



# Daratumumab til behandling av residiverende og behandlingsrefraktær myelomatose (multiple myelomer)

Legemiddel, Spesialisthelsetjenesten, Kreft, Blod

Daratumumab (Janssen-Cilag AS)

## Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv:



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). Forventer EMA godkjenning sommeren 2016. Det planlegges å søke oppstart av et named patient program (NPP) i Norge fra våren 2016. Det er planlagt å inkludere om lag 9 pasienter fra Norge i dette programmet.

## Status for dokumentasjon

### Metodevurdering

-Metoden er ikke tidligere vurdert i Norge.

- Vi har ikke identifisert publiserte utenlandske metodevurderinger, systematiske oversikter eller økonomiske evalueringer

 - Vi har identifisert 2 utenlandske metodevarsler: [NIHR Horizon Scanning Research Centre](#) og [EuroScan International Network](#)

### Publisert forskning

 Publiserte resultater omfatter to fase II studier: GEN 501 (NCT00574288)<sup>1</sup> og MMY2002 (NCT01985126)<sup>2</sup>

### Registrerte og pågående studier

Registrerte og pågående studier

Intervensjon	Populasjon (antall deltagere)	Kontrollgruppe	Studienummer	Forventet ferdig
Daratumumab monoterapi	Fase II (n=124)	Singel-arm,	MMY2002 (SIRIUS)/ NCT01985126	Okt 2016
Daratumumab monoterapi	Fase II (n=104)	Singel-arm	GEN501/ NCT00574288	Des 2016
Daratumumab+ bortezomib+ deksametason	Fase III (n=480)	RCT, bortezomib+ deksametason	MMY3004 (CASTOR)/ NCT02136134	Mars 2017
Daratumumab+ lenalidomid+ deksametason	Fase III (n=560)	RCT, lenalidomid+ deksametason	MMY3003 (POLLUX)/ NCT02076009	Sep 2020
Daratumumab+ bortezomib+ melfalan+ prednison	Fase III (n=700) ubehandlet MM	RCT, bortezomib+ melfalan+ prednison	MMY3007 (ALCYONE)/ NCT02195479	Okt 2021
Daratumumab+ lenalidomid+ deksametason	Fase III (n=730) ubehandlet MM	RCT, lenalidomid+ deksametason	MMY3008 (MAIA) NCT02252172	Nov 2022

## Beskrivelse av den nye metoden, aktuell pasientgruppe og dagens tilbud

### Metoden

Den omsøkte indikasjonen er daratumab som monoterapi indisert til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose, som tidligere har mottatt behandling med proteasomhemmer og immunmodulerende middel, og som har hatt sykdomsprogresjon ved forrige behandling. Metoden er ny og ikke tidligere godkjent i EMA for ytterligere indikasjoner.

Daratumumab er et biologisk legemiddel (monoklonalt antistoff) som binder seg til CD38, et antigen som er over-uttrykt på multipel myelom celler. CD38 er involvert i flere signalveier i celler, bl.a. antistoff-avhengig mediert celledrap og komplement-avhengig celledrap. I tillegg virker daratumumab via to andre mekanismer som kalles antistoff-medierte fagocytose og programmert celledød (apoptose). Når daratumumab binder seg til CD38 på myelomatose cellene stimuleres flere signalveier i immunsystemet slik at tumorcellene blir drept mer effektivt. For pasienter som responderer, er responsen for de fleste raskt innsettende. Behandlingen pågår inntil pasienten eventuelt får progresjon av sykdommen.

