



# Innholdsfortegnelse

|  |           |
|--|-----------|
| <b>INNHOLDSFORTEGNELSE .....</b>   | <b>2</b>  |
| <b>ORDLISTE .....</b>  | <b>3</b>  |
| <b>METODEVURDERING AV ID2021_145 .....</b>   | <b>4</b>  |
| <b>Metode .....</b>  | <b>4</b>  |
| <b>Bakgrunn .....</b>  | <b>7</b>  |
| <b>Klinisk dokumentasjon .....</b>   | <b>10</b> |
| <b>Vurdering av prioriteringskriteriene og usikkerhet ved innføring av den nye metoden .....</b> | <b>15</b> |
| <b>REFERANSER .....</b>  | <b>19</b> |
| <b>APPENDIKS 1: LOGG .....</b>   | <b>21</b> |
| <b>APPENDIKS 2: HVA ER EN METODEVURDERING? .....</b>   | <b>23</b> |
| <b>VEDLEGG 1: KOMMENTARER FRA PRODUSENT .....</b>  | <b>24</b> |

## Ordliste

| Ordliste |   |
|----------|---|
| ASCT     | Autolog stamcelletransplantasjon                                  |
| APT      | Absolutt prognosetap  |
| CHMP     | Committee for Medicinal Products for Human Use                    |
| CR       | Fullstendig respons   |
| CUA      | Kostnad-per-QALY-analyse  |
| DMP      | Direktoratet for medisinske produkter                             |
| DOR      | Responsvarighet   |
| EMA      | European Medicines Agency   |
| HMAS     | Autolog stamcellestøtte   |
| MT       | Markedsføringstillatelse  |
| ORR      | Total responsrate   |
| OS       | Totaloverlevelse  |
| PFS      | Progresjonsfri overlevelse  |
| PR       | Partiell respons  |
| QALY     | Kvalitetsjustert leveår   |
| sCR      | Stringent fullstendig respons                                     |
| TCR      | Trippelrefraktære (dvs. refraktære overfor tre legemiddelklasser) |
| VGPR     | Svært god partiell respons  |

# Metodevurdering av ID2021\_145

## Metode

Metodevurdering uten helseøkonomisk analyse av legemidlet Pepaxti (melfalanflufenamid) i kombinasjon med deksametason (melfalanflufenamid/deksametason). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har kvalitativt vurdert prioriteringskriteriene nytte og alvorlighet ved bruk av melfalanflufenamid/deksametason ved aktuell indikasjon, samt usikkerhet i dokumentasjonsgrunnlaget. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at melfalanflufenamid/deksametason har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse (MT). DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Oncopeptides AB, samt konsultasjon med medisinske fagekspertter om dagens behandling for pasientgruppen og pasientanslag.

I denne metodevurderingen er det bestilt en kostnad-nytte-vurdering, men Oncopeptides har levert dokumentasjon til en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse. Markedsføringstillatelsen er basert på en enarmet klinisk studie (HORIZON). Det foreligger også en mindre, direkte sammenliknende studie der melfalanflufenamid blir sammenliknet med pomalidomid, begge i kombinasjon med deksametason (OCEAN). OCEAN-studien har imidlertid begrensede effektdata tilgjengelig for den aktuelle pasientpopulasjonen for denne metodevurderingen, som beskrevet under. Videre er det erfaringsmessig svært utfordrende å estimere relativ effekt i sene behandlingslinjer av myelomatose basert på indirekte effektsammenlikninger. Dette er svært ressurskrevende og fører ofte til så usikre estimater at de ikke egner seg for bruk i en kostnad-per-QALY-analyse (CUA). Dette vil være ytterligere komplisert i denne metodevurderingen på grunn av den avgrensede pasientpopulasjonen knyttet til tid til tilbakefall etter autolog stamcelletransplantasjon (ASCT). DMP har på dette grunnlaget valgt å løse denne bestillingen som en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse.

Tabell 1: Oversikt over metodevurderingen (ID2021\_145)

| Oversikt over metodevurderingen             |  |
|---|--|
| Bestilling                                  | <i>ID2021_145:<br/>En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte-vurdering (løp C) gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter for melfalanflufenamid i kombinasjon med deksametason til behandling av residiverende og refraktær myelomatose etter minst tre tidligere behandlinger.<br/>Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.</i>  |
| Legemiddelfirma                             | Oncopeptides AB  |
| Preparat                                    | Pepaxti  |
| Virkestoff                                  | Melfalanflufenamid   |
| ATC-kode                                    | L01AA10  |
| Aktuell indikasjon                          | Pepaxti er indisert, i kombinasjon med deksametason, til behandling av voksne pasienter med myelomatose som har mottatt minst tre tidligere behandlingslinjer, hvor sykdommen er refraktær overfor minst én proteasomhemmer, ett immunmodulerende middel og ett anti-CD38 monoklonalt antistoff, og som har vist sykdomsprogresjon på eller etter siste behandling. For pasienter med tidligere autolog stamcelletransplantasjon bør tiden til progresjon være minst 3 år etter transplantasjon.   |
| Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder | En indikasjonsutvidelse for Pepaxti, i kombinasjon med deksametason, til behandling av voksne pasienter med myelomatose som har mottatt minst to tidligere behandlingslinjer, og hvor sykdommen er refraktær overfor lenalidomid og siste behandlingslinje, fikk såkalt «positive opinion» fra EMA (v/ Committee for Medicinal Products for Human Use; CHMP) i september 2023. Oncopeptides har i korrespondanse med DMP informert om at de ikke hadde planer om å markedsføre legemidlet med denne nye indikasjonen, og indikasjonsutvidelsen er også bekreftet trukket av EMA i desember 2023. Det er bestilt en hurtig metodevurdering (ID2023_025) for indikasjonsutvidelsen, og DMP har laget et notat til Bestillerforum om denne saken. |
| Virkningsmekanisme                          | Melfalanflufenamid er et alkylerende cytostatikum (sennepsgass-analog). Det er sammensatt av melfalan, som utgjør den aktive komponenten, og flufenamid, som bidrar til at legemidlet distribueres raskt via passiv transport inn i celler hvor det bindes til og katalyseres av esteraser og peptidaser til den aktive metabolitten melfalan.   |

|                                       |   |
|---------------------------------------|---|
|                                       | <p>Tverrbinding av DNA er involvert i antitumoraktiviteten til melfalanflufenamid, med påfølgende DNA-skade. Dermed hindres celledeling og vekst slik at cellene dør (hemmer proliferasjon og induserer apoptose av hematopoietiske tumorceller).</p>   |
| Dosering                              | <p>Pepaxti:<br/>Den anbefalte startdosen er 40 mg administrert intravenøst på dag 1 i hver 28-dagers behandlingssyklus. Hos pasienter med en kroppsvekt på 60 kg eller mindre er den anbefalte startdosen 30 mg på dag 1 i hver 28-dagers syklus.</p> <p>Preparatomtalen inneholder detaljerte opplysninger om anbefalt dosereduksjon ved bivirkninger. Det er anbefalt å seponere Pepaxti permanent hos pasienter som ikke tåler 15 mg (laveste anbefalte dose).</p> <p>Deksametason:<br/>Den anbefalte startdosen er 40 mg peroralt på dag 1, 8, 15 og 22 i hver 28-dagers behandlingssyklus. For pasienter 75 år og eldre er den anbefalte dosen deksametason 20 mg.</p> <p>Det anbefales at behandlingen fortsettes til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.</p> |
| Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP | Ja <input type="checkbox"/><br>Nei <input checked="" type="checkbox"/>  |
| Kommentar                             | I denne metodevurderingen er det bestilt en kostnad-nytte-vurdering, men firma har levert dokumentasjon til en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse.   |

