1 og 2, respektivt. ISS sygdomsstadiet I, II og III, var 64%, 24% og 12% respektivt.

Den inkluderede patientgruppe omfattede patienter med stadiet 2-4 nyresvigt (svært, moderat og let nedsat nyrefunktion), henholdsvis 1%, 23% og 39% af patienterne. De resterende 36% af patienterne havde normal nyrefunktion.

Median tid siden diagnosen var 42,8 måneder (range 3-306).

19% af patienterne havde højrisiko cytogenetiske forandringer, 57% havde standard-risiko cytogenetiske forandringer, mens data ikke var til rådighed for de resterende 24%.

Fordelingen af antallet af tidligere behandlinger var 61%, 29% og 10% for henholdsvis 1, 2 og 3 tidligere behandlinger. 70% af patienterne havde som tidligere behandling modtaget mindst én proteasom-hæmmer, mens 57% af patienterne havde modtaget en stamcelletransplantation. Endelig var 77% af patienterne relapsede, 11% refraktære og 12% relapsede og refraktære.

#### Subgruppeanalyse

Der blev foretaget subgruppeanalyser på følgende grupper af patienter:

Alder ( $\leq 65$  år vs.  $> 65 - 75$  år vs.  $\geq 75$  år)

ISS stadie (I og II vs. III)

Cytogenetisk risiko (Standard vs. Høj)

Antal tidligere behandlingsregimer (1 vs. 2. vs. 3)

Tidligere behandling med proteasomhæmmere (ja vs. Nej)

Tidligere behandling med immunmodulerende behandlingsregimer (ja vs. Nej)

Refraktær til forudgående behandlingsregime (ja vs. Nej)

Relaps/refraktær (relaps vs. refraktær vs. relaps og refraktær)

### Resultater

Alle nedenstående data stammer fra den publicerede artikel. Effekt data er baseret på første gældende interim analyse af data foretaget efter 14,8 måneders follow-up, mens bivirkningsdata er baseret på en efterfølgende analyse med 23 måneders follow-up.

Det mediane antal givne kure i ixazomibgruppen var 17 mod median 15 kure i kontrolgruppen. Den hyppigste årsag til ophør af behandling i begge grupper var progression af myelomatose.

Median PFS var længere i ixazomibgruppen end i kontrolgruppen: 20,6 måned vs. 14,7 måned, hazard ratio (HR) 0,74 (95% CI: 0,59 – 0,94, P=0,01).

Alle præspecificerede subgrupper opnåede bedre PFS i ixazomibgruppen. Patienter med cytogenetisk høj-risiko sygdom fik forbedret den mediane PFS fra 9,7 måneder til 21,4 måneder (HR 0,54).

Både andelen af patienter der opnåede respons såvel som omfanget af responset var højere i ixazomib gruppen:

- Overall Response Rate (ORR): 78% (95% CI: 74-83) vs. 72% (95% CI: 67-76), P=0,04.
- Complete Response (CR): 12% (95% CI: 9-15) vs. 7% (95% CI: 4-10), P=0,02
- $\geq$  Very Good Partial Response (VGPR): 48 (95% CI: 43-53) vs. 39% (95% CI: 34-44), P=0,01

Gennemsnitlig tid til respons var 1,1 måned i ixazomibgruppen vs 1,9 måneder i placebogruppen, P=0,009.

Livskvaliteten blev ikke signifikant påvirket af tre-stofs-behandling (ixazomib i tillæg til lenalidomid/dexamethasone) vs. to-stofs behandling (lenalidomid/dexamethasone/placebo).

Ved analyse af den samlede overlevelse efter median 23 måneders follow-up var der ingen forskel mellem grupperne. Den mediane overlevelse var ikke nået i nogen af grupperne. 81 patienter var døde i ixazomib gruppen og 90 i placebo-gruppen. Overlevelses analysen var dog alene en interim opgørelse, idet antallet af events alene var 35% af det planlagte for adekvat overlevelsesanalyse.

