



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: 8/5 2017

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

Kontaktperson:

Navn: Robert Schou Pedersen

Institution: Regionshospitalet Holstebro, Medicinsk afdeling

Stilling: Overlæge Ph.D.

Adresse: Lægaardvej 12, 7500 Holstebro

Telefonnummer: +4578436526

E-mailadresse: robepede@rm.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, Regionshospitalet Holstebro Begge repræsenteret i bestyrelsen for Dansk Myelomatose Studie Gruppe (DMSG)
Mini-MTV udarbejdet: 08/05 2017
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 én tidligere behandling. Produktresumé er vedlagt (ENDNU IKKE OFFENTLIGGJORT)
4: Hvor stort et antal patienter på landsplan forventes at kunne modtage behandlingen?
Antallet af patienter, der vil påbegynde behandling med daratumumab i kombination med bortezomib og dexamethason, forventes at være 100 patienter pr. år. Opgjort af RADS i behandlingsvejledningen for myelomatose pr. 1 december 2016, er incidensen af patienter diagnosticeret med myelomatose ca. 400 om året (der inkluderer asymptomatiske, transplantationsegnede og ikke-transplantationsegnede patienter). Af dem, plus en andel af tidligere diagnosticerede patienter, forventes en ny patientgruppe at overgå til at være patienter med relaps/refraktær behandlingskrævende sygdom efter endt behandling. Denne population estimeres af RADS til at være ca. 650 patienter om året. En andel (>20%) af de patienter, der ikke modtog højdosis behandling med stamcellestøtte i henhold til RADS guidelines (ca. 200 patienter/årligt) vil primært være blevet behandlet med lenalidomid og dexamethason. Denne andel på 40 patienter (0,2x200pt = 40pt) vil, ved behandlingskrævende sygdomsprogression, hvor primær behandling ikke kan gentages og givet en relaps/refraktær status være kandidater til en anti-CD38 antistof baseret behandling med daratumumab i kombination med bortezomib og dexamethason. Baseret på effekten af daratumumab, bortezomib og dexamethason (DVd) viser det sig at der kan genbehandles med DVd efter tidligere behandling med bortezomib. Denne genbehandling med en proteasomhæmmer (PI)-baseret behandling foreligger allerede i form af en kombinationsbehandling bestående af carfilzomib og dexamethason. Nogle af disse vil i stedet for vælge behandling med daratumumab i kombination med bortezomib og dexamethason. Antallet af patienter, der dermed kan påbegynde behandling med DVd estimeres til 100

<p>patienter.</p>
<p>5: På hvilken måde er behandling med lægemidlet ny i forhold til gængs praksis? (se også spørgsmål 8)</p>
<p>Myelomatose behandlingsforløbet er præget af skift mellem behandlingskrævende sygdomsaktivitet og behandlingsfrie remissions perioder. Pga. resistensudvikling skal der typisk anvendes forskellige 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 andre mekanismer end de andre tilgængelige behandlinger.</p> <p>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 alkyliserende kemoterapier, og som er refraktær, eller relaps og refraktær overfor thalidomid, lenalidomid og bortezomib.</p> <p>Daratumumab i kombinationsterapi til behandlingen af myelomatose patienter, hvor en PI indgår (bortezomib og dexamethason) blev godkendt af EMA d. 28 april 2017.</p> <p>Daratumumab anvendes/har været anvendt i flere studier på hæmatologiske afdelinger i Danmark (MAYA, POLLUX, GEN501 og Named Patient Programmer). Globalt undersøges effekten af daratumumab også til primær behandling af myelomatose patienter som er transplantationsegnede (CASSIOPEIA) og ikke-transplantationsegnede (CASSIOPEIA, MAYA, ALCYONE) samt smoldering-myelomatose (CENTAURUS) og til AL amyloidose (NCT02841033/54767414AMY2002). Der er desuden et studie igang vedrørende subkutan administration af daratumumab (PAVO).</p>
<p>6: Beskriv processen for litteratursøgning og -vurdering.</p>
<p>Der er fortaget litteratursøgning d. 24/4 2017 i PubMed/MEDLINE, text søgeord: "Randomized Controlled Trial"[Publication Type] AND "Multiple Myeloma"[mh] AND "daratumumab" AND "bortezomib" efter randomiserede kliniske forsøg til myelomatose omhandlende daratumumab i kombination med bortezomib. Der foreligger data fra et randomiseret fase 3 studie: CASTOR, der danner grundlag for FDA- og EMA godkendelsen og den aktuelle KRIS ansøgning:</p> <p>Antonio Palumbo, M.D., Asher Chanan-Khan, M.D., Katja Weisel, M.D., Ajay K. Nooka, M.D., Tamas Masszi, M.D., Meral Beksac, M.D., Ivan Spicka, M.D., Vania Hungria, M.D., Markus Munder, M.D., Maria V. Mateos, M.D., Tomer M. Mark, M.D., Ming Qi, M.D., Jordan Schecter, M.D., Himal Amin, B.S., Xiang Qin, M.S., William Deraedt, Ph.D., Tahamtan Ahmadi, M.D., Andrew Spencer, M.D., and Pieter Sonneveld, M.D., for the CASTOR Investigators. <i>Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma.</i> N Engl J Med 2016; 375:754-766. August 25, 2016DOI: 10.1056/NEJMoa1606038</p>