## Bakgrunn

### Sykdom

Myelomatose (multiple myelomer, beinmargskreft) er en malign kreftform som først og fremst forekommer hos eldre. Median alder ved diagnosetidspunktet var 72 år for perioden 2018-2022. Færre enn 2 % av pasientene er under 40 år ved diagnostisering, og ca. 15 % av pasientene er under 60 år. Sykdommen kjennetegnes av ukontrollert vekst av plasmaceller i beinmargen og overproduksjon av monoklonalt immunoglobulin. Årsaken til sykdommen er ukjent. Symptomer kan variere etter hvor langt sykdommen har utviklet seg, og første fase av sykdommen er som regel symptomfri/-fattig. Etter hvert tilkommer symptomer som blodmangel (anemi), bein-/skjelettsmerter (ofte i nedre del av rygg og i ribbein), ev. med patologisk fraktur, hyperkalsemi, nyresvikt, økt infeksjonstendens (granulocytopeni) og blødningstendens (trombocytopeni), og senere generell beinmargssvikt. Sykdomsutviklingen er snikende med endeorganskade som inntreffer over år. Sykdommen forekommer noe hyppigere hos menn enn hos kvinner (M:F ratio 1,5) (1-3).

### Pasientanslag

Om lag 3 300 personer lever med diagnosen myelomatose i Norge (per 31.12.2022), og i 2022 ble det diagnostisert 578 nye tilfeller i Norge, hvorav 318 var menn og 260 var kvinner (1).

Antall pasienter som er aktuelle for behandling med melfalanflufenamid er estimert av Oncopeptides, og er basert på følgende antakelser:

- Det antas at det er 578 nye tilfeller av myelomatose årlig i Norge (insidens).
- 95 % av pasientene vil være aktuelle for 1. linjebehandling (n=549), og av disse vil 35 % (n=192) være aktuelle for 4. linjebehandling.
- Av pasientene som er aktuelle for behandling i 4. linje er det antatt at ca. 25 % (n=48) vil være uaktuelle for behandling med melfalanflufenamid. Dette er forankret i at om lag 50 % av hele pasientpopulasjonen som blir diagnostisert med myelomatose, vil være kandidater for autolog stamcellestøtte (HMAS) som 1. linjebehandling, og halvparten av disse igjen vil få sykdomsprogresjon innen 36 måneder (3 år).

Basert på disse antakelsene har Oncopeptides estimert at maksimalt 148 pasienter er aktuelle kandidater for behandling med melfalanflufenamid/deksametason årlig i Norge, i henhold til godkjent indikasjon. Videre estimeres det en markedsandel på 30 % dersom metoden blir innført i norsk klinisk praksis. Basert på disse antakelsene har Oncopeptides estimert at om lag 50 pasienter vil kunne være aktuelle for behandling med melfalanflufenamid/deksametason i det femte budsjettåret etter innføring i Norge. Medisinske fageksperter som DMP har vært i kontakt med i forbindelse med denne metodevurderingen, støtter delvis disse antakelsene. En av de medisinske fagekspertene mener at antall pasienter som er aktuelle for behandling med melfalanflufenamid/deksametason vil være lavere enn det antallet som Oncopeptides har estimert. Dette er forankret i antakelsen om at behandlingen ikke vil bli gitt til pasienter som tidligere har mottatt HMAS-behandling (anslått til 40 % av pasientpopulasjonen), og videre at kun 36 % av pasientene som ikke får HMAS når 4. linje (basert på tall fra Myelomatoseregisteret i Midt-Norge). I tillegg er det lagt til grunn at melfalanflufenamid/deksametason vil bli brukt i senere behandlingslinjer (5. eller 6. linje), noe som gjør pasientpopulasjonen langt mindre, og videre at administrasjonsmåten (intravenøst via sentralt venekateter) vil gjøre behandlingen mindre attraktiv. Basert på ovennevnte forhold, har medisinske fageksperter anslått at maksimalt 20-40 pasienter per år vil være aktuelle for behandling med melfalanflufenamid/deksametason.

I en tidligere metodevurdering av teklistamab (Tecvayli) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose som har fått minst tre tidligere behandlinger (ID2022\_113), ble det anslått at ca. 65 pasienter ville være aktuelle for behandlingen per år i Norge (4). Det bemerkes imidlertid at den godkjente indikasjonen for teklistamab ikke har samme begrensning i bruk som den som gjelder for melfalanflufenamid (dvs. for pasienter med tidligere autolog stamcelletransplantasjon bør tiden til progresjon være minst 3 år etter transplantasjon).

Basert på ovennevnte forhold, antar DMP at maksimalt 20-40 pasienter vil kunne være aktuelle for behandling med kombinasjonen melfalanflufenamid/deksametason årlig i Norge. Når det gjelder administrasjonsmåten for legemidlet melfalanflufenamid, har Oncopeptides informert om at også perifer venøs tilførsel vil være en mulighet, og dette vil innen kort tid bli innarbeidet i en oppdatert versjon av preparatomtalen. Dette vil kunne redusere ulempene knyttet til administrasjon av legemidlet.

### Dagens behandling

Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer fra Helsedirektoratet, sist oppdatert i august 2023 (5). Myelomatose behandles i all hovedsak medikamentelt, og ettersom myelomatose i de fleste tilfeller er uhelbredelig, er hensikten med behandlingen å bremse sykdommen, lindre symptomer, bedre livskvaliteten og forlenge overlevelsen (3, 6).

Myelomatose kjennetegnes av stadige tilbakefall av sykdommen, til tross for god respons på behandling som induserer remisjon. Ved sykdomsprogresjon initieres nye behandlingslinjer, som ofte gir gradvis kortere varighet på sykdomsremisjonen som oppnås, og som etter hvert resulterer i at pasienten blir refraktær overfor behandlingene som administreres.

