



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.

Dato:

Lægemidlets navn: Daratumumab (Darzalex®) i kombination med lenalidomid/dexamethason

Kontaktperson:

Navn: Morten Salomo

Institution: Rigshospitalet, Hæmatologisk Afdeling

Stilling: Overlæge

Adresse: Blegdamsvej 9, 2100 København Ø

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?

Overlæge Morten Salomo, Hæmatologisk afdeling, Rigshospitalet
Overlæge Robert Schou Pedersen, Hæmatologisk afdeling, Holstebro Sygehus

Begge repræsenteret i bestyrelsen for Dansk Myelomatose Studie Gruppe (DMSG)

Mini-MTV udarbejdet i maj 2017

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

Bestyrelsen af Dansk Myelomatose Studie gruppe (DMSG)

Medical Scientific Specialist Jesper Kofoed Damm Jansen-Cilag A/S

Spørgsmål 3-12: Teknologi

3: På hvilken indikation anvendes behandling med lægemidlet?

Relaps af Myelomatose efter mindst én tidligere behandling.

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

Antallet af patienter, der vil kunne påbegynde behandling med daratumumab i kombination med lenalidomid og dexamethason, forventes at være op til 180 patienter pr. år.

Dette er dog et estimat der er behæftet med betydelig usikkerhed af flere årsager:

1. Ved længervarende remission (>18 mdr.) vil det primære regime kunne genanvendes, f.eks. nyt højdosis forløb.
2. Nogle patienter vil fortrække ikke-infusionskrævende regimer.
3. Eksisterende og konkurrerende regimer til 2. lines behandling kan i kommende studier vise sig at være bedre til bestemte patientgrupper (high risk cytogenetik mm.).
4. Udbuds planerne for 2. linjes situationen kan føre til anbefaling af et andet regime med samme evidens grad og samme effekt (mangel på head to head studier i 2. linje).

Ovenstående estimat er beregnet på baggrund af tal fra RADS behandlingsvejledningen for myelomatose pr. december 2016. Her angives incidensen af nydiagnosticeret myelomatose til ca. 400 om året (der inkluderes asymptomatiske, transplantationsdygtige og ikke-transplantationsdygtige patienter). Hertil kommer en andel af tidligere diagnosticerede patienter som oplever relaps. Disse to grupper danner sammen en patientgruppe med relaps/refraktær behandlingskrævende sygdom efter endt behandling. Denne population estimeres af RADS til at være ca. 650 patienter om året.

En stor andel af de patienter, der tidligere har modtaget stamcellestøtte er per RADS guidelines efterlevelsesmæssigt blevet behandlet med en proteasomhæmmer (PI) i kombinationsbehandling (Velcade Cyclofosamid Dexametason)(ca. 120 patienter/årligt). Tilsvarende vil en andel på >70% af de patienter, der ikke modtog stamcellestøtte per RADS guidelines (ca. 200 patienter/årligt) være blevet behandlet med et PI-baseret kombinationsregime (Melfalan Prednison Velcade). Sammenlagt vil denne andel ($1,0 \times 120 \text{ pt} + 0,7 \times 200 \text{ pt} = 260 \text{ pt}$), ved på ny behandlingskrævende sygdom være kandidater til en immunmodulerende (IMiD)-baseret behandling.

Kombinationsbehandlinger baseret på lenalidomid og dexamethason har ifølge RADS et efterlevelsesmål at blive administreret til >70% af denne linje (de andre 30 % falder under punkt 1 for oven), og en 3 stofs kombinationsbehandling baseret med lenalidomid og dexamethason (X-Rd) er dermed forventelig at udgøre en andel på 182 patienter ($0,7 \times 260 \text{ pt} = 182 \text{ pt}$). (X betegner det tredje stof i de konkurrerende 2. linjes regimer - her anti-CD38 antistof - daratumumab.)

Dette er dermed samlet set en andel af de patienter, der årligt med relaps/refraktær sygdom (samlet patientantal inklusiv nye patienter), hvor primær behandling ikke kan gentages. Der må antages yderligere frafald grundet mortalitet/morbiditet og bivirkninger, således at antallet af patienter, der dermed kan påbegynde behandling med 2. linjes X-Rd forventes at være <180 patienter om året.

