

Egnethetsvurdering

ID-nummer	ID2025_013
Virkestoff	Doksorubicin og trabektedin
Virkningsmekanisme	Cytostatika
Regulatorisk status	Forslaget gjelder bruk utenfor godkjent indikasjon for to kjente virkestoff. Foreslått bruk (kombinasjonsbehandling av leiomyosarkom, en type bløtvevssarkom) har ikke markedsføringstillatelse (MT) i Europa eller USA. Både doksorubicin og trabektedin har i mange år hatt MT i Europa for andre indikasjoner, og det finnes flere tilbydere på markedet. Doksorubicin brukes ofte i kombinasjon med andre cytostatika, og har bl.a. MT for avansert bløtvevssarkom¹. Trabektedin har også MT for avansert bløtvevssarkom, men i senere linjer².
Aktuell bruk	Kombinasjonsbehandling av pasienter med metastatisk eller lokalavansert, ikke-operabelt leiomyosarkom som ikke har fått systemisk tumorrettet behandling.
Mulig dosering	I studien det vises til i forslaget mottok pasientene i intervensjonsarmen 60 mg/m² doksorubicin intravenøst over 10–15 minutter, etterfulgt av 1,1 mg/m² trabektedin intravenøst over 3 timer, en gang hver tredje uke i opptil 6 sykluser. Behandling med trabektedin alene (1,1 mg/m²) ble fortsatt i opptil 17 sykluser hos pasienter uten sykdomsprogresjon. Pegylert filgrastim (6 mg subkutant) ble gitt på dag 2 i hver syklus så lenge behandling med doksorubicin pågikk.
Forslag	Forslag om nasjonal metodevurdering
Innsendt av	Kjetil Boye, Oslo universitetssykehus
Bakgrunn	Leiomyosarkom er en type bløtvevssarkom som utvikles fra glatt muskulatur. Kreftformen kan oppstå i mange organsystemer, herunder spiserør, magesekk, tarm, urinveier, livmor og prostata, og kan opptre inni andre organer eller i bløtvev utenfor organer i ekstremiteter, bakre bukvegg, mage- og bekkenhule eller bryst- og bukvegg³. I Norge oppdages 40–50 nye tilfeller av leiomyosarkom hvert år³. Forslagsstiller anslår at metoden vil kunne være aktuell for 10-20 pasienter årlig i Norge. Sykdommen opptrer hovedsakelig hos voksne over 60 år, men forekommer også hos barn og yngre. Kreftformen er aggressiv med tendens til spredning og lokalt tilbakefall³. DMP (da Legemiddelverket) har i en tidligere metodevurdering estimert at

¹ [Preparatomtale doksorubicin](#)

² [Preparatomtale trabektedin](#)

³ Klepp, Olbjørn; Taksdal, Ingeborg: *leiomyosarkom* i *Store medisinske leksikon* på snl.no. Hentet 11. mars 2025 fra <https://snl.snl.no/leiomyosarkom>