Anbefalt førstelinjebehandling for pasienter under 70 år, samt veldig spreke pasienter med høy motivasjon over 70 år, er høydosert kjemoterapi med autolog stamcellestøtte (HMAS), med mindre det foreligger kontraindikasjoner for dette (f.eks. betydelig komorbiditet). Som induksjonsbehandling benyttes kombinasjonsbehandling med bortezomib, lenalidomid og deksametason (VRd). I det nasjonale handlingsprogrammet er kombinasjonsbehandling med daratumumab, bortezomib, talidomid og deksametason (Dara-VTd) angitt som et mulig behandlingalternativ, men denne kombinasjonen er besluttet ikke innført av Beslutningsforum for nye metoder (26.04.2021) (7). For pasienter som ikke er aktuelle for HMAS (pasienter over 70 år eller med betydelig komorbiditet) er førstevalget VRd. Ved tilbakefall av sykdom etter første behandlingslinje anbefaler retningslinjene at behandlingen tilpasses den enkelte pasient, basert på blant annet pasientens alder, funksjonsstatus, komorbiditeter, tidligere behandlinger og legemidlenes bivirkningsprofil (toksisitet). Når pasienter er refraktære for enkeltlegemidler utelukkes disse ved valg av nytt behandlingsregime. Triplettregimer foretrekkes framfor dublettregimer. Aktuelle legemidler benyttes sammen i en lang rekke ulike kombinasjoner (5). Legemiddelklasser som er aktuelle for bruk i ulike behandlingsregimer ved tilbakefall er vist i Tabell 2.



Tabell 2: Legemiddelklasser til behandling av myelomatose

| Klasse                           | Virkestoff   |
|----------------------------------|--|
| Proteasomhemmere                 | Bortezomib, iksazomib, karfilzomib   |
| Immunmodulerende legemidler      | Lenalidomid, pomalidomid, talidomid  |
| Monoklonale antistoffer (mAb)    | Daratumumab (CD-38), elotuzumab (SLAMF7), isatuksimab (CD-38)<br>belantamabmafodotin (BCMA) som ikke har ikke MT lenger <sup>1</sup> |
| Histondeacetylase (HDAC)-hemmere | Panobinostat   |
| Kortikosteroider                 | Deksametason, prednisolon  |
| Alkylerende kjemoterapier        | Bendamustin, melfalan, syklofosfamid   |

### Plassering av melfalanflufenamid i behandlingsalgoritmen

I den godkjente indikasjonen som er aktuell for denne metodevurderingen, er kombinasjonen melfalanflufenamid/deksametason indisert til behandling av voksne pasienter med myelomatose som har mottatt minst tre tidligere behandlingslinjer, hvor sykdommen er refraktær overfor minst én proteasomhemmer, ett immunmodulerende middel og ett anti-CD38 monoklonalt antistoff, og som har vist sykdomsprogresjon på eller etter siste behandling. For pasienter med tidligere autolog stamcelletransplantasjon bør tiden til progresjon være minst 3 år etter transplantasjon. Dette medfører at behandling med melfalanflufenamid/deksametason kun vil være aktuelt for en mindre andel av pasientpopulasjonen med myelomatose.

Tilbakefallsbehandling ved myelomatose er krevende, og tilpasses den enkelte pasient basert på en rekke ulike faktorer. For pasienter som er trippelkspontert (slik som er tilfelle her) er behandlingstilbudet mer begrenset. Kompleksiteten både i medikamentkombinasjoner og antall behandlingsskvenser gjør at det likevel vil være flere mulige behandlingsalternativer også for disse pasientene. Det nasjonale handlingsprogrammet anbefaler kombinasjonen pomalidomid/deksametason som førstevalg i 4. linje (5). Pasientfaktorer, sykdomskarakteristika og tidligere behandlingsmønster vil imidlertid være styrende for behandlingsvalget, og betydelig heterogenitet i disse tilsier at behandlingsvalget i mange tilfeller vil være mere kompleks.

Melfalan (en av de aktive metabolittene til melfalanflufenamid) har vært på markedet til behandling av myelomatose i mange tiår, og benyttes i dag både som intravenøs behandling i forbindelse med høydosebehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS) og som tablettbehandling i flere ulike myelomatose behandlingsregimer. Foruten i høydosebehandlingen, har melfalan de senere år blitt flyttet til de helt

<sup>1</sup> EMA (v/CHMP) konkluderte i desember 2023 at markedsføringstillatelsen (MT) til Blenrep (belantamabmafodotin) ikke skulle fornyes, og EU-kommisjonen fattet et formelt vedtak 23.02.2024 som bekreftet at MT ikke fornyes. Dette innebærer at ingen nye pasienter skal behandles med dette legemidlet.

sene linjene i myelomatosebehandlingen. Blant pasientene som startet opp med sine fem første behandlingslinjer i årene etter 2020, fikk de fleste pasientene som mottok behandling med melfalan denne behandlingen som 4. linjebehandling (10,2 %), og det antas en enda større andel fra 6. linje og ev. senere (basert på tall fra Myelomatoseregisteret i Midt-Norge) (8).

Den relative effekten av melfalanflufenamid sammenliknet med melfalan gitt som aktiv substans er ikke undersøkt i kliniske studier. Med utgangspunkt i de kliniske data som er tilgjengelig, mener en av de medisinske fagekspertene som DMP har vært i kontakt med at melfalanflufenamid ikke bør gis til pasienter som tidligere har fått høydosebehandling med melfalan (HMAS), og videre at melfalanflufenamid framstår som et sistevalg i behandlingsrekken og vil bli gitt etter pomalidomid/deksametason og karfilzomib i ulike kombinasjoner. En annen av de medisinske fagekspertene som DMP har vært i kontakt med mener imidlertid at melfalanflufenamid vil være å foretrekke framfor kombinasjonen pomalidomid/deksametason, men likevel etter karfilzomib, på bakgrunn av eksplorative post-hoc analyser som er gjort på data fra OCEAN-studien (9).

Basert på aktuelt bruksområde for melfalanflufenamid, gjeldende kliniske retningslinjer og innspill fra medisinske fagekspertene, vurderer DMP at kombinasjonsbehandling med pomalidomid/deksametason vil være et aktuelt sammenlikningsalternativ for målpopulasjonen i denne metodevurderingen (anslått til 80 % av dagens bruk i 4. linje i forbindelse med en tidligere metodevurdering). Kombinasjonen karfilzomib/deksametason er også et mulig alternativ (anslått til 20 % av dagens bruk i 4. linje i forbindelse med den tidligere metodevurderingen) (4).

