

## Metodevarsel

### 1. Status og oppsummering

Daratumumab (Darzalex) til behandling av voksne med systemisk lett kjede (AL)-amyloidose

#### 1.1 Oppsummering

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA) (1)(8).

#### 1.2 Kort om metoden

ATC-kode:  
L01XC24  
Virkestoffnavn:  
daratumumab  
Handelsnavn:  
Darzalex  
Legemiddelform:  
Injeksjonsvæske for  
subkutan injeksjon  
MT-søker/innehaver:  
Janssen-Cilag (1)(2)(8).

#### 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

Blodsykdommer

#### 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](http://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

Amyloidose er et samlebegrep på en rekke ulike tilstander som alle er karakterisert ved proteinavleiringer i ett eller flere organer. Proteinavleiringene betegnes amyloid og består av feilfoldede proteiner anordnet som fibriller. Avhengig av hvilket protein som er avleiret finnes det en rekke forskjellige typer amyloidose. Dette metodevarselet fokuserer på systemisk lett kjede (AL)-amyloidose. Bakgrunnen for AL-amyloidose er alltid en klonal ekspansjon av en cellelinje som produserer lette kjeder som danner amyloid. I de fleste tilfeller er dette plasmaceller, men lette kjeder kan også produseres av antistoff-produiserende kloner av B-lymfocytter. Både godartede og ondartede B-cellekloner kan være årsak til AL-amyloidose (2, 3). Systemisk AL-amyloidose kan ramme alle kroppens organer, bortsett fra hjernen. Sykdommen kalles systemisk når den forårsakes av plasmaceller i benmargen, og de lette kjedene fraktes med blodet til organet de avleires i. Lokalisert AL-amyloidose forårsakes av lokale plasmaceller i andre organer, ofte hud eller lunge. De vanligste kliniske syndromene ved AL-amyloidose er nefrotisk nyresvikt (70%), restriktiv hjertesvikt (60%), hepatomegali med ALP-økning (70%), autonom og/eller perifer nevropati (20%), makroglossi (10-15%) og canalis carpi syndrom (25%) (3). Systemisk AL-amyloidose er en relativt sjelden sykdom. Insidensen i Norge er ikke kjent, men antatt insidens er 1 per 100 000 per år hvilket tilsvarer ca. 50 nye tilfeller per år. Det er betydelig overlapp mellom amyloidose og myelomatose og 5–10 % av pasienter med myelomatose har amyloidose (2).

### Dagens behandling

Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer, oppdatert i 2020 (4). Ifølge disse retningslinjene skal alle pasienter med symptomatisk systemisk amyloidose inkludert de med isolert koagulopati eller nevropati behandles. Behandling av amyloidose retter seg mot underliggende plasmacelle/B-celle neoplasi med mål om å oppnå «very good partial remission» (VGPR) eller «complete remission» (CR). Prognosen og valg av behandling ved amyloidose er i første rekke avhengig om det foreligger hjerteaffeksjon. Det har blitt utarbeidet flere forskjellige prognostiske modeller som tar hensyn til grad av hjerteaffeksjon. De norske retningslinjene benytter Mayo stage med stadium I, II og III. Behandling og prognose påvirkes også av andelen av plasmaceller i benmarg. Pasienter som i tillegg har systolisk blodtrykk < 100 mmHg eller NT-proBNP > 8500 ng/L har en svært dårlig prognose. Toleransen for behandling er dårligere ved amyloidose enn ved myelomatose og medikamentene må ved hjerteamyloidose initialt doseres lavere enn ved myelomatose. Anbefalt regime i førstelinjebehandling er MelBorDex (Melfalan-Bortezomid-Dexamethason). CyBorDex (Cyklofosamid-velcade-Dexamethason) er angitt som alternativt førstelinjebehandling. Ved residiv er daratumumab anbefalt behandling. Ved tilbakefall etter daratumumab anbefales behandling med lenalidomid eller pomalidomid i kombinasjon med deksametason, evt i kombinasjon med cyklofosamid eller melfalan (4).

Retningslinjene oppsummerer de forskjellige behandlingsregimene som er aktuelt ved AL-amyloidose, samt behandling ved HMAS (Høydosebehandling med autolog stamcellestøtte), adjuvant behandling og støttebehandling ved hjerteamyloidose (4).

### Virkningsmekanisme

Daratumumab er et monoklonalt antistoff som binder seg til CD38, et antigen som er over-uttrykt på overflaten av myelomatose tumorceller, samt andre celletyper og vev i ulike nivåer. Når daratumumab binder seg til CD38 på celler stimuleres flere signalveier i immunsystemet som fører til hemming av vekst av tumorceller og induksjon av tumorcellelyse (2, 5).