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, konventionel kemoterapi og kombinationer heraf. Daratumumab er et af de første monoclonale 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 i monoterapi blev godkendt af EMA i maj 2016. På nuværende tidspunkt er daratumumab i Danmark godkendt til behandling af patienter med myelomatose i progression, som tidligere er behandlet med alkylende kemoterapier, og som er refraktær, eller relaps og refraktær overfor thalidomid, lenalidomid og bortezomib.

Daratumumab i kombinationsterapi til behandlingen af myelomatose patienter, hvor en IMiD indgår (lenalidomid og dexamethason) blev godkendt af EMA i maj 2017.

Daratumumab anvendes desuden i flere studier på Hæmatologiske afdelinger i Danmark (MAYA, POLLUX, GEN501 og Named Patient Programmer). Globalt undersøges effekten af daratumumab også til behandling af myelomatose i patienter i første linie som er transplantationsdygtige (CASSIOPEIA) og ikke-transplantationsdygtige (CASSIOPEIA, MAYA, ALCYONE) samt smoldering-myelomatose (CENTAURUS) og til AL amyloidose (NCT02841033/54767414AMY2002). Der er desuden et studie i gang vedrørende subkutan administration af daratumumab (PAVO).

6: Beskriv processen for litteratursøgning og -vurdering.

Der er fortaget litteratur søgning i april 2017 i PubMed/MEDLINE, text søgeord: "Randomized Controlled Trial"[Publication Type] AND "Multiple Myeloma"[mh] AND "daratumumab" AND "lenalidomide" efter randomiserede kliniske forsøg i myelomatose omhandlende daratumumab i kombination med lenalidomid.

Der foreligger data fra et randomiseret fase 3 studie: POLLUX, der danner grundlag for FDA- og EMA godkendelsen og den aktuelle KRIS ansøgning:

Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, Rabin N, Orlowski RZ, Komarnicki M, Suzuki K, Plesner T, Yoon SS, Ben Yehuda D, Richardson PG, Goldschmidt H, Reece D, Lisby S, Khokhar NZ, O'Rourke L, Chiu C, Qin X, Guckert M, Ahmadi T, Moreau P; POLLUX Investigators. *Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma*. **N Engl J Med 2016; 375: 1319-1331. October 6, 2016**

Der findes yderligere publicerede data fra fase 1/2 studiet, GEN503.

For at inddrage opdaterede data, anvendes der desuden et abstract som blev præsenteret på American Society of Hematology (ASH) 58th Annual Meeting:

Saad Z Usmani, MD, FACP, Meletios Dimopoulos, Andrew Belch, Darrell White, MD, Lofti Benboubker, Gordon Cook, MD, PhD, Merav Leiba, MD, James Morton, MBBS, BSc(Med), FRACP, FRCPA, P. Joy Ho, Kihyun Kim, Naoki Takezako, MD, PhD, Nushmia Z Khokhar, Mary Guckert, Kaida Wu, MD, PhD, Xiang Qin, Tineke Casneuf, Christopher Chiu, PhD, A. Kate Sasser and Jesús F. San-Miguel. *1151 Efficacy of Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone Versus Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Patients with 1 to 3 Prior Lines of Therapy: Updated Analysis of Pollux*. **Abstract (1151); Presented at American Society of Hematology 58th Annual Meeting 2016**

7: Angiv den samlede vurderede styrke af evidensen.

Fase 1/2 studie (GEN503): 2 B

Fase 3 studie (POLLUX): 1 B, randomiseret

Evidensstyrke for relevant litteratur er baseret på vurdering i henhold til Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations.

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. Disse forefindes på www.myeloma.dk og www.rads.dk/media/4109/beh-myelomatose.pdf. Behandling baseret på antistoffer foreligger allerede i godkendt kombinationsbehandling med eksisterende standardbehandling i Danmark; elotuzumab i kombination med lenalidomid og dexamethason til behandling af myelomatosepatienter der har modtaget mindst én tidligere behandling. Regimet fra studierne i denne aktuelle KRIS ansøgning, består af antistoffet daratumumab i kombination med lenalidomid og dexamethason og kan overføres til dansk kontekst.