Samlet set er resultaterne overbevisende og dokumenterer en klinisk betydende gevinst på PFS ved behandling med ixazomib-lenalidomid-dexamethason i fht. lenalidomid-

dexamethason alene. Dette gælder både for hele kohorte (alle patienter) (hazard ratio 0,74) og for subgruppen af patienter med prognostisk alvorlig høj-risiko cytogenetik (hazard ratio 0,54). Studiets placebo kontrollerede design bidrager i væsentlig grad til at styrke værdien af data.

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

Generelt var behandling veltolereret: 48% og 43% af patienterne i henholdsvis ixazomib- og kontrolgruppen modtog  $\geq 18$  serier, mens 20% og 19% modtog  $\geq 25$  serier. Antallet af patienter der ophørte med behandling p.g.a. bivirkninger var ensartet i de to grupper, henholdsvis 17 % og 14 % i ixazomib- og kontrolgruppen.

Tolerabiliteten var høj bedømt på dosis intensitet. Den mediane givne dosis var 97.4% i ixazomib-gruppen og 98,8% i kontrol-gruppen.

Følgende bivirkninger blev observeret med mere end 5% overhyppighed i ixazomibgruppen (ixazomib vs placebo):

Thrombocytopenia (af enhver grad: 31% vs 16% /  $\geq$ grad 3: 20% vs 9%)

Udslæt (af enhver grad: 36% vs 23% /  $\geq$ grad 3: 5% vs. 2%)

Forstoppelse (af enhver grad: 35% vs 26% /  $\geq$ grad 3: 1% vs 1%)

Diarré (af enhver grad: 45% vs. 39% /  $\geq$ grad 3: 6% vs 3%)

Kvalme (af enhver grad: 29% vs 22% /  $\geq$ grad 3: 2% vs 0%)

Perifert ødem (af enhver grad: 28% vs 20% /  $\geq$ grad 3: 2% vs 1%)

Rygsmærter (af enhver grad: 24% vs 17% /  $\geq$ grad 3: 1% vs 3%)

Opkastning (af enhver grad: 23% vs 12% /  $\geq$ grad 3: 1% vs 1%)

Der var flere  $\geq$  grad 3 bivirkninger i ixazomib-gruppen end i kontrol-gruppen, henholdsvis 74% og 69%, mens forekomsten af alvorlige bivirkninger (SAE) var lavere i ixazomib-gruppen end i kontrol-gruppen (47% vs. 49%).

Den højere forekomst af  $\geq$  grad 3 bivirkninger i ixazomib-gruppen var primært drevet af andelen af trombocytopenier.

Andelen af bivirkninger, som vurderedes af klinisk betydning, var jævnt fordelt. Således var der ingen forskel mellem forekomsten af:

Arytmier

Thromboembolismer

Leverskader

Hypertension

Hypotension

Hjertesvigt

Akutte nyreskader

Myokardieinfakter

Encefalopati

## Perifer neuropati

Bivirkningsprofilen ved lenalidomid/dexamethason/ixazomib vurderes overordnet set at være gunstig og primært relateret til typisk proteasom-hæmmer udløst påvirkning af knoglemarv (thrombocytopeni) og mave-tarm (beskeden forstoppelse og diaré).

I forhold til de 2 andre godkendte og anvendte proteasom-hæmmere i Danmark, bortezomib og carfilzomib, kan følgende fremhæves:

Bortezomib er forbundet med neurotoxicitet (perifer sensorisk eller smertefuld neuropati) hos ca 25 % af behandlede. Neurotoxicitet er ikke klinisk betydende ved ixazomib.

Carfilzomib er forbundet med kredsløbspåvirkning (hypertension), hjertepåvirkning (hjertesvigt) og væskeophobning (åndenød mv.) hos omkring 10 % af behandlede.