	absolutt prognosetap for pasienter med avansert bløtvevssarkom behandlet med doksorubicin er om lag 17,5 QALY⁴. Det foreligger et Nasjonalt Handlingsprogram for behandling av sarkomer⁵. Ved metastatisk sykdom er kjemoterapieregimer basert på antrasykliner (doksorubicin) anbefalt førstelinjebehandling. Handlingsprogrammet lister opp flere aktuelle regimer i andre og senere linjer, deriblant trabektedin.
Begrunnelse i forslag	Forslagsstiller fremholder at behandlingsresultatene ved ikke-operabelt eller metastatisk leiomyosarkom i dag ikke er tilfredsstillende, og at den aktuelle metoden vil kunne bidra til bedre behandling av pasientgruppen.
Vurdering fra Direktoratet for medisinske produkter	Forslaget gjelder kombinasjonsbehandling med doksorubicin og trabektedin utenfor godkjent indikasjon for legemidlene. Aktuelle legemidler er godt kjent og har vært i bruk i mange år ved flere ulike neoplastiske tilstander. Behandling av leiomyosarkom er innenfor godkjent bruksområde for hvert av virkestoffene enkeltvis, da begge har markedsføringstillatelse for behandling av avansert bløtvevssarkom (trabektedin kun i senere linjer). DMP har gjort et forenklet litteratursøk for å få et inntrykk av dokumentasjonsomfanget for metoden, inkludert eventuelt tidligere metodevurderinger på området: - Det ble ikke identifisert noen tidligere gjennomførte nasjonale metodevurderinger innen leiomyosarkom, men det foreligger en tidligere metodevurdering ved bløtvevssarkom som omhandler doksorubicin i kombinasjon med olaratumab (ID2016_091, ikke innført, MT for olaratumab er siden trukket). - Ingen pågående eller fullførte relevante metodevurderinger internasjonalt eller relevante systematiske oversikter ble identifisert. - To fullførte, kliniske studier av doksorubicin i kombinasjon med trabektedin ble identifisert, hvorav den ene er Fase III-studien forslagsstiller viser til (NCT02997358)⁶, og den andre er en enarmet, Fase II-studie fra samme forskningsmiljø (NCT02131480). DMP mener at studien forslagsstiller viser til fremstår som den mest relevante kilden for å informere om forventet nytte av kombinasjonsbehandlingen sammenlignet med dagens behandling. Studien er en multisenter, åpen, randomisert, kontrollert, Fase III-studie av pasienter med tidligere ubehandlet, lokalavansert eller metastatisk leiomyosarkom (n=150), behandlet med enten doksorubicin i kombinasjon med trabektedin eller doksorubicin alene. Studien ble gjennomført i Frankrike. Det primære endepunktet var PFS vurdert av blindet uavhengig komité. Sekundære endepunkter inkluderte totaloverlevelse, sykdomskontroll, respons,

⁴ Nye metoder [ID2016_091](#)

⁵ Helsedirektoratet (2018-04-10T00:00). Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av sarkom [nettdokument]. Oslo: Helsedirektoratet (siste faglige endring 15. januar 2025, lest 13. mars 2025). Tilgjengelig fra <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/sarkomer-handlingsprogram>

⁶ Pautier P, et al. Doxorubicin-Trabectedin with Trabectedin Maintenance in Leiomyosarcoma. N Engl J Med. 2024;391(9):789-799. doi: 10.1056/NEJMoa2403394 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39231341/>

	responsvarighet og sikkerhet. Pasienter i doksorubicinarmen kunne motta påfølgende behandling med trabektedin. Totalt fikk 59 % av pasientene i komparatorarmen trabektedin i andre (37 %) eller senere linjer. Hovedresultater etter en median oppfølgingstid på 55 måneder: - Median PFS var 12 måneder (95% KI: 10-16) i intervensjonsarmen, sammenlignet med 6 måneder (95% KI: 4-7) i komparatorarmen. HR 0,37 (95% KI: 0,26-0,53). - PFS ved 2 år var 30 % (95% KI: 21-42) mot 3 % (95 % KI: 1-9) i hhv intervensjons- og komparatorarmen. - Median OS var 33 måneder (95% KI: 26-48) mot 24 måneder (95% KI: 19-31) i hhv. intervensjons- og komparatorarmen. HR 0,65 (95% KI 0,44-0,95). - Totaloverlevelsen ved 2 år var 68 % (95% KI: 57-78) mot 49 % (95% KI: 38-60). - Flere pasienter i intervensjons- enn i komparatorarmen fikk mulighet for kirurgisk reseksjon etter kjemoterapi (20% vs. 8 %). - Bivirkninger grad 3 eller 4 forekom hyppigere i intervensjonsarmen enn i komparatorarmen (97 % vs. 56 %, p<0,001). Kombinasjonsbehandlingen førte til høyere forekomst av bivirkninger, inkludert benmargssuppresjon og levertoksisitet.
Anbefaling fra Direktoratet for medisinske produkter (knyttet til metodevurdering)	DMP har opplyst saken i egnethetsvurderingen. DMP mener opplysninger i egnethetsvurderingen sammen med et prisnotat kan være tilstrekkelig som beslutningsstøtte i denne saken.

Versjonslogg*

Dato	Hva
08.04.2025	Egnethetsvurdering ferdigstilt hos DMP

*Egnethetsvurderinger oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se [Legemiddelsøk.no](https://legemiddelsøk.no). Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.