

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Melfalanflufenamid (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 forrige behandlingslinje

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) (1).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01AA10

Virkestoffnavn:
Melfalanflufenamid

Handelsnavn: Pepaxti

Legemiddelform:
Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

MT-søker/innehaver:
Oncopeptides AB (1,2)

1.3 Metodetype

- Legemiddel
 Annet:
- #### 1.4 Tag (merknad)
- Vaksine
 Avansert terapi (gen-/celleterapi)
 Medisinsk stråling
 Krever diagnostisk metode eller medisinsk utstyr
 Annet:

1.5 Finansieringsansvar

- Spesialisthelsetjenesten
 Folketrygd: blåresept
 Kommune
 Annet:

1.6 Fagområde

Kreftsykdommer;
Blod-, beinmargs- og lymfekreft

1.7 Bestillingsanbefaling

- Metodevurdering**
- Fullstendig metodevurdering
 Hurtig metodevurdering (CUA)
 Forenklet vurdering
 Avvente bestilling
 Ingen metodevurdering
 Kan være egnet for FINOSE
- Kommentar:**

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

- Klinisk effekt relativ til komparator
 Sikkerhet relativ til komparator
 Kostnader / Ressursbruk
 Kostnadseffektivitet
- Kommentar:**
- Juridiske konsekvenser
 Etske vurderinger
 Organisatoriske konsekvenser
 Annet

Statens legemiddelverk er ansvarlig for å utarbeide metodevarsler. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. Alle metodevarsler publiseres av Folkehelseinstituttet i MedNytt, som er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres i tillegg på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Legemiddelverkets nettsider](https://legemiddelverkets.nettsider).

*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se [Legemiddelsøk.no](https://legemiddelsøk.no).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Myelomatose er en kreftform som først og fremst forekommer hos eldre. Median alder ved diagnosetidspunktet er 72 år, og færre enn 2 % er under 40 år ved diagnostisering. 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 ryggen og i ribbein), hyperkalsemi, nyresvikt, økt forekomst av infeksjoner og senere generell beinmargssvikt.

Sykdomsutviklingen er snikende med endeorganskade som inntreffer over år (3,4).

Om lag 3 000 personer lever i Norge i dag med diagnosen myelomatose, og i 2021 ble det diagnostisert 521 nye tilfeller i Norge, hvorav 300 var menn og 221 var kvinner (4).

Dagens behandling

Myelomatose er i de fleste tilfeller uhelbredelig og hensikten med behandlingen er derfor å lindre symptomer, bedre livskvaliteten og forlenge overlevelsen. Myelomatose er en diagnose det forskes mye på, og det finnes mange ulike typer behandling (5). Det foreligger en nasjonal faglig retningslinje (handlingsprogram) for maligne blodsykdommer (oppdatert i 2021) (6).

Ved behandling av pasienter under 70 år tilbys høydose kjemoterapi med autolog stamcellestøtte (HMAS) som førstelinjebehandling, med mindre det foreligger kontraindikasjoner for dette (f.eks. betydelig komorbiditet). I utvalgte tilfeller kan det være aktuelt å behandle med allogene stamcelletransplantasjon. Strålebehandling kan gis for kontroll av lokale problemer som smerter i bein/skjelett og når det er fare for brudd. Også kirurgisk behandling kan være aktuelt, f.eks. ved brudd, truende brudd og sammenfall i ryggspylen. En rekke ulike kombinasjonsregimer av legemidler benyttes ved behandling av tilbakevendende og refraktær myelomatose. Disse inkluderer alkylende substanser (bendamustin, syklofosamid), immundempende legemidler (lenalidomid, pomalidomid), kortikosteroider (deksametason, prednisolon), proteasomhemmere (bortezomib, iksazomib, karfilzomib), antistoffer (belantamabmafodotin, daratumumab, elotuzumab,) og HDAC-hemmere (panobinostat) (3,5,6).

Virkningsmekanisme

Melfalanflufenamid er et alkylende cytostatikum (sennepsgassderivat). Det er sammensatt av melfalan, som utgjør den aktive komponenten, og flufenamid, som bidrar til at legemidlet distribueres raskt inn i celler hvor det bindes til og katalyseres av esteraser og peptidaser til den aktive metabolitten melfalan. 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) (2).

Tidligere godkjent 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 (2).