Ixazomib er ikke forbundet med disse risici, idet de ikke forekom oftere i ixazomib armen end i placebo armen. Netop studiets placebo kontrollerede design gør disse data stærke og det kan konkluderes, at kombinationsbehandling med Ixazomib-Lenalidomid-Dexamethason er veltolereret.

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

På Clinicaltrials.gov er der registreret 79 kliniske studier hvor ixazomib indgår i forskellige kombinationer og til forskellige patientgrupper. Informationen nedenfor er vurderet relevant for herværende ansøgning.

Firmaet bag ixazomib har tre igangværende fase 3 studier der undersøger effekten af ixazomib ved myelomatose:

- TOURMALINE-MM2: Førstelinje behandling af ny diagnosticerede myelomatosepatienter, der ikke er kandidater til høj dosis terapi efterfulgt af stamcelletransplantation pga. alder (> 65 år) eller komorbiditeter. Behandlingsgrupperne er 18 fire ugers serier med tablet lenalidomid 25 mg givet på dag 1 til 21, og tablet dexamethason 40 mg givet dag 1, 8, 15, og 22. I tillæg hertil enten tablet ixazomib 4 mg på dag 1, 8 og 15 eller placebo. Efter 18 serier dosisreduceres ixazomib og lenalidomid mens dexamethason seponeres. Primært effektmål er PFS, udvalgte sekundære effektmål er raten af CR, smerte respons og OS. Studiet forventes at indrullere 701 patienter og at være afsluttet i juni 2018.
- TOURMALINE-MM3: Vedligeholdelsesbehandling efter 1. linje høj dosis terapi efterfulgt af stamcelletransplantation. Behandlingsgrupperne er 1) 26 fire-ugers serier med tablet ixazomib 3 mg på dag 1, 8 og 15 med dosis stigning til 4 mg ixazomib efter de første fire serier og 2) placebo. Primært effektmål er PFS, udvalgte sekundære effektmål er OS, TTP, ORR og PFS2. Studiet forventes at indrullere 652 patienter og at være afsluttet i februar 2018.
- TOURMALINE-MM4: Vedligeholdelsesbehandling efter 1. linje behandling af patienter, der ikke modtog af stamcelletransplantation. Behandlingsgrupperne er 1)



26 fire-ugers serier med tablet ixazomib 3 mg på dag 1, 8 og 15 med mulig dosiseskalation til 4 mg ixazomib efter de første fire serier, og 2) placebo. Primært effektmål er PFS, udvalgte sekundære effektmål er OS, TTP, ORR og PFS2. Studiet forventes at indrullere 761 patienter og at være afsluttet i december 2018.

Disse studier er alle store (652 til 761 patienter) dobbeltblindede, placebokontrollerede, randomiserede internationale studier. Der er dansk deltagelse i studierne, der undersøger effekten af ixazomib som enkeltstofs vedligeholdelses behandling (TOURMALINE-MM3 & 4). I alt deltager otte danske centre i disse studier.

Derudover undersøger fase-2 studiet HOVON 126 MM/NMSG 21/13 kombinationen af ixazomib (4 mg, dag 1, 8, 15), thalidomid (100mg, dag 1-28) og dexamethason (40 mg, dag 1, 8, 15, 22) x 9 serier som induktion efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling med ixazomib til progression. Studiet er placebokontrolleret i vedligeholdelsesdelen. Patienterne er nydiagnosticerede patienter, der enten pga. alder eller komorbiditet ikke er egnede til stamcelletransplantation. Studiet har indrulleret 144 patienter og er lukket. Der er dansk deltagelse fra fem centre, og ansøger er nordisk koordinerende investigator.

#### 50 Spørgsmål 13-14: Patient

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

Nej. Intet at angive.

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

Ixazomib er en kapsel og gives i kombinationsbehandling med peroral lenalidomid og dexamethason, dvs den samlede behandling er peroral. Dette vil medføre mindre behov for fysisk fremmøde på hospitalet, og dermed sikre patienterne muligheden for at opretholde en mere aktiv hverdag, både socialt og erhvervmæssigt.