Det finnes også andre mulige behandlingsalternativer (kombinasjonsbehandlinger) som har blitt besluttet innført i norsk klinisk praksis til bruk fra 4. linje og senere. Dette gjelder f.eks. kombinasjonsbehandlingene elotuzumab/lenalidomid/deksametason (10) og iksazomib/lenalidomid/deksametason (11). I tillegg har kombinasjonsbehandlingene panobinostat/bortezomib/deksametason blitt besluttet innført i norsk klinisk praksis til bruk fra 3. linje og senere (12).

Behandling med melfalan er aktuelt i enda senere behandlingslinjer enn 4. linje.

## Klinisk dokumentasjon

EMA har vurdert at melfalanflufenamid har en nytte som overstiger risikoen ved bruk (13), og EU-kommisjonen har innvilget markedsføringstillatelse (MT) (17.08.2022) for indikasjonen som omtales i denne metodevurderingen (14).

Hovedstudien som ligger til grunn for EMAs vurdering er OP-106 (HORIZON)-studien. Oversikt over HORIZON-studien er presentert i Tabell 3 og hovedresultater er oppsummert under.

Tabell 3: Oversikt over hovedstudien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen (OP-106; HORIZON), oppsummert fra preparatomtalen og EMAs vurderingsrapport (EPAR) (13, 14)

|                          |   |
|--------------------------|---|
| <b>Studiedesign</b>      | Åpen, enarmet, fase II-studie   |
| <b>Pasientpopulasjon</b> | <p>Menn og kvinner <math>\geq 18</math> år med residiverende-refraktær myelomatose (RRMM).</p> <p>Mottatt 2 eller flere tidligere behandlingslinjer, inkludert et immunmodulerende legemiddel og en proteasomhemmer, og var refraktære overfor pomalidomid og/eller et anti-CD38 monoklonalt antistoff (f.eks. daratumumab) (dvs. tilbakefall av sykdommen enten under selve behandlingen eller innen 60 dager etter siste dose med pomalidomid og/eller anti-CD38 monoklonalt antistoff, uansett behandlingslinje). Primært refraktære pasienter ble ekskludert fra studien.</p> <p>ECOG-status <math>\leq 2</math></p> <p>n=157</p> |
| <b>Intervensjon</b>      | <p>Melfalanflufenamid 40 mg på dag 1 i hver 28-dagers behandlingssyklus, administrert som en 30-minutters intravenøs infusjon + Deksametason 40 mg (20 mg for pasienter <math>\geq 75</math> år) peroralt på dag 1, 8, 15 og 22 (én gang ukentlig; q1W) i hver 28-dagers behandlingssyklus.</p> <p>Pasientene ble behandlet inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet, eller til behandlende lege/pasient vurderte at det ikke lenger var til pasientens beste å fortsette behandlingen.</p>   |
| <b>Komparator</b>        | Ingen   |
| <b>Utfallsmål</b>        | <p>Primært:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Total responsrate (ORR); definert som andel pasienter som oppnår stringent komplett respons (sCR), komplett respons (CR), svært god partiell respons (VGPR) eller partiell respons (PR) som beste bekreftede respons.</li> </ul> <p>Det var en rekke sekundære effektendepunkter, bl.a.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Responsvarighet (DOR) (hos pasienter som oppnådde PR eller bedre)</li> <li>- Progresjonsfri overlevelse (PFS)</li> <li>- Totaloverlevelse (OS)</li> </ul>  |
| <b>Sikkerhet</b>         | Et viktig sekundært endepunkt i studien var å evaluere sikkerhet og tolerabilitet av behandlingen.  |

**Resultater:**

Subpopulasjonen pasienter med myelomatose som var refraktær overfor minst én proteasomhemmer, minst ett immunmodulerende legemiddel og ett anti-CD38 monoklonalt antistoff, dvs. var refraktære overfor tre klasser (TCR; *triple class refractory*), var av særlig interesse. Denne subpopulasjonen utgjorde majoriteten av pasientene i HORIZON-studien; 119 pasienter (75,8 %).

Av TCR-pasientene som hadde mottatt minst 3 tidligere behandlingslinjer, hadde 52 pasienter ingen autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) eller hadde progrediert mer enn 36 måneder etter en ASCT, og 58 pasienter hadde progrediert innen 36 måneder etter en ASCT. Median behandlingsvarighet med melfalanflufenamid i denne subpopulasjonen (n=110) var 3,0 måneder (spredning: 1,0-28,0 måneder).

Pasientkarakteristika og effektresultater hos TCR-pasienter som hadde mottatt minst 3 tidligere behandlingslinjer og som ikke hadde noen ASCT eller progrediert mer enn 36 måneder etter en ASCT, er oppsummert i Tabell 4 og Tabell 5.

Tabell 4: Sykdomskarakteristika hos pasienter refraktære overfor 3 klasser, som har mottatt minst 3 tidligere behandlingslinjer og som ikke hadde ASCT eller hadde progrediert mer enn 36 måneder etter en ASCT i HORIZON-studien (14)

| Parameter  | HORIZON-studien<br>(n=52) |
|--|---------------------------|
| Median år fra diagnose til start av studiebehandling<br>(variasjonsbredde) | 7,4 (0,7–24,6)            |
| Tidligere behandlingsregimer, median<br>(variasjonsbredde)                 | 5 (3–10)                  |
| Alder, median (variasjonsbredde)   | 70 (42–86)                |
| Pasienter <65 år, n (%)  | 18 (35 %)                 |
| Pasienter 65–74 år, n (%)  | 18 (35 %)                 |
| Pasienter ≥75 år, n (%)  | 16 (31 %)                 |
| Dokumentert refraktær status, n (%)  |                           |
| Lenalidomid  | 47 (90 %)                 |
| Pomalidomid  | 49 (94 %)                 |
| Bortezomib   | 37 (71 %)                 |
| Carfilzomib  | 26 (50 %)                 |
| Daratumumab  | 49 (94 %)                 |
| Alkylator-refraktær  | 32 (62 %)                 |
| Melfalan-eksponert   | 30 (58 %)                 |
| Melfalan-refraktær   | 11 (21 %)                 |
| Tidligere stamcelletransplantat, n (%)                                     | 19 (37 %)                 |
| ECOG ved baseline, n (%)   |                           |
| 0/1  | 9 (17 %)/34 (65 %)        |
| 2/3  | 8 (15 %)/1 (2 %)          |
| Internasjonalt stadiesystem ved baseline, n (%)                            |                           |
| I  | 15 (29 %)                 |
| II   | 15 (29 %)                 |
| III  | 19 (37 %)                 |
| Mangler/Ukjent   | 3 (6 %)                   |
| Høyrisiko cytogenetikk <sup>a</sup> , n (%)                                | 21 (40 %)                 |
| Ekstramedullær sykdom (EMD), n (%)   | 22 (42 %)                 |

<sup>a</sup> del(17p), t(4;14), t(14;16), fortrinn (1q) og t(14;20)