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

Mest væsentlige inklusionskriterier:

Voksne patienter med dokumenteret myelomatose som har modtaget, og ved mindst én tidligere behandling, opnået mindst partiel respons samt haft monitorerbar progressiv sygdom ved IMWG kriterierne under eller efter sidste behandling.

Mest væsentlige eksklusionskriterier:

- Refraktær/intolerance over for lenalidomid
- Tidligere behandling med lenalidomid afbrudt grundet bivirkninger
- Manglende respons på behandling med lenalidomid, defineret som progression under behandling eller ikke opnået minimalt response med lenalidomid
- ECOG Performance Status over 2
- Neutrofile leukocytter < 1 mia/l
- Hæmoglobin ≤ 5 mmol/l
- Thrombocytter < 75 mia/l eller < 50 mia/l hvis over 50% infiltration af myelomatose celler i knoglemarven
- Creatinin clearance ≤ 30 ml/min (ved dosis justering af lenalidomid, 30-60 ml/min)
- Svære organ dysfunktioner (hepatisk, kardielt, pulmonært)

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

POLLUX er et randomiseret, fase 3 studie med inklusion af i alt 569 patienter med recidiveret eller refraktær myelomatose, der har modtaget mindst én tidligere behandling. Patienterne blev randomiseret (1:1) til enten daratumumab kombineret med lenalidomid og dexamethason (286 patienter) eller lenalidomid og dexamethason (283 patienter). Stratifikation var i forhold til antallet af tidligere behandlinger (1 vs 2 eller 3 vs 3+), ISS stadie (I vs II vs III) og tidligere behandling med lenalidomid (ja vs nej).

Grundstammen i begge behandlingsgrupper var 4-ugers serier med peroralt 25 mg lenalidomid givet dagligt dag 1 til 21 (dosis justering til 10 mg ved lav kreatin clearance), og peroralt 40 mg dexametason givet ugentligt på dag 1, 8, 15 og 22. I tillæg blev der intravenøst administreret daratumumab (16 mg/kg) til daratumumab-gruppen.

Daratumumab-gruppen (fremover benævnt DRd):

Behandlingen bestod af egentlig intravenøs daratumumab (16 mg/kg) i 8 uger, efterfulgt af hver 2. uge i de efterfølgende 16 uger og derefter hver 4. uge. Dette blev kombineret med 4-ugers serier med lenalidomid og dexametason indtil progression, ikke-acceptabelt niveau af bivirkninger, tilbagetrukket samtykke eller død.

Kontrol-gruppen (fremover benævnt Rd):

Behandlingen bestod af 4-ugers serier med lenalidomid og dexamethason indtil progression, ikke-acceptabelt niveau af bivirkninger, tilbagetrukket samtykke eller død.

Nedenstående data stammer fra den publicerede artikel på POLLUX studiet, der er baseret på en interim analyse af data frem til den 7. marts 2016.

Primære endepunkt:

Det primære endepunkt i studiet var progressionsfri overlevelse (PFS)

Patient karakteristika:

Median alderen i den samlede population var 65 [34-89], 48% < 65 år, 40,8% ≥ (65 til 74 år) og 11,2% > 75 år. Patienternes ECOG Performance Score var fordelt med 50,8% og 49,2% på 0 og 1-2 respektivt. Median antallet af tidligere behandlinger i patientgruppen var 1 [1-11].

63,3% af patienterne havde som tidligere behandling modtaget en stamcelle transplantation, mens 85,6% havde tidligere modtaget en proteasomhæmmer og 55,2% havde tidligere modtaget en immunmodulerende behandling.

Resultater:

Alle nedenstående data stammer fra den publicerede artikel på POLLUX studiet, er baseret på den første interim analyse efter median follow-up på 13,5 måneder (NE = Not Estimatable).

