



Daratumumab (Darzalex®) som monoterapi i tredjelinjebehandling av tilbakevendende og behandlingsrefraktær myelomatose

Kategori: Legemiddel

Bruksområde og fagområde: Spesialisthelsetjenesten; Kreft; Blod

Generisk navn: daratumumab

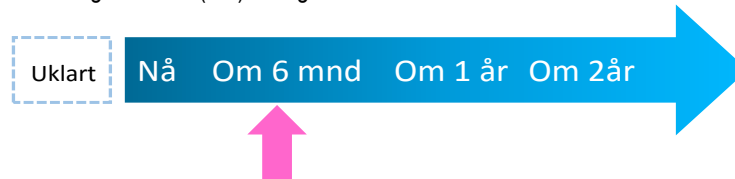
Produktnavn: Darzalex

Produsent: [Janssen Pharmaceutical Products](#)

Søkestermer/synonymer: Daratumumab; NJ 54767414; JNJ-54767414; humanised anti-CD38 monoclonal antibody; HuMax CD38; Darzalex; **Multiple Myeloma**; Plasma Cell Myeloma; Plasma Cell Leukemia; Myelomatose; Plasmacellemyelom; Plasmacelleleukemi

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden har foreløpig ikke markedsføringstillatelse i Norge, men ble godkjent av US Food and Drug Administration (FDA) i november 2015 og er under vurdering av Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) (1). Det planlegges å søke oppstart av et named patient program (NPP) våren 2016. Det er planlagt å inkludere om lag 9 pasienter fra Norge i dette programmet.

Forventet finansieringsordning

Sykehus	<input checked="" type="checkbox"/>
Blå resept	<input type="checkbox"/>
Egenfinansiering	<input type="checkbox"/>
Usikkert	<input type="checkbox"/>

Beskrivelse av den nye metoden

Daratumumab er et nytt biologisk legemiddel (monoklonalt antistoff) som binder CD38, et antigen overuttrykt på multipel myelom celler. Daratumumab er antatt å virke gjennom flere mekanismer inkludert antistoff-avhengig celledrap (ADCC), komplement-avhengig celledrap, antistoff-mediert fagocytose, programmert celledød (apoptose) og modulering av enzymaktivitet. Behandlingen gis intravenøst.

Omsøkt indikasjon er monoterapi til behandling av voksne pasienter med tilbakevendende (residiverende) og behandlingsrefraktær myelomatose, som tidligere har mottatt behandling med proteasomhemmer og immunmodulerende middel. Indikasjonsutvidelser for virkestoffet kan bli aktuelle innen kort tid (2,3,4).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Myelomatose er uheldelig benmargskreft som utvikler seg over lang tid. Ved myelomatose utvikler antistoffproduserende blodceller (B-celler/plasmaceller) seg til kreftceller (myelomceller). Tidlige symptomer omfatter blodmangel (anemi) og/eller lavt antall hvite blodceller og blodplater. Myelomcellene produserer store mengder monoklonalt immunoglobulin (M-protein) som frigjøres i blod og/eller urin. Dette kan ødelegge organer, nedsette immunfunksjon og øke infeksjonsfare. Når sykdommen utvikler seg, invaderer myelomcellene skjelettet og fører til benmarg smerter, benbrudd og andre skjelettkomplikasjoner.

Hensikten med behandlingen er å bremse sykdommen, lindre symptomer, bedre livskvaliteten og forlenge livet. I 2014 fikk 371 mennesker myelomatose i Norge, 188 menn og 183 kvinner. De fleste var over 60 år ved diagnose og færre enn 2 % får sykdommen før 40 årsalderen. Median overlevelse i 2014 var 3–5 år (5,6). Overlevelsen fra diagnose har blitt betydelig lenger på grunn av nye behandlingsalternativer, men sykdommen utvikler seg individuelt og tilbakefall til tross for optimal behandling forekommer. Vi kjenner ikke til nøyaktig antall pasienter aktuelle for behandlingen.

Dagens tilbud

Retningslinjer for behandling er gitt i [Nasjonalt handlingsprogram](#) for maligne blodsykdommer (6). Pasienter yngre enn 65 til 70 år tilbys høydose kjemoterapi med autolog stamcellestøtte (HMAS). Stråleterapi og allogene stamcelletransplantasjon kan være aktuelt. Ved tilbakefall er aktuelle legemidler bortezomib, thalidomid, lenalidomid, deksametason og pomalidomid. Det er usikkerhet knyttet til hva som er best behandling ved tilbakefall (6).

