



# Midostaurin til behandling av mastocytose og akutt myelogen leukemi

Kategori i MedNytt: Legemiddel

Område i MedNytt: Kreft, Blod

Generisk navn: Midostaurin

Handelsnavn:

MT søker/innehaver: Novartis Pharmaceuticals (1)

Synonymer virkestoff: PKC 412

Synonymer indikasjon:

ENG 1: Systemic Mastocytosis; Systemic Mast-Cell Disease; Mast-Cell Leukemia

ENG 2: Acute Myeloid Leukemia; ANLL; Acute Myeloblastic Leukemia; Acute Myelocytic Leukemia; Acute Nonlymphoblastic Leukemia; Acute Nonlymphocytic Leukemia; Acute Myelogenous Leukemia

NO 1: Systemisk mastocytose; Mastcelleleukemi

NO 2: Akutt myelogen leukemi; Akutt myelogen leukemi M1; Akutt myelogen leukemi M2

## Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringsstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter et nytt virkestoff. 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). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1).

## 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

Midostaurin/PKC412 er en multikinase inhibitor av FLT3 reseptor. Midostaurin er en staurosporinanalogue som er aktiv mot ITD og TKD-mutasjoner samt FLT3 genmutasjon. Det forventes at midostaurin vil brukes til behandling av mastocytose og akutt myelogen leukemi (AML) FLT3, kolorektalkreft og lungekreft. Midostaurin administreres som peroral kapsel.

## Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Akutt myelogen leukemi (AML) er den hyppigste formen for akutt leukemi hos voksne, med en årlig insidens på ca. 3 av 100 000 (4). Diagnosen blir vanligvis stilt på grunn av symptomer på beinmargssvikt, det vil si anemi, infeksjoner og blødninger (2). Ubehandlet fører sykdommen til døden i løpet av få måneder men det er mulig å slå den tilbake med intensiv kjemoterapi (4). Om lag 30% av nydiagnostisert AML pasienter har FLT3-ITD genmutasjon. Pasienter med FLT3 genmutasjon har dårligere langtidsprognose og det er udekket behov for effektiv behandling.

Mastocytose er en tilstand karakterisert ved invasjon av mastceller i kroppens organer. Mastceller er en type hvit blodcelle som dannes i benmargen og finnes i nesten alle kroppens organer. Mastcellene produserer histamin samt andre stoffer som forårsaker allergiske og anafylaktiske reaksjoner. Akkumulering av mastceller i kroppens organer kan hemme organets funksjonalitet og medføre organsvikt. Mastocytose kan inndeles i systemisk form der hele kroppen er påvirket, som er den mest alvorlige formen, eller cutant form, der kun huden er påvirket. Systemisk mastocytose er en sjelden tilstand, basert på anslag er trolig færre enn 500 voksne i Norge rammet. Systemisk mastocytose rammer nesten aldri barn, mens cutant mastocytose opptrer først og fremst hos barn (3).

### Dagens behandling

Innledende standard behandling med høydose kjemoterapi (Induksjon). Kombinasjonen cytarabin sammen med et antrasyklin er etablert førstelinjebehandling for de fleste former for akutt myelogen leukemi. Resterende leukemiceller vil etter en tid gi opphav til residiv. Det er derfor nødvendig å gi ytterligere kjemoterapi etter at remisjon er oppnådd (4). De siste årene er det blitt stadig mer vanlig å bruke meget høye doser cytarabin i behandlingen etter remisjon (konsolideringsbehandling). Konsolideringsbehandlingen har bidratt til å forlenge både tiden i remisjon og total overlevelse (4).

Det finnes foreløpig ingen kurativ behandling av mastocytose, dagens behandling intenderer å redusere symptomene og forbedre livskvalitet. Behandlingstilbud består hovedsakelig av antihistaminer, ved ytterligere behov kan okklusjonsbehandling med kortisonholdig krem og lysterapi benyttes. Ved systemisk mastocytose brukes det også mastcellestabilisatorer (natriumkromoglikat mikstur), leukotrienerantagonist, og benzodiazepiner. Ved alvorligere former kan det være behov for behandling med cytostatika og tyrosinkinasehemmer (imatinib) for reduksjon av antall mastceller.