Tabell 5: Effektresultater for pasienter refraktære overfor 3 klasser, som har mottatt minst 3 tidligere behandlingslinjer og som ikke hadde ASCT eller hadde progrediert mer enn 36 måneder etter en ASCT i HORIZON-studien (14)

|  | <b>HORIZON-studien</b><br><b>n=52</b> |
|--|---------------------------------------|
| <b>Respons</b>                                     | <b>Vurdert av etterforsker</b>        |
| Total responsrate (ORR) <sup>a</sup> , 95 % KI (%) | 28,8 % (17,1 %, 43,1 %)               |
| Stringent fullstendig respons (sCR)                | 0                                     |
| Fullstendig respons (CR)                           | 0                                     |
| Svært god partiell respons (VGPR)                  | 5 (9,6 %)                             |
| Partiell respons (PR)                              | 10 (19,2 %)                           |
| <b>Responsvarighet (DOR)</b>                       |                                       |
| Median 95 % KI (måneder)                           | 7,6 (3,0–12,3)                        |
| Tid til respons, median variasjonsbredde (måneder) | 2,3 (1,0–10,5)                        |

<sup>a</sup> Inkluderer sCR + CR + VGPR + PR.

Den godkjente indikasjonen inneholder en begrensning for pasienter med tidligere ASCT («tiden til progresjon bør være minst 3 år etter transplantasjon»). Dette er basert på eksplorative analyser i studie OP-103 (OCEAN) (se omtale under), som viste at responsrate og median responsvarighet (DOR) var numerisk høyere hos pasienter uten tidligere ASCT eller der tid til progresjon (TTP) var  $\geq 3$  år etter en ASCT sammenliknet med pasienter med ASCT som hadde progrediert  $\leq 3$  år etter transplantasjon. Tilsvarende analyser ble derfor også gjort for HORIZON-studien som en del av MT-utredningen, og resultatene fra disse post-hoc-subgruppeanalysene er presentert i Tabell 6.

Tabell 6: Effektresultater for TCR-pasienter med  $\geq 3$  behandlingslinjer samlet, og for subpopulasjonen uten tidligere ASCT eller der tid til progresjon (TTP) var  $\geq 3$  år etter en ASCT, samt for subpopulasjonen der tid til progresjon (TTP) var  $\leq 3$  år etter en ASCT (OP-106; HORIZON-studien) (13)

| <i>Population</i>   | <i>TCR 3L+</i><br><i>(n=110)</i>          | <i>No ASCT or progressed</i><br><i><math>\geq 36</math> months (n=52)</i> | <i>ASCT progressed &lt;36</i><br><i>months (n=58)</i> |
|---|---|---|---|
| <b>Overall response rate (ORR), 95% CI (%)</b>            | <b>28 (25.5)</b><br><b>[17.6%, 34.6%]</b> | <b>15 (28.8)</b><br><b>[17.1, 43.1]</b>                                   | <b>13 (22.4)</b><br><b>[12.5, 35.3]</b>               |
| <b>Median duration of response (DOR), 95% CI (months)</b> | <b>5.4 (3.5-8.1)</b>                      | <b>7.6 (3.0-12.3)</b>   | <b>3.9 (3.1-7.4)</b>                                  |
| <b>Median time to first response (range)</b>              | <b>2.1 (1.0-15.3)</b>                     | <b>2.3 (1.0-10.5)</b>   | <b>1.9 (1.0-15.3)</b>                                 |
| <b>Median PFS, 95% CI (months)</b>                        | <b>3.7 (2.8-4.4)</b>                      | <b>4.2 (2.1-5.4)</b>  | <b>3.4 (2.8-4.2)</b>                                  |
| <b>Median OS, 95% CI (months)</b>                         | <b>9.5 (6.4-12.0)</b>                     | <b>11.2 (6.4-12.7)</b>  | <b>8.6 (5.6-13.2)</b>                                 |

#### Studie OP-103 (OCEAN)

Dette var en åpen, randomisert, aktiv kontrollert fase III-studie. Studien undersøkte effekt og sikkerhet av kombinasjonen melfalanflufenamid/deksametason sammenliknet med kombinasjonen pomalidomid/deksametason, hos pasienter med residiverende-refraktær myelomatose (RRMM). Pasientene som ble inkludert i OCEAN-studien hadde mottatt 2-4 tidligere behandlingslinjer (inkludert lenalidomid og en proteasomhemmer) og var refraktære overfor både lenalidomid og siste behandlingslinje.

OCEAN-studien er ansett som en støttende studie og har bidratt med utfyllende data/opplysninger knyttet til den aktuelle indikasjonen for denne metodevurderingen.

Tabell 7: Effekteresultater fra OP-103 (OCEAN-studien) basert på tid til progresjon (TTP) < eller ≥36 måneder etter en ASCT (datakutt 03.02.2022) (13)

|                                     | <b>Melflufen</b>    | <b>Pomalidomide</b> |                          |
|-------------------------------------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| <b>ITT</b>                          | <b>N=246</b>        | <b>N=249</b>        |                          |
| <b>Median PFS (95% CI), months</b>  | 6.83 (4.96-8.54)    | 4.93 (4.24-5.72)    | HR: 0.792 (0.640-0.981)* |
|                                     |                     |                     | HR: 0.770 (0.625-0.949)  |
| <b>Median OS (95% CI), months</b>   | 20.24 (15.84-24.34) | 23.98 (19.06-28.71) | HR: 1.144 (0.912-1.434)* |
|                                     |                     |                     | HR: 1.132 (0.905-1.416)  |
| <b>ORR (95% CI), %</b>              | 32.5 (26.7-38.8)    | 26.9 (21.5-32.9)    | P=0.1722                 |
|                                     |                     |                     |                          |
| <b>No ASCT or TTP&gt;=36 months</b> | <b>N=145</b>        | <b>N=148</b>        |                          |
| Median PFS (95% CI)                 | 9.26 (7.16-11.79)   | 4.63 (3.65-6.28)    | HR: 0.577 (0.438-0.760)  |
| Median OS (95% CI)                  | 23.56 (18.86-27.96) | 19.84 (12.62-26.48) | HR: 0.833 (0.620-1.120)  |
| ORR (95% CI), %                     | 42.1 (33.9-50.5)    | 26.4 (19.5-34.2)    | P=0.0046                 |
|                                     |                     |                     |                          |
| <b>ASCT and TTP&lt;36 months</b>    | <b>101</b>          | <b>101</b>          |                          |
| Median PFS (95% CI)                 | 4.27 (3.68-5.06)    | 5.16 (4.27-7.39)    | HR: 1.277 (0.920-1.772)  |
| Median OS (95% CI)                  | 15.72 (11.89-20.47) | 28.71 (20.17-34.07) | HR: 1.803 (1.274-2.551)  |
| ORR (95% CI), %                     | 18.8 (11.7-27.8)    | 27.7 (19.3-37.5)    | P=0.1349                 |