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Myelomatose er en blodsykdom som utgår fra plasmaceller og forårsaker ukontrollert vekst av kreftceller i benmargen. Sykdommen fører til at normale celler i benmargen fortrenges av myelomatoseceller. Dette fører til blodmangel og hyppige infeksjoner. Myelomatose er fortsatt i de aller fleste tilfeller en inkurabel sykdom. Median overlevelse fra diagnose var 3–5 år før de nyere legemidlene kom (proteasomhemmer (PI): bortezomib, immunmodulerende midler (Imid): thalidomid, lenalidomid). Data fra Kreftregisteret for perioden 2008-12 viser at 5-års relativ overlevelse fra diagnose for pasienter med myelomatose var henholdsvis 42 % for menn og 44 % for kvinner. Tilgang til nye behandlingsalternativer som PI og Imid har gitt bedre muligheter for pasienter. Mange pasienter får tilbakefall/progredierer eller er refraktære til disse behandlingene og for disse er det et sterkt behov for nye og bedre behandlingsmuligheter. Pasienter som er refraktære til både PI og Imid har dårlig prognose, med median estimert overlevelse på 9 måneder<sup>3,4</sup>. I 2013 ble det diagnostisert 380 nye tilfeller av myelomatose i Norge. Sykdommen oppstår hyppigere hos menn enn hos kvinner (mann:kvinne ratio 1.5). Prevalensen er oppgitt å være 1 774 personer per 31. desember 2013. Median debutalder er om lag 70 år<sup>5</sup>.

### Dagens tilbud

I siste oppdatering av handlingsplanen for maligne blodsykdommer (2014) er pomalidomid beskrevet som et nytt godkjent preparat for myelomatose som kan gis i kombinasjon med deksametason til voksne med residiverende og refraktær myelomatose som har fått >2 tidligere behandlingsregimer, inkl. lenalidomid og bortezomib, og har hatt sykdomsprogresjon ved forrige behandling. For 2014 viser tall fra Reseptregisteret at pomalidomid hadde 74 brukere i Norge. Pomalidomid vil med bakgrunn i norske retningslinjer og klinisk praksis være å anse som et relevant sammenligningsalternativ for daratumumab. Antallet pasienter på pomalidomid kan derfor gi en indikasjon på antallet pasienter som vil være aktuelle for daratumumab<sup>6</sup>.

### Forventet helsegevinst, risiko, kostnader og andre mulige egenskaper (effekt og egenskaper er ikke vurdert)

#### Klinisk effekt

Det foreligger kun resultater fra enarmede studier. Studiet GEN501 viser at median OS for pasienter med partiell respons eller bedre ikke var nådd (95 % CI, 19.9-NE). Progresjonsfri overlevelse var 5,6 mnd. Median OS i MMY2002 er på 17,5 mnd og median progresjonsfri overlevelse på 3,7 mnd.

#### Risiko/bivirkninger

Insidensen av alvorlige bivirkninger (SAE) er rapportert i GEN501 fase II-studien. En naiv indirekte sammenligning viser lavere insidens av diskontinuering, og nøythropeni enn i MM-003-studien (pomalidomid+lavdose deksametason). De hyppigst rapporterte IRR var tett nese, hoste, hørsnue, halsirritasjon, dyspné og kvalme.

#### Kostnader

For di daratumumab administreres intravenøst vil metoden kreve noe mer ressursinnsats fra helsetjenesten enn pomalidomid + lavdose deksametason og høydose deksametason. Gjennomsnittlig behandlingstid i GEN501-studien var 5,5 mnd.

#### Metode for utforming av varsel og hovedkilder til informasjon

Varslet er basert på et begrenset utvalg kilder og søk beskrevet under [Prosedyrer MedNytt](#). Omtaler av legemidler er utformet i samarbeid med Statens legemiddelverk. Vi har ikke gjennomført et systematisk litteratursøk etter primærstudier. Vi har ikke vurdert kvaliteten av dokumentasjonen gitt av referansene.

Hovedkilder for metodevarselet er:

- 1) Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, Nahi H, Gimsing P, Hansson M, et al. Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(13):1207-19.
- 2) Lonial S, Weiss BM, Usmani S, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomized, phase 2 trial. *The Lancet*, 2016:
- 3) Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter International Myeloma Working Group Study. *Leukemia* 2012; 26: 149–57.

4) Laubach JP, Voorhees PM, Hassoun H, Jakubowiak A, Lonial S, Richardson PG. Current strategies for treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. Expert Rev Hematol 2014;7:97-111	
5) <a href="http://oncolex.no/Home/Myelomatose.aspx">http://oncolex.no/Home/Myelomatose.aspx</a>	
6) Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer. Helsedirektoratet 10/2014.	
Første varsel	22.03.2016
Siste oppdatering	13.04.2016

UTKAST