Der forventes en opdateret publikation på CASTOR i løbet af 2017, men for at inddrage opdaterede data, anvendes der desuden to abstracts som blev præsenteret på American Society of Hematology (ASH) 58th Annual Meeting 2016:

Maria-Victoria Mateos, MD, PhD, Jane Estell, B.Med (Honours), FRACP, FRCPA, Wolney Barreto, PhD, Paolo Corradini, MD, Chang-Ki Min, MD, Eva Medvedova, MD, Ming Qi, Jordan Schecter, Himal Amin, Xiang Qin, William Deraedt, Tineke Casneuf, Christopher Chiu, A. Kate Sasser and Ajay Nooka, MD, MPH. *1150 Efficacy of Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Myeloma Based on Prior Lines of Therapy: Updated Analysis of Castor. Abstract (1150); Presented at American Society of Hematology 58th Annual Meeting 2016*

Hervé Avet-Loiseau, Tineke Casneuf, Christopher Chiu, PhD, Jacob P. Laubach, MD, Je-Jung Lee, Philippe Moreau, Torben Plesner, Professor, Hareth Nahi, Nushmia Z Khokhar, Ming Qi, Jordan Schecter, Victoria Carlton, Ph.D., Xiang Qin, Kevin Liu, Kaida Wu, MD, PhD, Sen H. Zhuang, M.D., Ph.D., Tahamtan Ahmadi, MD, A. Kate Sasser, PhD and Jesús F. San-Miguel. *246 Evaluation of Minimal Residual Disease (MRD) in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Patients Treated with Daratumumab in Combination with Lenalidomide Plus Dexamethasone or Bortezomib Plus Dexamethasone. Abstract (246); Presented at American Society of Hematology 58th Annual Meeting 2016*

7: Angiv den samlede vurderede styrke af evidensen.

Fase 3 studie (CASTOR): 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. Regimet fra studiet i denne aktuelle KRIS ansøgning, består af antistoffet daratumumab i kombination med bortezomib 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 monitorinsbar progressiv sygdom i henhold til IMWG kriterierne under eller efter sidste behandling.

Mest væsentlige eksklusionskriterier:

- Refraktær/intolerance over for bortezomib
- Tidligere behandling med bortezomib afbrudt grundet bivirkninger

- Manglende respons på behandling med bortezomib, defineret som progression under behandling eller ikke opnået minimalt respons.
- Perifer neuropati eller neuropatiske smerter, grad ≥ 2 (NCI-CTCAE ver. 4)
- ECOG Performance Status over 2
- Neutrofile leukocytter $< 1 \text{ mia/l}$
- Hæmoglobin $\leq 5 \text{ mmol/l}$
- Thrombocytter $< 75 \text{ mia/l}$ eller $< 50 \text{ mia/l}$ hvis over 50% infiltration af myelomatose celler i knoglemarven
- Creatinin clearance $\leq 20 \text{ ml/min/1,73m}^2$
- Svære organ dysfunktioner (hepatisk, kardielt, pulmonært)

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

CASTOR er et randomiseret, fase 3 studie med inklusion af i alt 498 patienter med recidiveret eller refraktær myelomatose, der har modtaget mindst én tidligere behandling. Patienterne blev randomiseret (1:1) til enten daratumumab kombineret med bortezomib og dexamethason (251 patienter) eller bortezomib og dexamethason (247 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 bortezomib (nej vs ja).