Overordnet er der en signifikant forbedret PFS såvel som respons dybde med DRd (n=286) vs Rd (n=283):

- Median PFS (DRd vs Rd): NE vs 18,4 måneder, HR: 0,37 [95% CI: 0,27-0,52]
- 12-måneders PFS-rate (DRd vs Rd): 83,2% vs 60,1%

Både andelen af patienter, der opnåede respons såvel som dybden af responset var højere med DRd (vs. Rd):

- Overall Response Rate (ORR): 92,9% vs 76,4%, P<0,001
- Very Good Partial Response or better (\geq VGPR): 75,8% vs 44,2%, P<0,001
- Complete Response or better (\geq CR): 43,1% vs 19,2%, P<0,001
- Opnået Minimal Residual Disease (MRD) negativitet ($1E-5$): 22,4% vs 4,6%, P<0,001

Minimal Residual Disease (MRD) er et surrogat endepunkt, der nu inkluderes i mange kliniske studier og defineret ved International Myeloma Working Group (IMWG) som en metode, der anvendes med en følsomhed på $1E-5$ for at kunne konstatere MRD negativitet i knoglemarvsprøver. I POLLUX studiet opnåede mere end 4 gange så mange patienter med DRd ikke-detektérbar sygdom som Rd.

Median tid til første respons:

- 1,0 måneder (DRd)
- 1,3 måneder (Rd)

Median varighed af respons er ikke opnået i behandling med DRd:

- NE [95% CI: NE] vs 17,4 [95% CI: 17,4-NE] (måneder)

Ved interim analysen (publikations-data) af den samlede overlevelse (OS) efter 12 måneder, var 75 dødstilfælde registreret i studiet (30 behandlet med DRd og 45 behandlet med Rd).

Median samlede overlevelse (OS) efter 12 måneder:

- NE vs 20,3 måneder (daratumumab- vs kontrol-gruppen);
- Hazard ratio (HR): 0,64 [95% CI: 0,4-1,01]

Opdatering på effekt (median follow-up 17,3 måneder) - ASH Abstract (1151):

Baseret på 1-3 tidligere behandlinger (DRd, n=272; Rd, n=264) var PFS signifikant forbedret med DRd vs Rd (NR = Not Reached):

- Median PFS (DRd vs Rd): NR vs 18,4 måneder, HR: 0,36 [95% CI: 0,25-0,5], P<0,0001
- 12-måneders PFS-rate (DRd vs Rd): 83,2% vs 60,4%

Tid til progression (TTP) var også signifikant længere med DRd vs Rd

- Median TTP: NR vs 18,4 måneder, HR: 0,32 [95% CI: 0,22-0,46], P<0,0001

Respons dybde og tid (DRd vs Rd)

- Overall Response Rate (ORR): 94% vs 77%, P<0,0001
- Very Good Partial Response or better (\geq VGPR): 76% vs 45%, P<0,0001
- Complete Response or better (\geq CR): 44% vs 20%, P<0,0001
- Median tid til \geq VGPR: 2,8 vs 2,9 måneder
- Median tid til \geq CR: 6,7 vs 7,5 måneder

Samlet set dokumenterer resultaterne fra publikationen og de opdaterede data en klinisk gevinst på PFS ved behandling med daratumumab i kombination med lenalidomid og dexamethason i forhold til lenalidomid og dexamethason alene. De opdaterede data viser, at den forlængede PFS rate bibeholdes med DRd vs Rd over tid, og det bl.a. er uafhængigt af sygdommens aggressivitet (tid fra sidste behandling til relaps), tidligere behandling med lenalidomid, høj- eller standard sygdomsrisiko eller refraktær status overfor bortezomib.

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

Velkendte bivirkninger til Daratumumab i monoterapi er infusions-relaterede reaktioner, træthed, kvalme, ryg smerter, feber og hoste. Disse bivirkninger opstår helt overvejende ved første infusion og er håndterbare med normale tiltag og den ordinerede præmedicinering. Typen og omfanget af disse bivirkninger blev reproduceret i fase III studiet i kombinationsbehandlingen med lenalidomid og dexamethason.