\*Stratified HR

Av resultatene (Tabell 7) fremgår det at median OS i ITT-populasjonen var 20,24 måneder i melfalanflufenamid/deksametason-armen vs. 23,98 måneder i pomalidomid/deksametason-armen, med en HR på 1,14 (95 % KI: 0,912-1,434, p=0,2438). OCEAN-studien var ikke designet for å vise en statistisk signifikant forskjell i totaloverlevelse, men basert på disse resultatene kunne det ikke utelukkes at melfalanflufenamid hadde en negativ effekt på totaloverlevelse. Det ble derfor utført multivariable OS-analyser der man fant støtte for at subgruppen av pasienter med sykdomsprogresjon (TTP) innen 36 måneder etter en ASCT (n=202) bidro til en redusert effekt i melfalanflufenamid/deksametason-armen. Median OS i denne subgruppen var 15,72 måneder i melfalanflufenamid/deksametason-armen vs. 28,71 måneder i pomalidomid/deksametason-armen, med responsrate (ORR) og median PFS som også var numerisk lavere i melfalanflufenamid/deksametason-armen sammenliknet med pomalidomid/deksametason-armen (13).

Det er viktig å være oppmerksom på at OCEAN-studien har begrenset (effekt)data tilgjengelig for den aktuelle pasientpopulasjonen for denne metodevurderingen (dvs. TCR-pasienter som har mottatt ≥3 tidligere behandlingslinjer, og der man i tillegg ekskluderer pasienter som nylig har gjennomgått ASCT). Av de totalt 495 pasientene som ble inkludert i OCEAN-studien var 89 pasienter (18,0 %) eksponert for 3 legemiddelklasser (en proteasomhemmer, et immunmodulerende legemiddel og et anti-CD38 monoklonalt antistoff), og av disse igjen var 69 pasienter (14 %) refraktære overfor tre klasser (TCR). Når man i tillegg tar hensyn til ASCT-kriteriet (ingen ASCT eller der tid til progresjon ≥3 år), er det kun 12 pasienter fra den relevante pasientpopulasjonen som har fått behandling med melfalanflufenamid/deksametason i OCEAN-studien. Resultatene fra denne svært begrensede subpopulasjonen viste en ORR på 50 %, median DOR var 4,8 måneder, median PFS var 5,4 måneder og median OS var 18,1 måneder. Resultatene er imidlertid svært usikre og må tolkes med stor forsiktighet (13).

## Vurdering av prioriteringskriteriene og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

### DMPs vurdering av nytte:

Effekten av kombinasjonen melfalanflufenamid/deksametason ble undersøkt i den åpne fase II-studien HORIZON, hvor effekt og sikkerhet ble undersøkt hos pasienter med residiverende-refraktær myelomatose som hadde mottatt to eller flere tidligere behandlingslinjer, inkludert et immunmodulerende legemiddel og en proteasomhemmer, og var refraktære overfor pomalidomid og/eller et anti-CD38 monoklonalt antistoff (f.eks. daratumumab). Subpopulasjonen pasienter med myelomatose som var refraktær overfor minst én proteasomhemmer, minst ett immunmodulerende legemiddel og ett anti-CD38 monoklonalt antistoff (TCR) var av særlig interesse. Blant TCR-pasientene som hadde mottatt minst tre tidligere behandlingslinjer (n=110) var median behandlingsvarighet med melfalanflufenamid 3,0 måneder (spredning: 1,0-28,0 måneder). På bakgrunn av resultatene observert i forbindelse med en annen studie (OCEAN-studien), ble det i forbindelse med MT-godkjenningen spesifisert i indikasjonsordlyden at for pasienter med tidligere autolog stamcelletransplantasjon (ASCT), bør tiden til progresjon være minst 3 år etter transplantasjon. For denne pasientpopulasjonen (n=52) ble det observert en ORR på 28,8 % (spredning: 17,1-43,1 %). Det var ingen pasienter som oppnådde stringent fullstendig respons (sCR) eller fullstendig respons (CR), men 9,6 % av pasientene oppnådde svært god partiell respons (VGPR) og 19,2 % av pasientene oppnådde partiell respons (PR). Median responsvarighet (DOR) var 7,6 måneder i denne pasientgruppen (spredning: 3,0-12,3 måneder).

Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at observert effekt av behandling med melfalanflufenamid/deksametason, er av klinisk relevant størrelse for den aktuelle pasientpopulasjonen. I EMAs utredningsrapport oppgis det videre at responsratene som oppnås er på linje med responsrater (23-32 %) rapportert for andre legemidler til denne pasientgruppen (RRMM, trippelrefraktære), med unntak av CAR-T celleterapi hvor det er observert høyere responsrate (13). Den pivotale kliniske studien (HORIZON) manglet imidlertid komparatorarm, og kan derfor ikke brukes til å tallfeste effektstørrelsen av kombinasjonsbehandlingen melfalanflufenamid/deksametason sammenliknet med andre aktuelle behandlingsregimer.

Innspillene som DMP har mottatt fra medisinske fageksperter kan tyde på en viss diskrepans i fagmiljøet knyttet til oppfatningen av effekten av behandlingen og hvor kombinasjonsbehandlingen skal innplasseres i behandlingsalgoritmen, som beskrevet over. Kombinasjonsbehandlingen framstår likevel ikke som et førstevalg for pasientpopulasjonen som denne metodevurderingen omhandler. Det er også viktig å merke seg at den godkjente indikasjonen gjelder for pasienter som enten ikke tidligere har mottatt autolog stamcelletransplantasjon, eller til pasienter med tidligere autolog stamcelletransplantasjon der tiden til progresjon er minst 3 år etter transplantasjon.

### DMPs vurdering av ressursbruk:

En oppsummering av behandlingstkostnader, ved bruk av kombinasjonen melfalanflufenamid/deksametason til behandling av aktuell pasientpopulasjon, vil framkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS.

En tilnærming der man ser på månedlige eller årlige behandlingstkostnader til ulike tilgjengelige behandlingalternativer (kombinasjonsbehandlinger) i norsk klinisk praksis, vurderes av DMP som tilstrekkelig for denne metodevurderingen.

Som beskrevet over, vil behandling av pasienter med RRMM være betinget av tidligere behandling(er), i tillegg til sykdoms- og pasientkarakteristika for den enkelte pasient, samt legemidlenes toksisitet. I rapporten fra Folkehelseinstituttet (FHI) om fullstendig metodevurdering av myelomatose (ID2019\_072), framkommer det at det ikke var mulig å fastslå hvilken behandlingssekvens som var den beste å benytte for RRMM-pasienter (15).

På bakgrunn av de nevnte forhold, vurderer DMP at kombinasjonsbehandlinger angitt i Tabell 8 vil kunne være aktuelle å sammenlikne behandlingskostnader med.