Grundstammen i begge behandlingsgrupper var 8 behandlingsserier med bortezomib á hver 3-ugers varighed (over 24 uger) med subkutan injektion eller intravenøs infusion af bortezomib i en dosis på $1,3 \text{ mg/m}^2$ på dag 1, 4, 8 og 11 (to gange om ugen i to uger), og peroral eller intravenøs infusion 20 mg dexamethason givet på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12 i hver behandlingsserie. I tillæg blev der intravenøst administreret daratumumab (16 mg/kg) til daratumumab-gruppen.

Daratumumab-gruppen (fremover benævnt DVd):

Behandlingen bestod af ugentlig intravenøs daratumumab (16 mg/kg) i 9 uger, efterfulgt af hver 3. uge i de efterfølgende 15 uger og derefter hver 4. uge. Dette blev kombineret med 3-ugers serier med bortezomib og dexamethason indtil progression, ikke-acceptabelt niveau af bivirkninger, tilbagetrukket samtykke eller død.

Kontrol-gruppen (fremover benævnt Vd):

Behandlingen bestod af 3-ugers serier med bortezomib og dexamethason indtil progression, ikke-acceptabelt niveau af bivirkninger, tilbagetrukket samtykke eller død.

Nedenstående data stammer fra den publicerede artikel på CASTOR studiet, der er baseret på en interim analyse af data frem til den 11. januar 2016.

Primære endepunkt:

Det primære endepunkt i studiet var progressionsfri overlevelse (PFS)

Patient karakteristika:

Median alderen i den samlede population var 64 [30-88], 51,6% < 65 år, 36,7% ≥ 65 til 74 år og 11,6% > 75 år. Populationen opdelt på antallet af tidligere behandlinger: 1 (47,2%), 2 (28,9%), 3 (13,9%) og >3 (10%). Median antallet af tidligere behandlinger i patient-gruppen

var 2 [1-10].

61,2% af patienterne havde som tidligere behandling modtaget en stamcelle transplantation, mens 68,5% havde tidligere modtaget en proteasomhæmmer og 75,7% havde tidligere modtaget en immunmodulerende behandling.

Resultater:

Alle nedenstående data stammer fra den publicerede artikel af CASTOR studiet, og er baseret på den første interim analyse efter median follow-up på 7,4 måneder (NE = Not Estimatable).

Overordnet er der en signifikant forbedret PFS såvel som respons dybde med DVd:

- Median PFS (DVd vs Vd): NE vs 7,2 måneder, HR: 0,39 [95% CI: 0,28-0,53]
- 12-måneders PFS-rate (DVd vs Vd): 60,7% vs 26,9%

Både andelen af patienter, der opnåede respons såvel som dybden af responset var højere med DVd vs. Vd:

- Overall Response Rate (ORR): 82,9% vs 63,2%, P<0,001
- Very Good Partial Response or better (\geq VGPR): 59,2% vs 29,1%, P<0,001
- Complete Response or better (\geq CR): 19,2% vs 9%, P=0,001

Median tid til første respons:

- 0,9 måneder (DVd)
- 1,6 måneder (Vd)

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

- NE [95% CI: 11,5-NE] vs 7,9 [95% CI: 6,7-11,3] (måneder)

Ved interim analysen (publikations-data), var 65 dødstilfælde registreret i studiet (29 behandlet med DVd og 36 behandlet med Vd).