Der vil være en del færre ambulante besøg for patienterne ved behandling med ixazomib-lenalidomid-dexamethason end ved behandling med de andre godkendte tilbagefaldsregimer (se uddybende punkt nr 17).

Livskvaliteten bliver ikke signifikant påvirket af tre-stofs-behandling (ixazomib-lenalidomid-dexamethason) i forhold til to-stofs behandling med lenalidomid-dexamethason).

51 **Spørgsmål 15-20: Organisation**

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

Behandling med ixazomib adskiller sig fra behandling med andre proteasom-hæmmere ved at skulle gives peroralt som kapsel. Der er kun vanlig behov for information, som ved indførelse af anden peroral behandling.

Behandling med ixazomib er kendt fra gennemførte og pågående studier på de fleste hæmatologiske afdelinger i Danmark: RH, Herlev, Roskilde, OUH, Århus, Ålborg, Holstebro og Vejle.

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

Nej, behandlingen varetages af patienten selv i sine daglige omgivelser. Monitorering af behandlingen kan varetages af ethvert hæmatologisk dagafsnit/ambulatorium.

Ixazomib skal opbevares i køleskab. Dette forefindes i alle hæmatologiske dagafsnit/ambulatorier.

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

Da ixazomib kan gives peroralt forventes mindre ressource forbrug i hæmatologiske dagafsnit/ambulatorier, såvel i form af behandlingspladser og personaleressourcer.

Sammenlignelige behandlinger (carfilzomib-lenalidomid-dexamethason eller elotuzumab-lenalidomid-dexamethason) medfører ambulante besøg med behov for seng/stol til intranvenøs infusion 2 til 6 gange om måneden. Til eksempel fordrer kombinationsbehandlingen med carfilzomib/lenalidomid/dexamethason, der er godkendt til samme linje som ixazomib/lenalidomid/dexamethason op til 96 ambulante infusioner over 18 måneder.

Da patienterne forventes at gå til månedlig kontrol under behandling med ixazomib/lenalidomid/dexamethason vil regimet medføre op til 78 færre ambulante besøg på den hæmatologiske afdeling. Ved det månedlige fremmøde vil der oftest være behov for behandlingsstol eller –seng, idet der måske skal gives knoglestyrkende i.v. bisfosfonat.

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

Der forventes et mindsket tidsforbrug til administrationen af behandlingen for sygehusapotekerne.

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

Der kan være behov for øget fokus på, at administrationen af ixazomib kapslerne forløber som aftalt, f.eks. ved aftalte besøg fra hjemmesygeplejerske.

## 52 Spørgsmål 20-24: Økonomi

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

Ixazomib er en peroral behandling. Der er således ingen etableringsudgifter i form af nyt udstyr. Ixazomib skal opbevares i køleskab. Dette forefindes i alle hæmatologiske dagafsnit/ambulatorier.

Uddannelse af personale er forbundet med samme omkostninger og tidsforbrug som ved introduktion af andre nye lægemidler i behandlingen.

21: Hvad er de aktivitetsmæssige konsekvenser de nærmeste år?

Jf. punkt 4, forventes 140 nye patienter per år behandlet med ixazomib/lenalidomid/dexamethason. Behandlingen monitoreres ved et månedligt besøg i ambulatoriet. Medicinen kan udleveres i forbindelse med dette i pakninger svarende til en fire-ugers cyklus.

Ixazomib gives samtidigt med lenalidomid og dexamethason, der ligeledes er perorale behandlinger. Der forventes ingen aktivitetsmæssige ændringer som følge af at bruge tre-stofs behandling sammenlignet med to-stofsbehandlingen alene.