Tabell 8: Mulige behandlingsalternativer som kan være aktuelle å sammenlikne behandlingskostnader for kombinasjonsbehandlingen melfanflufenamid/deksametason med.

| Kombinasjonsbehandling                   | Bestilling i NyeMetoder         | Besluttet innført | Aktuell behandlingslinje   | Merknad  |
|--|---------------------------------|-------------------|--|--|
| Pomalidomid + deksametason               | Gitt oppdrag om metodevurdering | -                 | 4. linje   | Basert på anbefalinger i nasjonalt handlingsprogram for maligne blodsykdommer  |
| Karfilzomib + deksametason               | <a href="#">ID2016_039</a>      | 21.08.2017        | Innført etter førstelinjebehandling, men brukes i klinisk praksis i 3. linje*. | *Basert på anbefalinger i nasjonalt handlingsprogram for maligne blodsykdommer |
| Elotuzumab + lenalidomid + deksametason  | <a href="#">ID2018_040</a>      | 23.05.2022        | Fra 4. linje og senere   |  |
| Iksazomib + lenalidomid + deksametason   | <a href="#">ID2018_059</a>      | 16.12.2019        | Fra 4. linje og senere   |  |
| Panobinostat + bortezomib + deksametason | <a href="#">ID2014_040</a>      | 28.01.2019        | Fra 3. linje og senere   |  |



**DMPs vurdering av alvorlighet:**

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har utført en forenklet metodevurdering, og har ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Myelomatose er en alvorlig sykdom som det ikke finnes noen kur for. Prognosen for pasienter med myelomatose har blitt stadig bedre med årene, og 5-års relativ overlevelse har økt fra 37 % i 2002 til 65 % i 2022 (predikert estimat). Yngre pasienter (18-64 år) har betydelig bedre prognose enn eldre pasienter (16). Denne metodevurderingen omfatter pasienter med myelomatose som er refraktære overfor tre legemiddelklasser (trippelefraktære; TCR) og har en estimert totaloverlevelse på kun noen få måneder. Selv om pasienter som får tilbakefall av sykdommen kan ha effekt av påfølgende behandlinger, er det kjent at behandlingsrespons for påfølgende behandlinger blir stadig kortere for hvert sykdomstilbakefall, inntil behandlingsresistent sykdom til slutt utvikles (13).

I en tidligere gjennomført metodevurdering av isatuksimab (Sarclisa) i kombinasjon med pomalidomid og deksametason for behandling av voksne pasienter med tilbakevendende og refraktær myelomatose som har fått minst to tidligere behandlinger, inkludert lenalidomid og en proteasomhemmer, og som har påvist sykdomsprogresjon ved siste behandling (dvs. fra 3. behandlingslinje), har DMP beregnet et absolutt prognosetap (APT) på ca. 10 kvalitetsjusterte leveår (QALY) for aktuelle pasienter behandlet med pomalidomid og deksametason (ID2019\_137) (17).

Dette prognosetapet kan ikke nødvendigvis overføres direkte til pasientpopulasjonen i denne metodevurderingen, som omfatter pasienter i en senere behandlingslinje (fra 4. behandlingslinje), og hvor både pasientenes alder og prognose trolig skiller seg noe fra pasientpopulasjonen i den tidligere behandlingslinjen (3. linje) (færre forventede gjenværende QALYs ettersom gjennomsnittsalderen vil være høyere, og dårligere prognose). APT kan derfor være fra ca. 10 QALYs, og kanskje noe høyere, for den aktuelle pasientpopulasjonen i denne metodevurderingen.

**DMPs vurdering av usikkerhet:**

EMA har vurdert at observert effekt av melfalanflufenamid/deksametason er av klinisk relevant størrelse for den aktuelle pasientpopulasjonen, som i dag har relativt få tilgjengelige effektive behandlingsmuligheter og svært dårlig prognose.

Den pivotale kliniske hovedstudien (HORIZON) er i seg selv lite egnet som dokumentasjonsgrunnlag for en metodevurdering, og det er en stor svakhet at den ikke inkluderte en kontrollgruppe. Studien kan derfor ikke alene brukes til å gi estimater for relativ effekt av behandling med melfalanflufenamid/deksametason sammenliknet med dagens aktuelle behandlingsregimer til pasientpopulasjonen. Det foreligger riktignok resultater fra en annen, direkte sammenliknende studie (OCEAN), der behandling med melfalanflufenamid blir sammenliknet med pomalidomid (begge i kombinasjon med deksametason) hos voksne pasienter med residerende-refraktær myelomatose i tredje behandlingslinje eller senere. Det foreligger ulike (eksplorative) subgruppeanalyser fra OCEAN-studien, men når man også tar hensyn til ASCT-kriteriet for klinisk bruk av melfalanflufenamid (ingen ASCT eller der tid til progresjon  $\geq 3$  år), er det kun 12 pasienter i den aktuelle pasientpopulasjonen som har fått behandling med kombinasjonen melfalanflufenamid/deksametason i OCEAN-studien. Dette gjør at beslutningsgrunnlaget for å vurdere relativ effekt er svært begrenset, og resultatene fra OCEAN-studien må derfor tolkes med stor forsiktighet.

Erfaringsmessig er det svært utfordrende å estimere relativ effekt i sene behandlingslinjer av myelomatose basert på indirekte effektsammenlikninger. Dette er svært ressurskrevende og fører ofte til så usikre estimater at de ikke egner seg for bruk i en CUA. Dette vil være ytterligere komplisert i denne metodevurderingen på grunn av den svært avgrensede pasientpopulasjonen.

DMP er ikke kjent med, og Oncopeptides har heller ikke informert om, at det pågår andre kliniske studier som vil kunne informere beslutningsgrunnlaget ytterligere i fremtiden (både HORIZON- og OCEAN-studien er avsluttet og endelige resultater foreligger).