Følgende bivirkninger blev observeret i POLLUX med mere end 5% overhyppighed i daratumumab-gruppen vs kontrol-gruppen:

Neutropeni (af enhver grad: 59,4% vs 43,1%; ≥grad 3: 51,9% vs 37,0%)

Diarré (af enhver grad: 42,8% vs 24,6%; ≥grad 3: 5,3% vs 3,2%)

Træthed (af enhver grad: 35,3% vs 27,8%; ≥grad 3: 6,4% vs 2,5%)

Hoste (af enhver grad: 29,0% vs 12,5%; ≥grad 3: 0% vs 0%)

Muskelsammentrækninger (af enhver grad: 25,8% vs 18,5%; ≥grad 3: 0,7% vs 1,8%)

Nasopharyngitis (af enhver grad: 24,0% vs 15,3%; ≥grad 3: 0% vs 0%)

Kvalme (af enhver grad: 24,0% vs 14,2%; ≥grad 3: 1,4% vs 0%)

Feber (af enhver grad: 20,1% vs 11%; ≥grad 3: 1,8% vs 1,4%)

Åndenød (af enhver grad: 18,4% vs 11,4%; ≥grad 3: 3,2% vs 0,7%)

Opkastning (af enhver grad: 16,6% vs 5,3%; ≥grad 3: 1,1% vs 0,7%)

I POLLUX studiet ved den kliniske cutoff dato til publikationen, havde 66 patienter (23,3%) i daratumumab-gruppen og 132 (47,0%) i kontrol-gruppen ophørt behandling. Den primære årsag skyldtes sygdomsprogression og udgjorde 14,1% (daratumumab-gruppen) vs 34,2% (kontrol-gruppen). Andelen af patienter, der ophørte behandling grundet bivirkninger var 6,7% vs 8,2%. Der var ingen patienter, der ophørte behandling grundet de infusionsrelaterede reaktioner alene.

Bivirkningsprofilen ved daratumumab i kombination med lenalidomid og dexamethason vurderes overordnet set at være gunstig og det kan konkluderes at denne kombinationsbehandling er veltolereret ved håndtering af de infusions-relaterede reaktioner.

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

På www.clinicaltrials.gov er der registreret 46 kliniske studier, hvor daratumumab indgår i forskellige kombinationer og til forskellige patientgrupper. 6 af disse er fase 3 studier. Daratumumab undersøges i både asymptomatisk og symptomatisk myelomatose i både første linie til transplantationsdygtige og ikke-transplantationsdygtige patienter. Derudover undersøges effekten af daratumumab også i AL amyloidose.

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?

Daratumumab gives intravenøst hvilket kræver fremmøde på sygehuset. De første 8 uger gives daratumumab ugentligt, de næste 16 uger hver 2. uge, og derefter hver 4. uge. Dette gør den indledende behandling til den mest tidskrævende, og vil derfor givetvis have en påvirkning på patienternes sociale og beskæftigelses-mæssige situation.

Det aftagende antal besøg på hospitalet over tid, kan sammenlignes med den godkendte kombinationsbehandling med carfilzomib, lenalidomid og dexametason, og som med 18 behandlings-serier á hver 4-ugers varighed (over 72 uger) løber op i 96 antal besøg på hospitalet i forbindelse med administration af intravenøs carfilzomib. Tilsvarende vil der over en periode på 72 uger på kombinations-behandlingen med elotuzumab, lenalidomid og dexametason (ugentlig dosering i de første 8 uger, derefter hver 2. uge) være behov for 40 planlagte besøg på hospitalet i forbindelse med administration af elotuzumab. Til sammenligning behøves der i løbet af samme behandlingstid på 72 uger med kombinations-behandlingen daratumumab, lenalidomid og dexametason i alt 34 planlagte besøg på hospitalet.

De infusions-relaterede reaktioner (IRR), som er velkendt ved infusions-behandlingen med monoklonale antistoffer, forekom i POLLUX studiet (af enhver grad) hos 47,7% af patienterne, hvoraf 92% af disse optrådte under den første infusion. De fleste IRRer var enten grad 1 eller 2, og 15 patienter (5,3%) oplevede en grad 3 IRR. Der var ingen IRR grad 4 eller 5. Ingen patienter udtrådte af studiet grundet IRR.