Det månedlige ambulante besøg vil for de fleste patienters vedkommende blive gennemført uafhængig af om de er i behandling med Ixazomib/lenalidomid/dexamethason eller ej, idet der samtidig gennemføres forebyggende behandling med iv. bisfosfonat (f.eks. zoledronsyre).

Derimod vil antallet af ambulante fremmøder blive reduceret væsentlig i fht. hos patienter, som behandles med aktuelt godkendte tre-stof kombinations behandlinger med Carfilzomib/lenalidomid/dexamethason eller Elotuzumab/lenalidomid/dexamethason.

Ved behandling med carfilzomib modtager patienterne infusioner 6 gange i hver af de første tolv 4-ugers behandlingsserier (i alt 72 infusioner). Derpå gives infusion fire gange i de næste seks gange 4-ugers behandlingsforløb (24 infusioner). Således ialt op til 96 infusioner per

patient.

Ved behandling med elotuzumab modtager patienterne 30 infusioner det første år og dernæst 26. Samme vil således gøre sig gældende her.

Sammenlignet med behandling med carfilzomib eller elotuzumab, forventes ixazomib således at lede til en reduktion i aktivitetspresset på de hæmatologiske behandlingspladser (seng, stol) i dagsafsnit/ambulatorier. Der forventes ligeledes en reduktion i aktiviteten på sygehusapotek/cytostatikaenhed som følge af, at der ikke skal klargøres til infusion.

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.?

Der forventes ikke merudgifter i andre sektorer eller på andre sygehuse, når der sammenlignes med to-stofs behandling med lenalidomid og dexamethason.

I forhold til andre behandlinger, der administreres intravenøst, vil den perorale administration for ixazomib spare patienterne (og deres pårørende) for:

- transporttid og -omkostninger
- ventetiden i ambulatoriet
- tid med hydrering og infusionstid med aktive stof
- eventuel observationstid

For en del patienter, der forsat er på arbejdsmarkedet, kan det betyde, at de kan vedblive at arbejde.

Der vil ligeledes være besparelser på sygehusapotek/cytostatikaenhed ved peroral behandling fremfor intravenøs behandling, der skal klargøres.

Hos nogle patienter kan det derimod være relevant, at sygeplejerske fra hjemmeplejen hjælper med at få medicinen korrekt administreret fx sammen med patientens øvrige medicin.

24: Hvilke usikkerheder er der ved ovenstående beregninger?

Der er nogle usikkerheder, specielt i fht. forventningen til det samlede antal behandlede patienter.

Patienterne i Tourmaline MM-1 studiet var lidt yngre end danske myelomatose patienter, og som i alle kliniske forsøg var der udvælgelseskriterier i studiet, som gør, at de behandlede patienter er selekterede i fht. den samlede myelomatose population.

Det er derfor muligt, at tolerabiliteten vil være lavere og behandlingstiden kortere end forventet i ovenstående beregninger. Det skal dog bemærkes at den observerede bivirkningsprofil var favorabel.

Det er ligeledes værd at bemærke at ixazomib-lenalidomid-dexamethason er en peroral

behandling, hvilket fra et patient perspektiv vil opleves meget positivt. Der kan derfor fra patient side vise sig generelt høj opbakning til at gennemføre behandling.

53 **Øvrige kommentarer**

# Appendiks 1

## Litteratursøgning og –vurdering ved mini-MTV af lægemidler

(Links er opdaterede pr. 30. juni 2010)

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:
  - Den Nationale Mini-MTV database <http://www.minimtv.dk>
  - The HTA Database <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>
  - MedNytt. Tidlig vurdering - ny diagnostikk og behandling <http://www.mednytt.no/>
  - EuroScan Database  
<http://www.euroscan.org.uk/technologies/public/search?advance-search=on>
  
- 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 sensitivitsanalyse 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 sensitivitsanalyse 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 sensitivitsanalyse 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	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorieforskning eller	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorieforskning eller tommelfingerregler.	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret økonomisk teori.



		tommelfingerregler.	tommelfingerregler.		
--	--	---------------------	---------------------	--	--

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 2010.

