

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Daratumumab (Darzalex) i kombinasjon med pomalidomid og deksametason til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose, hvor tidligere behandling inkluderte en proteasomhemmer og et immunmodulerende middel, og som har hatt sykdomsprogresjon ved siste behandling

1.1 Oppsummering

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge og EU, men har MT i USA, og er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1, 9).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01XC24

Virkestoffnavn:
daratumumab

Handelsnavn: Darzalex

Legemiddelform:
injeksjonsvæske,
oppløsning til subkutan
injeksjon

MT-søker/innehaver:
Janssen-Cilag (9)

1.3 Metodetype

Legemiddel
 Annet: *diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak*

1.4 Tag (merknad)

Vaksine
 Genterapi
 Medisinsk stråling
 Companion diagnostics
 Annet:

1.5 Finansieringsansvar

Spesialisthelsetjenesten
 Folketrygd: blåresept
 Kommune
 Annet:

1.6 Fagområde

Kreftsykdommer. Blod-,
beinmargs- og lymfekreft.

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

Fullstendig metodevurdering
 Hurtig metodevurdering (CUA)
 Forenklet vurdering
 Avvente bestilling
 Ingen metodevurdering

Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativ til komparator
 Sikkerhet relativ til komparator
 Kostnader / Ressursbruk
 Kostnadseffektivitet

Juridiske konsekvenser
 Etske vurderinger
 Organisatoriske konsekvenser
 Annet

Kommentar:

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](#).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Myelomatose (benmargskreft, multiplert myelom) er en blodkreftform hvor enkeltkloner av plasmaceller (antistoffproduserende B-celler) i benmargen vokser ukontrollert. Symptomer oppstår vanligvis når plasmacellene etter hvert infiltrerer andre organer eller gir nyreskade på grunn av store mengder lettjelder fra antistoffer. Utviklingen av sykdommen er ofte snikende og gir få symptomer i begynnelsen. Symptomer kan være vedvarende uforklarlige rygg- eller andre skjelettsmerter, benbrudd, nedsatt nyrefunksjon, anemi, gjentatte eller vedvarende infeksjoner, samt tretthet, slapphet og svakhet i muskler (3, 4).

Rundt 2600 personer lever i dag diagnosen myelomatose i Norge, og i 2019 ble det diagnostisert 506 nye tilfeller, hvorav 296 var menn og 210 kvinner. Median alder ved diagnosetidspunktet var 71 år (5).

Dagens behandling

Myelomatose er en sykdom man sjelden blir frisk av. Hensikten med behandling er derfor å bedre livskvaliteten og å forlenge overlevelse. Behandlingsvalg vil variere ut i fra pasientens alder og sykdomsutvikling, samt tilpasses den enkelte pasient ut fra toleranse, samtidige sykdommer og allmenntilstand. De fleste pasientene har gjentatte tilbakefall, som kan gjøre det utfordrende å finne egnet behandling over tid (3, 4, 6). Det finnes et pakkeforløp for myelomatose som har som mål å bidra til rask utredning og oppstart av behandling (7).

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer (oppdatert i 2020) foreligger. Hos pasienter under 70 år er førstevalg ved behandling høydose kjemoterapi med autolog stamcellestøtte (HMAS). En rekke ulike kombinasjonsregimer av legemidler benyttes ved residiverende refraktær myelomatose. Disse inkluderer alkylende substanser (cyklofosamid, bendamustin), immunmodulerende midler (lenalidomid, pomalidomid), kortikosteroider (deksametason, prednison), proteasomhemmere (bortezomib, karfilzomib, iksazomib), antistoffer (daratumumab, elotuzumab) og HDAC-hemmere (panobinostat) (6).

Virkningsmekanisme

Daratumumab er et monoklonalt antistoff som gjenkjenner og binder seg til CD38, som er høyt uttrykt på overflaten av myelomatosekreftceller. Dette fører til at immunsystemet kan hemme vekst av og drepe kreftcellene (2).