### Status for dokumentasjon

#### Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

Vi har identifisert en norsk planlagt metodevurdering om virkestoffet:

[Midostaurin \(Rydapt\) til behandling av FLT3-mutert akutt myelogen leukemi \(AML\) og fremskreden systemisk mastocytose \(aggressiv systemisk mastocytose \(ASM\), systemisk mastocytose med hematologisk neoplasme \(SM-ANH\), eller mastcelle leukemi \(MCL\)\)](#)

#### Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Ingen relevante identifisert

#### Metodevarslser

- [Midostaurin for førstelinjebehandling av nydiagnostisert FLT3-mutasjons akutt myeloid leukemi](#) (april 2014 – tittel i MedNytt)
- Midostaurin. [London]: Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert 30. Januar 2017]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/midostaurin/>
- Midostaurin for newly diagnosed FLT3-mutated acute myeloid leukaemia – first line. Birmingham: Horizon Scanning Research & Intelligence Centre; NHS; 2014. Tilgjengelig fra: <http://www.hsric.nihr.ac.uk/topics/midostaurin-for-newly-diagnosed-flt3-mutated-acute-myeloid-leukaemia-first-line/>
- Midostaurin for newly diagnosed FLT3-mutated acute myeloid leukaemia – first line. Köln: EuroScan International Network. [oppdatert 23. juni 2014]. Tilgjengelig fra: <https://www.euroscan.org/technologies/midostaurin-for-newly-diagnosed-flt3-mutated-acute-myeloid-leukaemia-a-first-line/>

### Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfall	Studienummer* og fase	Forventet ferdig
N = løpende inntak Pasienter med FLT3-ITDE mutasjon AML som har fått Stamcelle transplantasjon	Standard terapi +/-Midostaurin to Prevent Relapse Post Stem Cell Transplant in Patients With FLT3-ITD Mutated AML	Nei	Relapse Free Survival (RFS) [(8 mnd. fra SCT) Disease Free Survival (DFS) Non-Relapse Mortality (NRM) Overall Survival (OS) Bivirkninger	<a href="#">NCT01883362</a>	Mars 2018
N = <i>Expanded access studie</i> Voksne nydiagnostiserte pasienter med AML FLT3 som egner seg for standard kjemoterapiregime	Midostaurin + Standrad induksjonsterapi: cytarabin + daunorubicin/idarubicin) eller + Konsolideringsterapi: Cytarabin	Nei	Sikkerhet av Midostaurin hos pasienter som egner seg for standard kjemoterapi	<a href="#">NCT02624570</a>	Expanded access study
N = 18	Midostaurin 50 mg BID dag 8-21 med induksjon II +	Nei	Primær utfall: Event-free Survival Sekundær utfall:	<a href="#">NCT01830361</a>	Mai 2018

c-KIT mutert t; AML og/ eller FLT3-ITD mutasjon	KonsolideringI-III; kontinuerlig vedlikeholdsbehandling for 12 måneder		Time to relapse; Overall survival; Relapse-free survival ; CR rate; Bivirkninger		
N = 36 AML eller MDS pasienter med relapserende/ refraktær eller dårlig prognose og som ikke egner seg for kjemoterapi	Midostaurin + everolimus	Nei	Doseeskalerting studie: maksimum dose av everolimus som kan gis i kombinasjon med midostaurin 50 mg	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00819546">NCT00819546</a>	Desember 2016

\*ClinicalTrials.gov Identifier [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

#### Hvilke aspekter kan være relevante for en metodevurdering

Klinisk effekt	<input checked="" type="checkbox"/>	
Sikkerhet/bivirkninger	<input checked="" type="checkbox"/>	
Kostnader/ressursbruk	<input checked="" type="checkbox"/>	
Kostnadseffektivitet	<input checked="" type="checkbox"/>	
Organisatoriske konsekvenser	<input type="checkbox"/>	
Etikk	<input type="checkbox"/>	
Juridiske konsekvenser	<input type="checkbox"/>	
Annet	<input type="checkbox"/>	

#### Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	<input checked="" type="checkbox"/>	
Fullstendig metodevurdering	<input type="checkbox"/>	

#### Hovedkilder til informasjon

1. Midostaurin: Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert 30. januar 2017]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/cenegemrin/>
2. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer. Oslo: Helsedirektoratet; 2016. Nasjonale faglige retningslinjer IS-2542. Tilgjengelig fra: <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-maligne-blodsykdommer>
3. Senter for sjeldne diagnoser, Systemisk mastocytose (oppdatert 23.juni 2016). Tilgjengelig fra: <http://www.sjeldnediagnoser.no/?k=sjeldnediagnoser/Systemisk%20mastocytose&aid=12473>
4. Tangen Jon-Magnus, Overlevelse hos voksne med akutt myelogen leukemi, 2008, Nr 10, Tilgjengelig fra: <http://tidsskriftet.no/2008/05/originalartikkel/overlevelse-hos-voksne-med-akutt-myelogen-leukemi#reference-2>

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

Første varsel	22.03.2017
Siste oppdatering	27.03.2017