## Appendiks 3

### Evidenstabel over inkluderede studier i mini-MTV'en

Studie (forfatter, forfattetitel, år, land, ref. nr.)	Formål	Studiedesign	Studieperiode	Population	Resultater (effektstørrelse og 95% konfidensinterval)	Kommentarer (centrale bias, styrker og svagheder ved studiet)	Evidensniveau (Oxford) <sup>1</sup>
<p>Angiv reference: Forfatter(e), titel, tidsskrifttitel, år, volume, sidetal.</p> <p> </p>	<p>Beskriv formålet med studiet, herunder effektmål.</p> <p>For eksempel at vurdere effekten af lægemiddel 1 sammenlignet med lægemiddel 2 ved behandling af personer med indikation X målt på mortalitet, QALY etc.</p>	<p>Angiv studiets design.</p> <p>For eksempel systematisk review, randomiseret kontrolleret forsøg (RCT), kohortestudie, case_ kontrol studie etc.</p> <p>Såfremt det er et multicenterstudie angives dette.</p>	<p>Angiv periode hvor data er indsamlet med måned og årstal.</p>	<p>Beskriv patientgruppe, herunder antal patienter i interventionsgruppe og evt. kontrolgruppe etc.</p>	<p>Angiv resultater inkl. konfidensintervaller.</p>	<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>Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson, et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med 2016 Apr 28;374(17):1621- 34.</p>	<p>Undersøge effekten af ixazomib som tillæg til lenalidomide/dexamethasone som relaps behandling ved myelomatose hos patienter, der havde fået 1- 3 tidligere linjer behandling. Primær effektmål: Progressionfri overlevelse (PFS). Sekundære effektmål: Respons, safety, patient- rapporteret livskvalitet og samlet overlevelse.</p>	<p>Placebo-kontrolleret, dobbelt-blindet randomiseret, kontrolleret design. Gennemført som internationalt multicenterundersøgelse.</p>	<p>August 2012-Oktobre 2014 (for primær outcome)</p>	<p>Relaps, refraktær eller både relaps-refraktær myelomatose hos myelomatose patienter, som havde modtaget 1-3 tidligere linjer behandling. 722 patienter blev randomiseret til enten Ixazomib-len-dex (360) eller placebo-len-dex (362). Median alder 66 år, herunder 52% over 65 år.</p>	<p>Median PFS i Ixazomib gruppen 20,6 måneder overfor 14,7 måneder i placebo-gruppen sv.t. en hazard ratio på 0,74 (95% CI 0,59-0,94; P=0.01).</p> <p>Forbedret effekt af Ixa- len-dex observeredes i alle forud planlagte subgruppe analyser, herunder observeredes hos patienter med cytogenetisk høj-risiko sygdom forbedret median PFS fra 9,7 måneder til 21,4 måneder (HR 0,54; 95% CI 0,32-0,92; P=0.02).</p> <p>Ixa-len-dex kombinationen var veltoleret og uden påvirkning af patient- rapporteret livskvalitet</p>	<p>Placebo-kontrolleret design er en styrke.</p> <p>Høj gennemførlighed af behandling. Dosis intensitet af ixazomib var 97,4% af den planlagte.</p> <p>Samme grad af frafald i fht. behandling i Ixazomib-gruppen som i placebo-gruppen.</p> <p>Den hyppigste årsag til ophør af behandling i begge grupper var progressiv sygdom.</p> <p>Median patient alder 66 år, hvilket er tæt på den danske population (median 69 år ved diagnose).</p> <p>3-stof kombinations behandling af 1.-3. tilbagefald er aktuel dansk praksis.</p>	<p>1b</p> <p>Placebo-kontrolleret design giver høj validitet.</p>

<sup>1</sup> Se appendiks 2 "Evidensniveauer"