Direktoratet for medisinske produkter, 12-03-2024

Elisabeth Bryn  
Enhetsleder

Elin H. J. Bjørnhaug  
Seniorrådgiver

## Referanser

1. Krefregisteret. Cancer in Norway 2022 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway.; 2023.
2. Norsk elektronisk legehåndbok (NEL). Myelomatose 2022 [updated 01.09.2022. Available from: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/blod/tilstander-og-sykdommer/beinmargssykdom/myelomatose>
3. Institutt for kreftgenetikk og informatikk OuK. Benmargskreft (myelomatose) 2023 [Available from: <https://kreftlex.no/Myelomatose>.
4. Statens legemiddelverk. Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten. ID2022\_113: Teklistamab (Tecvayli) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose, som har fått minst tre tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff, og har vist sykdomsprogresjon under siste behandling. Vurdering av innsendt dokumentasjon.; 2023 20.03.2023.
5. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer.; 2023 21.12.2023.
6. Kreftforeningen. Benmargskreft (myelomatose) 2021 [updated 12.01.2021. Available from: <https://www.helsenorge.no/sykdom/kreft/benmargskreft-myelomatose/>.
7. Nye Metoder. ID2019\_078: Daratumumab (Darzalex), bortezomib og talidomid i kombinasjon med deksametason til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som er aktuelle for autolog stamcelletransplantasjon 2021 [updated 26.04.2021. Available from: <https://www.nyemetoder.no/metoder/daratumumab-darzalex-bortezomib-talidomid-og-deksametason/>.
8. Slørdahl TS. Tall fra myelomatoseregisteret i Midt-Norge 2023. In: Direktoratet for medisinske produkter (DMP), editor. Oslo2024.
9. Schjesvold FH, Ludwig H, Mateos M-V, Larocca A, Abdulhaq H, Norin S, et al. Melflufen in relapsed/refractory multiple myeloma refractory to prior alkylators: A subgroup analysis from the OCEAN study. Eur J Haematol. 2024;112:402–11.
10. Nye Metoder. ID2018\_040: Elotuzumab (Empliciti) - Kombinasjonsbehandling med lenalidomid og deksametason ved myelomatose 2022 [updated 23.05.2022. Available from: <https://www.nyemetoder.no/metoder/elotuzumab-empliciti/>.
11. Nye Metoder. ID2018\_059: Ixazomib (Ninlaro) - Kombinasjonsbehandling med deksametason og lenalidomid for behandling av refraktær og residiverende myelomatose 2019 [updated 14.02.2022. Available from: <https://www.nyemetoder.no/metoder/ixazomib-ninlaro/>.
12. Nye Metoder. ID2014\_040: Panobinostat (Farydak) - Behandling av tilbakevendende eller refraktær myelomatose (multippel myeloma). Kombinasjon med bortezomib og deksametason. 2019 [updated 28.01.2019. Available from: <https://www.nyemetoder.no/metoder/panobinostat-farydak/>.
13. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report: Pepaxti (melphalan flufenamide). 2022 23.06.2022. Report No.: Procedure No. EMEA/H/C/005681/0000.
14. Statens legemiddelverk. Preparatomtale: Pepaxti (melfalanflufenamid) [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pepaxti-epar-production-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pepaxti-epar-production-information_no.pdf).

15. Desser A, Ohm I, Rose C, Chaudhry F, Næss G, Giske L, et al. Health Technology Assessment: Treatments for relapsing and/or refractory multiple myeloma. Folkehelseinstituttet (FHI),; 2023.
16. Kreftregisteret. Årsrapport 2022: Resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for lymfoide maligniteter - Lymfom, lymfoide leukemier og myelomatose. 2023.
17. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste. ID2019\_137: Isatuksimab (Sarclisa) i kombinasjon med deksametason og pomalidomid ved behandling av tilbakevendende og refraktær myelomatose fra tredje linje. Vurdering av innsendt dokumentasjon.; 2022 08.02.2022.

## Appendiks 1: Logg

| Tidslogg for oppdraget                                   |                   |
|--|-------------------|
| Beskrivelse  | Dato/antall dager |
| Tidspunkt for MT for legemidlet                          | 17-08-2022        |
| Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF                       | 13-12-2021        |
| Dokumentasjon mottatt hos DMP                            | 04-09-2023        |
| Medisinske fageksperter rekruttert til saken             | 06-12-2023        |
| Saken tildelt saksutreder(e)                             | 22-11-2023        |
| Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med     | 01-12-2023        |
| Rapport ferdigstilt                                      | 12-03-2024        |
| Total tid hos DMP <sup>2</sup>                           | 190 dager         |
| Herunder:  |                   |
| Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma        | 7 dager           |
| <b>Saksbehandlingstid hos DMP<sup>3</sup></b>            | <b>183 dager</b>  |
| Herunder <sup>4</sup> :                                  |                   |
| Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter | 93 dager          |
| Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)       | 79 dager          |

<sup>2</sup> Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

<sup>3</sup> Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

<sup>4</sup> Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

| Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget |                  |
|--|------------------|
| Navn   | Tilknytning      |
| Fredrik Schjesvold                               | Helse Sør-Øst    |
| Tobias Schmidt Slørdahl                          | Helse Midt-Norge |

Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i metodevurderingen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). DMP er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten

| DMP                  |                               |                 |
|----------------------|-------------------------------|-----------------|
| Navn                 | Rolle i metodevurderingen     | Stillingstittel |
| Elin H. J. Bjørnhaug | Saksutreder                   | Seniorrådgiver  |
| Hilde Røshol         | Saksveileder/kvalitetssikring | Seniorrådgiver  |
| Ingrid Albert        | Saksveileder/kvalitetssikring | Seniorrådgiver  |
| Elisabeth Bryn       | Har godkjent endelig rapport  | Enhetsleder     |

## Appendiks 2: Hva er en metodevurdering?

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, [nyemetoder.no](http://nyemetoder.no).

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. DMPs rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken. Metodevurderingen inngår som del av beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen). Dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet.

Vanligvis vurderer DMP prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet *kvantitativt* i sine metodevurderinger, med utgangspunkt i en helseøkonomisk modell legemiddelfirmaet har utarbeidet for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemidlet. Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes. I en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse søker DMP å *kvalitativt* belyse prioriteringskriteriene ved bruk av det aktuelle legemidlet.

DMP har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmesider ([www.dmp.no](http://www.dmp.no)).

## Vedlegg 1: Kommentarer fra produsent

### Company's Perspective on NoMa's Estimate of Patients to be Treated.

The company holds a differing perspective on NoMa's estimation of patient numbers, ranging from 20-40, as it believes there may be inaccuracies in this assessment. NoMa's estimation is predicated on the assumption that Pepaxti is exclusively administered through central venous access devices, thus making this administration route less appealing and the adjustment of patient numbers from 50 to 20-40 was made based on this assumption. As peripheral administration is also available this assumption may not be correct. Given the benefits of peripheral administration, such as its less invasive nature and safety profile, it's reasonable to expect that more patients may opt for treatment using this preferred method. This could potentially result in an increased patient uptake. Consequently, the earlier assumption of treating fewer than 50 patients may no longer be valid.

The Company kindly requests that the involved Norwegian stakeholders take into account the provided information when assessing patient numbers.

### Referanse:

1. Pour, L., Micheva, I., Usenko, G., Mikala, G., Masszi, T., Simeonova, K., Thuresson, M., Huledal, G., Norin, S., Bakker, N.A., Minarik, J. PORT: A Randomized, Cross-over, Phase 2 Study of Melflufen Peripheral versus Central Intravenous Administration in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 2024. E-pub 22.02.2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cml.2024.02.012>