Status for dokumentasjon

Metodevurdering

- Metoden er ikke tidligere vurdert i Norge. To andre virkestoffer er per april 2016 under vurdering i Nye metoder for behandling av pasienter med tilbakevendende eller behandlingsrefraktær myelomatose (se Nye metoder [ID2015_005](#) og [ID2016_001](#)).
- Det foreligger et relevant engelsk metodevarsel (2) og en relevant tidlig-vurdering fra 2015 (3). Vi kjenner ikke til andre publiserte metodevurderinger eller systematiske oversikter, men utelukker ikke at dette finnes.

Publisert forskning

Publiserte resultater omfatter data fra to fase II studier: GEN 501 (NCT00574288) og MMY2002 (NCT01985126) (se tabell nedenfor). Det foreligger ikke publiserte data fra fase III studier.

Registrerte og pågående studier

Det foreligger en rekke registrerte studier som ser på bruk av daratumumab i behandling av myelomatose, de to viktigste for å vurdere daratumumab som monoterapi ved tilbakevendende myelomatose er fase II studiene GEN501 og MMY2002 (se tabell).

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjonsgruppe	Kontrollgruppe	Hovedutfall	Studienummer*	Forventet ferdig
Myelomatose med sykdomsprogresjon etter minst tre tidligere behandlinger	Daratumumab to ulike regimer	Ingen kontrollgruppe uten daratumumab	Dose; Sikkerhet (avdverse events); respons; overlevelse	NCT01985126 (MMY2002 (SIRIUS))	2016, publiserte data foreligger
Myelomatose, tilbakefall eller refraktær etter minst to tidligere behandlinger (N=104)	Daratumumab to ulike regimer	Ingen kontrollgruppe uten daratumumab	Sikkerhet (avdverse events); respons; overlevelse	NCT00574288 (GEN 501)	2017, publiserte data foreligger

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

I fase III studier av pasienter med myelomatose inngår daratumumab som kombinasjonsterapi (ikke vist), dette vil dersom aktuelt bli beskrevet i et eget metodevarsel.

Hvilke aspekter kan være relevante for en metodevurdering?

Klinisk effekt	<input checked="" type="checkbox"/>	Forventet effekt er økt overlevelse og livskvalitet. Dokumentasjonen omfatter ikke sammenliknende studier. Det er derfor usikkerhet knyttet til klinisk effekt.
Sikkerhet/bivirkninger	<input checked="" type="checkbox"/>	Insidensen av bivirkninger (SAE) er rapportert i fase II-studiene, men dokumentasjonen omfatter ikke direkte sammenliknende studier.
Kostnader/ressursbruk	<input checked="" type="checkbox"/>	Vi kjenner ikke til enhetskostnader. Fordi daratumumab administreres intravenøst vil metoden kreve noe mer ressursinnsats fra helsetjenesten enn f.eks pomalidomid + deksametason. Gjennomsnittlig behandlingstid i GEN501-studien var 5,5 mnd (1).
Kostnadseffektivitet	<input checked="" type="checkbox"/>	
Organisatoriske konsekvenser	<input type="checkbox"/>	
Etikk	<input type="checkbox"/>	
Juridiske konsekvenser	<input type="checkbox"/>	
Annet	<input type="checkbox"/>	Metoden påvirker nasjonale behandlingsretningslinjer

Hva slags metodevurdering kan være aktuell?

Hurtig metodevurdering
Fullstendig metodevurdering

Det er foreligger flere nye behandlingsalternativer for myelomatose, på sikt kan det være aktuelt med en fullstendig metodevurdering for å belyse kostnadseffektivitet av ulike behandlingsstrategier (kommentar fra Kunnskapssenteret i FHI)

Hovedkilder til informasjon

Hovedkilder for metodevarselet er:

1. Dokument fra [EMA](#), april 2016
2. [NewDrugs Online, daratumumab \(a\), april 2016](#)
3. Horizon Scanning Research & Intelligence Centre, UK [Daratumumab monotherapy for relapsed and refractory multiple myeloma](#), august 2015
4. [NewDrugs Online, daratumumab \(b\)](#) og [NewDrugs Online, daratumumab \(c\)](#)
5. [Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer](#)
Utgitt: 12/2015
6. Kreftregisteret: www.kreftregisteret.no/multiple myeloma

Se under arkfanen [mer om oss](#) for mer informasjon om prosess og prosedyre for metodevarslng.

Første varsel Mai 2016
Siste oppdatering 09.05.2016