### Tidligere godkjent indikasjon

Daralex er fra før 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

Behandling av voksne med systemisk lett kjede (AL)-amyloidose (1)(8).

### 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 klinisk studie [randomisert, aktiv komparator-kontrollert fase III-studie].

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
<p>Voksne <math>\geq 18</math> år med målbar AL-amyloidose definert som</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- M-protein i serum <math>\geq 0,65</math> g/dL i proteinelektroforese</li> <li>- Frie lettjeder i serum <math>\geq 50</math> mg/L med unormal kappa:lambda-ratio eller forskjell i involverte og ikke-involverte frie lettjeder (dFLC) <math>\geq 50</math> mg/L; 1 eller flere organer påvirket av amyloidose, ECOG PS: 0, 1 eller 2; Uten tidligere behandling som binder til CD38 for AL-amyloidose eller multippel myelom; tidligere diagnose av symptomatisk multippel myelom; tegn til kardiovaskulær sykdom</li> </ul> <p>N = 416</p>	<p>CyBorD + daratumumab: deksametason (20 mg oralt eller iv. som premedisinering og 20 mg dagen etter daratumumab-dose) etterfulgt av daratumumab 1800 mg subkutan etterfulgt av cyklofosamid (300 mg/m<sup>2</sup> oralt eller iv. ukentlig) og bortezomib (1,3 mg/m<sup>2</sup> subkutan injeksjon ukentlig) på dag 1, 8, 15, 22 i hver 28-dagers syklus, i maksimalt 6 sykluser.</p> <p>Daratumumab 1800 mg subkutan injeksjon ukentlig i de første 8 ukene (2 sykluser), deretter hver 2. uke i 4 sykluser (syklus 3-6), og deretter hver 4. uke til sykdomsutvikling eller påfølgende behandling i maksimalt 2 år.</p>	<p><u>CyBorD</u>: deksametason (40 mg oralt eller iv.), etterfulgt av cyklofosamid (300 mg/m<sup>2</sup> oralt eller iv.), deretter bortezomib (1,3 mg/m<sup>2</sup> subkutan injeksjon) ukentlig på dag 1, 8, 15, 22 i hver 28-dagers syklus, i maksimalt 6 sykluser.</p>	<p>Overall complete hematologic response rate</p>	<p><a href="#">NCT03201965</a>, <a href="#">ANDROMEDA</a>, Fase III</p>	<p>Estimated Study Completion Date: 2. August 2024</p>

3.2 Metodevurderinger og –varsel	
Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Ingen relevante identifisert - Utstyret/fremgangsmåten, men med en annen indikasjon/andre indikasjoner er foreslått til nasjonal vurdering (for status se NyeMetoder: <a href="#">ID2016_026</a> , samt daratumumab i kombinasjonsbehandling: <a href="#">ID2017_010</a> ; <a href="#">ID2017_011</a> ; <a href="#">ID2018_007</a> ; <a href="#">ID2018_074</a> ; <a href="#">ID2019_078</a> ; <a href="#">ID2019_079</a> ; <a href="#">ID2019_122</a> ).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (6).
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (7).

## 4. Referanser

1. Specialist Pharmacy Service, NHS. Daratumumab. [Oppdatert 17. november 2020]. Hentet fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/daratumumab/>.
2. Statens legemiddelverk. Preparatomtale: Darzalex. Hentet fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_no.pdf).
3. Schjesvold, FH. Indremedisinen. En innføring i lettkjede-amyloidose. [Publisert 19. juni 2013]. Hentet fra: <https://indremedisinen.no/2013/06/en-innforing-i-lettkjede-amyloidose/>.
4. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer. IS-2930. [Oppdatert mai 2020]. Hentet fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer-handlingsprogram>.
5. Norsk legemiddelhandbok. L2.3.4.3 Daratumumab. [Publisert: 09.05.2018]. Hentet fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/L2.3.4.3/Daratumumab>.
6. Daratumumab in combination for untreated systemic amyloid light-chain amyloidosis (ID3748) [nettdokument]. London: National Institute for Health and Care Excellence. In development (GID-TA10656). [oppdatert 15. Juli 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10656/documents>
7. Daratumumab in addition to cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone for newly diagnosed systemic amyloid light-chain amyloidosis. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2020 Health Technology Briefing NIHRIO ID: 21696. Hentet fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2020/02/21696-Daratumumab-CyBorD-for-Amyloidosis-V1.0-JAN2020-NON-CONF.pdf>.
8. Committee for medicinal products for human use (CHMP) - Agenda for the meeting on 7-10 December 2020. [Publisert 07.12.21]. Tilgjengelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-7-10-december-2020-meeting\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-7-10-december-2020-meeting_en.pdf)

## 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