Opdatering på effekt (median follow-up 7,4 måneder) - ASH Abstract (1150):

Baseret på 1-3 tidligere behandlinger (DVd, n=229; Vd, n=219) var PFS signifikant forbedret med DVd vs Vd (NR = Not Reached):

- Median PFS (DVd vs Vd): NR vs 7,3 måneder, HR: 0,39 [95% CI: 0,28-0,55], P<0,0001
- 12-måneders PFS-rate (DVd vs Vd): 62,2% vs 29,3%

Tid til progression (TTP) var også signifikant længere med DVd vs Vd

- Median TTP: NR vs 7,4 måneder, HR: 0,29 [95% CI: 0,20-0,43], P<0,0001

Respons dybder og tid (DVd vs Vd)

- Overall Response Rate (ORR): 84% vs 67%, P<0,0001
- Very Good Partial Response or better (\geq VGPR): 62% vs 32%, P<0,0001
- Complete Response or better (\geq CR): 44% vs 20%, P<0,0001

Baseret på 1 tidligere behandling (DVd, n=122; Vd, n=113), var PFS også signifikant forbedret med DVd vs Vd

- Median PFS (DVd vs Vd): NR vs 7,5 måneder, HR: 0,31 [95% CI: 0,18-0,52], P<0,0001
- Estimeret 12-måneders PFS-rate (DVd vs Vd): 77,5% vs 29,4%

Baseret på 1 tidligere behandling var TTP også signifikant længere med DVd vs Vd

- Median TTP: NR vs 8,4 måneder, HR 0,28 [95% CI: 0,16-0,49], P<0,0001

Baseret på 1 tidligere behandling var respons dybde også signifikant forbedret

- Overall Response Rate (ORR): 89% vs 74%, P=0,0029
- Very Good Partial Response or better (\geq VGPR): 71% vs 42%, P<0,0001

Opdatering på MRD (median follow-up 7,4 måneder) - ASH Abstract (246):

Andelen af patienter, der opnåede Minimal Residual Disease (MRD) negativitet var højere med DVd vs Vd

- Opnået MRD negativitet (1E-5): 7,2% vs 1,6%, P=0,0017

MRD er et surrogat endepunkt, der nu inkluderes i mange kliniske studier og International Myeloma Working Group (IMWG) definerer en følsomhed på 1E-5 (1/100.000 celler) for at kunne konstatere MRD negativitet i knoglemarvsprøver. I CASTOR studiet opnåede mere end 4 gange så mange patienter med DVd ikke-detektérbar sygdom som Vd.

Samlet set er resultaterne fra publikationen og de opdaterede data signifikante og dokumenterer en klinisk gevinst på PFS ved behandling med daratumumab i kombination med bortezomib og dexamethason i forhold til bortezomib og dexamethason alene. De opdaterede data viser, at ved 1-3 tidligere behandlinger og ved 1 tidligere behandling bibeholdes den signifikant forbedrede PFS rate med DVd vs Vd over tid.

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

Velkendte bivirkninger til Darzalex 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 bortezomib og dexamethason.

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

Thrombocytopeni (af enhver grad: 58,8% vs 43,9%; \geq grad 3: 45,3% vs 32,9%)

Neutropeni (af enhver grad: 17,7% vs 9,3%; \geq grad 3: 12,8% vs 4,2%)

Lymfopeni (af enhver grad: 13,2% vs 3,8%; \geq grad 3: 9,5% vs 2,5%)

Perifer sensorisk neuropati (af enhver grad: 47,3% vs 37,6%; \geq grad 3: 4,5% vs 6,8%)

Diarré (af enhver grad: 31,7% vs 22,4%; \geq grad 3: 3,7% vs 1,3%)

Hoste (af enhver grad: 23,9% vs 12,7%; \geq grad 3: 0% vs 0%)

Åndenød (af enhver grad: 18,5% vs 8,9%; \geq grad 3: 3,7% vs 0,8%)

Perifert ødem (af enhver grad: 16,5% vs 8,0%; ≥grad 3: 0,4% vs 0%)
Forhøjet blodtryk (af enhver grad: 8,6% vs 3,4%; ≥grad 3: 6,6% vs 0,8%)

I CASTOR studiet (kliniske cutoff), var 74 patienter (30,5%) i behandlet med DVd og 104 (43,9%) behandlet med Vd ophørt behandling. Den primære årsag skyldtes sygdomsprogression og udgjorde 19,3% (DVd) vs 25,3% (Vd). Andelen af patienter, der ophørte med behandling grundet bivirkninger var 7,8% vs 9,7%. To patienter ophørte med behandling grundet infusions-relaterede bivirkninger: 1 patient med bronkospasmer og 1 patient med bronkospasmer, larynx ødem og udslæt.