Spørgsmål 15-20: Organisation

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

De hæmatologiske afdelinger er vant til at behandle med monoklonale 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 ambulant 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 forholdsregler (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 hvis der er tale om en IgG kappa myelomatose. Problemet kan løses med et Daratumumab Interference Reflex Assay (DIRA)-assay som er baseret på et anti-daratumumab antistof. Det kræver dog ekstra arbejde/omkostninger hos de klinisk biokemiske afdelinger, hvis det ikke forefindes allerede.

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.?
Med daratumumab i monoterapi, vil de relevante behandlende hæmatologiske afdelinger allerede også være etableret i forhold til behandling med daratumumab i kombination med lenalidomid og dexamethason. Som ved behandlingen med daratumumab i monoterapi, vil behandling med daratumumab kunne medføre en omkostning for de biokemiske afdelinger i form af erhvervelse af DIRA assay til præcis bestemmelse af M-komponent, i de tilfælde der er tale om en IgG kappa myelomatose.
21: Hvad er de aktivitetsmæssige konsekvenser de nærmeste år?
Jvf. punkt 4, forventes op til 180 patienter at kunne påbegynde behandling med daratumumab i kombination med lenalidomid og dexamethason per år. På et år modtager en patient 23 infusioner med daratumumab (23/12) over et år. Med 180 pt per år medfører det, at der kan estimeres 4140 infusioner per år ($180 \times (23/12) \times 12 = 4140$).
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?

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	Evidensniveau	Behandling/forebyggelse	Prognose	Diagnose
A	1a	Systematisk review eller metaanalyse af homogene randomiserede kontrollerede forsøg.	Systematisk review af prospektive kohortestudier eller en klinisk beslutningsregel der er valideret på en testpopulation.	Systematisk review af homogene retrospektive kohortestudier eller en klinisk beslutningsregel på en testpopulation.
	1b	Randomiseret kontrolleret forsøg.	Prospektivt kohortestudie med > 80% follow-up.	Uafhængig blind sammenligning af testresultater med relevant klinisk problemstilling, udført både den undersøgte diagnose og reference testen.
	1c	Absolut effekt. ("Alt eller intet")	Absolut effekt ("Alt eller intet")	"Patognomoniske" testresultater.
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 retrospektive diagnostiske 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- eller et snævert spektrum af patienter udført både den undersøgte diagnose og referencetesten; eller en klinisk beslutningsregel, som ikke er valideret i en testpopulation.
	2c	Databasestudier.	Databasestudier.	
	3a	Systematisk review af case-control undersøgelser.		

	3b	Case-control undersøgelse.		Uafhængig sammenligning af konsulentundersøgelser med relevant klinisk problemstilling, med henblik på at fået udført både den undersøgte og referencetesten.
C	4	Opgørelser, kasuistikker.	Opgørelser, kasuistikker.	Referencetesten er ikke anvendt.
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.

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)	Kom (cent svagh ved s
<p>Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma Dimopoulos, Meletios A</p> <p>Oriol, Albert; Nahi, Hareth</p> <p>San-Miguel, Jesus; Bahlis, Nizar J</p> <p>et al. The New England Journal of Medicine; Boston 375.14 (Oct 6, 2016): 1319-1331.</p>	<p><i>Vurdering af effekt og bivirkninger ved addition af Daratumumab til Revlimid + dexametason basis.</i></p>	<p><i>Fase III RCT, multicenterstudie</i></p>	<p>Patients underwent randomization between June 16, 2014, and July 14, 2015 - follow up is ongoing</p>	<p><i>Myelomatose ptt. efter mindst een linjes behandling, ikke refraktær til revlimid</i></p>	<p>PFS (median)(DRd vs Rd): NE vs 18,4 måneder, HR: 0,37 [95% CI: 0,27-0,52] 12-måneders PFS-rate (DRd vs Rd): 83,2% vs 60,1%</p>	<p><i>Veld balan</i></p>