Mulig indikasjon

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 (1).

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

- Metoden **vil medføre** bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis)
- Metoden **vil ikke medføre** bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis)
- Det er på nåværende tidspunkt **uavklart** om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode
- Det er **ikke vurdert** om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst én klinisk studie. Den antatt viktigste studien for vurdering av metoden er vist i tabellen under. Dette er en randomisert (1:1), to-armet, åpen, fase III-studie.

| Populasjon (n = antall deltakere) | Intervensjon | Kontrollgruppe | Hovedutfallsmål | Studienummer, fase | Tidsperspektiv resultater |
|---|---|---|----------------------------------|---|---|
| Pasienter (kvinner og menn) ≥ 18 år med tilbakevendende og refraktær myelomatose, som har mottatt 2-4 tidligere behandlinger (inkludert lenalidomid og en proteasomhemmer), og som er refraktære til lenalidomid og siste behandlingslinje (n=495) | Melfalanflufenamid 40 mg i.v. (dag 1) + deksametason 40 mg peroralt (dag 1,8,15 og 22), i hver 28-dagers behandlingssyklus. Pasienter ≥ 75 år mottar en redusert dose deksametason (20 mg peroralt, dag 1, 8, 15 og 22 i hver behandlingssyklus). | Pomalidomid 4 mg peroralt daglig (dag 1-21) + deksametason 40 mg peroralt (dag 1,8,15 og 22), i hver 28-dagers behandlingssyklus. Pasienter ≥ 75 år mottar en redusert dose deksametason (20 mg peroralt, dag 1, 8, 15 og 22 i hver behandlingssyklus). | PFS (progresjonsfri overlevelse) | NCT03151811 , OP-103 (OCEAN) Fase III | Estimert avsluttet september 2024. Publiserte resultater foreligger. |

3.2 Metodevurderinger og –varsel, nasjonalt og internasjonalt

| | |
|------------------------|--|
| Metodevurdering | <ul style="list-style-type: none"> - Det er registrert en rekke legemidler/legemiddelkombinasjoner for behandling av myelomatose i NyeMetoder. - Samme metode er bestilt til vurdering for en tilsvarende indikasjon, men i en seinere behandlingslinje (se ID2021_145) - En fullstendig metodevurdering av legemidler til behandling av relapserende, remitterende myelomatose (RRMM) pågår ved Folkehelseinstituttet (FHI) (for status se NyeMetoder ID2019_072). |
| Metodevarsel | <ul style="list-style-type: none"> - Det foreligger minst et internasjonalt metodevarsel om metoden (7). |

4. Referanser

- 1) Oncopeptides AB: Innspillskjema til metodevarsel for legemidler. (Oppdatert 19.01.2023).
- 2) EMA: Pepaxti (melphalan flufenamide). EMEA/H/C/005681. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pepaxti-epar-production-information_no.pdf
- 3) Myelomatose. Norsk elektronisk legehåndbok (NEL). (Oppdatert 01.09.2022). Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/blod/tilstander-og-sykdommer/beinmargssykdom/myelomatose>
- 4) Cancer i Norway 2021. Krefregisteret. (Publisert 08.06.2022). Tilgjengelig fra: https://www.krefregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2021/cin_report.pdf
- 5) Benmargskreft (myelomatose). Helsenorge.no. (Oppdatert 12.01.2021). Tilgjengelig fra: <https://www.helsenorge.no/sykdom/kreft/benmargskreft-myelomatose/>
- 6) Maligne blodsykdommer – handlingsprogram. Nasjonal faglig retningslinje. Helsedirektoratet. (Oppdatert 23.12.2021). Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer-handlingsprogram>
- 7) Melphalan flufenamide in combination with dexamethasone for treating adult patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2020. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 9140. Tilgjengelig fra: <https://www.io.nihr.ac.uk/techbriefings/melphalan-flufenamide-in-combination-with-dexamethasone-for-treating-adult-patients-with-relapsed-or-refractory-multiple-myeloma/>

5. Versjonslogg

| 5.1 Dato | 5.2 Endringer gjort i dokument |
|------------|--|
| 10.02.2023 | Laget metodevarsel* |
| DD.MM.ÅÅÅÅ | Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ |
| DD.MM.ÅÅÅÅ | Endret status for metoden |

*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no. Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.