Bivirkningsprofilen ved daratumumab i kombination med bortezomib og dexamethason vurderes overordnet set at være gunstig og konklusionen er 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 linje til transplantationsegnede og ikke-transplantationsegnede patienter. Derudover undersøges effekten af daratumumab også ved 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 og der er derfor brug for at patienten møder på sygehuset. I CASTOR studiet administreres daratumumab anderledes fra monoterapien og kombinationsbehandlingen med lenalidomid og dexamethason. Dette skyldes, at de intravenøse infusioner med daratumumab tilrettelægges for også at imødekomme behovet for et planlagt besøg på hospitalet for at give subkutan bortezomib. Dermed gives patienten daratumumab de første 9 uger ugentligt, de næste 15 uger hver 3. 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 beskæftigelsesmæssige situation.

De infusions-relaterede reaktioner (IRR), som er velkendt ved infusions-behandlingen med monoclonale antistoffer, forekom i CASTOR studiet (af enhver grad) hos 45,3% af patienterne, hvoraf 98,2% af disse optrådte under den første infusion. De fleste IRR var enten grad 1 eller 2, og 21 patienter (8,6%) oplevede en grad 3 IRR. Der var ingen IRR grad 4 eller 5.

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 ambulanseregion. 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?
Primært flere infusioner i de første 7 måneder. I denne periode får patienterne daratumumab med ugentlige (de første 9 uger) og så 21 dages intervaller (de næste 15 uger). Herefter gives månedlige infusioner.
18: Hvilke afledte konsekvenser kan varetagelse af behandling med lægemidlet få for andre afdelinger?
Blodbanker: Daratumumab interfererer 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.
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 forbindelse med præcis bestemmelse af M-komponent ved IgG kappa myelomatose, kan det være at enkelte biokemiske afdelinger skal anskaffe sig et Daratumumab Interference Reflex Assay (DIRA).
21: Hvad er de aktivitetsmæssige konsekvenser de nærmeste år?
Jvf. punkt 4, forventes 100 patienter at kunne påbegynde behandling med daratumumab i kombination med bortezomib og dexamethason per år. På et år modtager en patient 21 infusioner med daratumumab i forbindelse med kombinationsbehandling med bortezomib

og dexamethason. Med 100 pt per år medfører det, at der kan estimeres 2100 infusioner per år ($100 \times 21 = 2100$).

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	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 sensitivitetsanalyse.
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) ¹
<i>N Engl J Med</i> 2016; 375: 754-66. Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone for multiple Myeloma. CASTOR studiet. Palumbo et al.	Formålet var at vurdere om tillæg af Daratumumab til bortezomib og dexamethason bedre progression- fri overlevelsen i forhold til bortezomib og dexamethason alene i patienter med relaps og refraktær myelomatose	Fase 3 randomiseret kontrolleret studie	Data indsamlet fra 4 sept. 2014 til 24 sept. 2015.	Voksne patienter med relaps eller progression af myelomatose efter mere end en tidligere behandling.	Overall respons rate er 82.9% vs 63.2%, $P < 0.001$. Median PFS (Dvd vs Vd): NE vs 7.2 måneder, HR: 0.39 [95% CI: 0.28-0.53]. Median varighed af respons er ikke opnået i behandling med Dvd: NE[95% CI: 11.5- NE] vs 7.9[95% CI: 6.7-11.3] måneder.	Selekteret patientgruppe mht. Performance, comorbiditet og en række biokemiske parametre. Blandt andet relative unge myelomatosepatienter.	Evidens 1 B

¹ Se appendiks 2 "Evidensniveauer"