Tidligere godkjent indikasjon

Daratumumab er indisert

- i kombinasjon med lenalidomid og deksametason eller med bortezomib, melfalan og prednison til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose, hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt.
- i kombinasjon med bortezomib, talidomid og deksametason til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose, hvor autolog stamcelletransplantasjon er aktuelt.
- i kombinasjon med lenalidomid og deksametason, eller bortezomib og deksametason, til behandling av voksne pasienter med myelomatose som har fått minst én tidligere behandling.
- som monoterapi til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose, hvor tidligere behandling inkluderte en proteasomhemmer og et immunmodulerende middel, og som har hatt sykdomsprogresjon ved siste behandling (2).

Mulig indikasjon

- i kombinasjon med pomalidomid og deksametason til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose, hvor tidligere behandling inkluderte en proteasomhemmer og et immunmodulerende middel, og som har hatt sykdomsprogresjon ved siste behandling (9).

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)

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en randomisert klinisk studie:

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
n = 304 Pasienter > 18 år, tidligere behandlet med proteasomhemmer og lenalidomid	Daratumumab, pomalidomid og deksametason	Pomalidomid og deksametason	Primært endepunkt: Progresjonsfri overlevelse (PFS) Sekundære endepunkt: Total responsrate (ORR), VGPR (very good partial response), MRD (minimal residual disease), tid til respons (DOR), total overlevelse (OS)	NCT03180736 APOLLO MMY3013 fase III	Estimert første halvår 2021

3.2 Metodevurderinger og -varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	<ul style="list-style-type: none"> - Daratumumab (Darzalex), men for andre indikasjoner er foreslått til nasjonal vurdering (for status se NyeMetoder ID2016_026, ID2017_010, ID2017_011, ID2018_007, ID2019_078, ID2019_079) - Andre behandlingsmetoder som omfatter lignende indikasjon (residiverende og refraktær myelomatose) er foreslått til nasjonal metodevurdering (for status se Nye metoder ID2017_042, ID2018_040, ID2018_059, ID2018_126, ID2019_024, ID2019_137, ID2020_055) - Behandling av benmargskreft er foreslått til fullstendig metodevurdering (for status se NyeMetoder ID2019_072)
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	<ul style="list-style-type: none"> - Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (10, 11).
Metodevarsel	<ul style="list-style-type: none"> - Det foreligger minst to relevante internasjonale metodevarsler (1, 8).

4. Referanser

1. Daratumumab, Specialist Pharmacy Service (SPS), HNS. Oppdatert 03.12.2020, hentet 08.12.2020. (<https://www.sps.nhs.uk/medicines/daratumumab/>)
2. EMA EPAR for daratumumab. (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/darzalex>) Hentet 8.12.2020
3. Benmargskreft (myelomatose). Kreflex. (<https://kreflex.no/Myelomatose>) Hentet 08.12.2020.
4. Benmargskreft (myelomatose). Helse Norge (<https://www.helsenorge.no/sykdom/kreft/benmargskreft-myelomatose/#behandling>) Oppdatert 24.08.2020, hentet 08.12.2020.
5. Cancer in Norway 2019. (<https://www.kreftregisteret.no/Generelt/Rapporter/Cancer-in-Norway/cancer-in-norway-2019/>)
6. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer. Nasjonal faglig retningslinje. Helsedirektoratet. [Oppdatert mai 2020, hentet 07. oktober 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer-handlingsprogram>
7. Myelomatose. Pakkeforløp. Helsedirektoratet. [Oppdatert 28. februar 2017, hentet 07. oktober 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/pakkeforlop/myelomatose>
8. [Daratumumab in addition to pomalidomide and dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma](#). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2020 Health Technology Briefing NIHRIO ID: 20467.
9. Committee for medicinal products for human use (CHMP) – agenda for the meeting on 7-10 December 2020, European Medicines Agency. Tilgjengelig fra: [Publication Agenda CHMP 07-10 December 2020 \(europa.eu\)](#)
10. Luo XW et al. [Treatment options for refractory/relapsed multiple myeloma: an updated evidence synthesis by network meta-analysis](#). Cancer management and research. 2018;10:2817-2823.
11. Botta C et al. [Network meta-analysis of randomized trials in multiple myeloma: efficacy and safety in relapsed/refractory patients](#). Blood advances. 2017;1(7):455-466.

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
08.01.2021	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden