

Daratumumab (Darzalex)

för behandling av patienter med multipelt myelom som tidigare behandlats med både immunmodulerare och proteasomhämmare.

En preliminär bedömning

Datum för färdigställande av rapport: 2016-02-03

Datum för leverans: 2016-04-26

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för landstingens förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänns och slutsatserna som dras i detta dokument måste därför betraktas som preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte. Komplettering sker dock vad gäller viss regulatorisk information, såsom godkännandedatum för läkemedlet.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av 4-länsgruppen (VGR, SLL, RÖ och RS) på uppdrag av SKL.

Bedömningsrapporten är främst ämnad för läkemedelsstrategiskt arbete i Sveriges regioner och landsting. Om annan organisation önskar tillgång till materialet ska denna kontakta koordinatören (Anna Bergkvist Christensen) i Region Skåne.

Rapport

Allmänt om substansen

Monoklonala antikroppar är nu på väg in i behandlingen av multipelt myelom. En av de som hunnit längst i utvecklingen är daratumumab [1]. Det är en human IgG1k monoklonal antikropp som binder med hög affinitet till CD38 molekylen som är kraftigt uttryckt på ytan av myelomceller. Efter bindning induceras celldöd via olika immunologiska mekanismer. Daratumumab är utvecklat av det danska företaget Genmab och marknadsförs av Jansen. Medlet ges som en intravenös infusion och den rekommenderade doseringen är 16 mg/kg en gång i veckan under de första åtta veckorna sedan en gång varannan vecka under vecka 9 – 24 och därefter var fjärde vecka till progress.

Förväntat godkännande

Daratumumab godkändes av FDA i november 2015 för behandling av patienter med multipelt myelom som tidigare erhållit minst tre olika behandlingar innefattande både proteasomhämmare och immunomodulerande läkemedel. Godkännandet baserades på två öppna studier innefattande 106 respektive 42 patienter. Ansökan om godkännande till EMA skickades in i september 2015. Daratumumab har tidigare erhållit orphan drug-status och ansökan behandlas enligt accelererad process. I början av april 2016 fick daratumumab pos op av EMA och ett beslut om godkännande väntas före sommaren 2016. Då nya data kan tillkomma under tiden fram till dess kan indikationen hos EMA komma att skilja sig något från den som godkänns av FDA.

Kliniskt behov och patientpopulation

Myelom är en hematologisk malign sjukdom som uppkommer i det lymfatiska B-cellssystemet, där myelomcellen utgörs av en malignt omvandlad plasmacell som infiltrerar benmärgen [2]. I Sverige rapporteras ca 600 nya fall av myelom varje år; de flesta är äldre personer (över 65 år). Monoklonalt immunoglobulin (M-komponent) kan i de allra flesta fall påvisas i blod och urin. Smärtor från skelettet är vanliga symptom beroende på att myelomcellerna producerar

cytokiner som stimulerar en urkalkning av skelettet, med såväl generell osteopeni som fokala osteolytiska destruktionser som följd.

Hur många patienter som kan bli aktuella för behandling med daratumumab är i dagsläget svårt att bedöma, särskilt mot bakgrund av att flera nya läkemedel mot myelom väntas bli godkända inom kort. En grov uppskattning är att det kan handla om ett 50-tal patienter per år i Sverige initialt.

Förskrivarkategori

Hematologer och onkologer.

Rekommenderad behandling idag

Tidig sjukdom med förekomst endast av M-komponent i serum eller urin utan andra kliniska fynd behandlas ej. Behandlingen av symptomatisk sjukdom är i allmänhet inte botande utan syftar till att minska symptomen. Yngre patienter i gott allmäntillstånd kan bli föremål för högdoskemoterapi följt av autolog stamcellstransplantation. Vid denna behandling skördas först blodstamceller från patienten varefter högdoskemoterapi (oftast melfalan) ges följt av reinfusion av stamcellerna. Behandlingen är inte botande. I enstaka fall och inom ramen för kliniska studier prövas allogena stamcellstransplantation som har potential att vara botande. Vid denna behandling ges stamceller från annan person vilket kan utlösa immunologiska reaktioner med mycket stor risk för svåra biverkningar och behov av efterföljande immunosuppressiv behandling. Vid snabbt återfall efter transplantation saknas riktlinjer för behandling. Äldre patienter och patienter med betydande samsjuklighet behandlas med cytostatika (t.ex. melfalan), proteasomhämmare (t.ex. bortezomib) eller immunmodulerare (t.ex. talidomid eller lenalidomid) ofta i kombination med prednisolon.

Klinisk effekt

I en fas I/II doseskaleringsstudie (GEN501) studerades patienter med återfall i multipelt myelom eller refraktär sjukdom. Patienterna hade i median fått fyra tidigare behandlingar och 76 procent hade genomgått autolog stamcellstransplantation [3]. Ingen maximalt tolerabel dos uppnåddes med veckodoser mellan 0,005 – 24 mg/kg under nio veckor. I en expansionskohort studerades två doser, 30 patienter fick 8 mg/kg och 42 patienter fick 16 mg/kg enligt olika scheman. Tio procent av patienterna med den lägre dosen fick ett objektivt svar medan svarsfrekvensen var 36 procent med den högre dosen [3].

I en annan öppen studie (Sirius) inkluderades patienter som tidigare erhållit minst tre olika behandlingar [4]. Studien startade som en jämförelse mellan doser på 8 och 16 mg/kg och fortsatte sedan med att inkludera patienter i gruppen med den högre dosen. Totalt studerades 106 patienter med dosen 16 mg/kg. Resultat presenterades vid ASCO-mötet 2015. Objektiv svarsfrekvens var 29,2 procent med tre kompletta och 28 partiella remissioner. Mediantid till progression var 3,7 månader. Värt att notera är att i denna studie hade 95 procent av patienterna fått kombinationsbehandling med proteasomhämmare och immunmodulerande behandling och 48 procent hade även fått behandling med den nyligen registrerade proteasomhämmaren karfilzomib [4]. Med tanke på att patienterna var mycket hårt förbehandlade (fem olika regimer i median) är resultaten uppmuntrande.

Kliniska observanda

Biverkningarna av daratumumab förefaller beskedliga men det måste betonas att underlaget för bedömning är mycket begränsat. En stor del av patienterna drabbas av infusionsrelaterade reaktioner, huvudsakligen vid den första infusionen [3]. För att undvika dessa har man gett

daratumumabinfusionen långsamt, första infusionstillfället tog cirka sju timmar i snitt och efterföljande infusioner cirka tre timmar.

Vanligt förekommande biverkningar i GEN501-studien var trötthet, rinit/nasofaryngit, feber, diarré och hosta, men oftast var reaktionerna lindriga. Grad 3 eller 4 biverkningar (bland annat pneumoni, trombocytopeni och neutropeni) noterades hos 26 procent av patienterna som gavs 16 mg/kg [3].

Bland biverkningarna i Sirius-studien noterades fatigue hos 40 procent av patienterna. Andra biverkningar som rapporterades hos över 20 procent av patienterna var anemi, illamående, trombocytopeni, ryggsmärta, neutropeni och hosta. Biverkningar av grad 3 eller 4 rapporterades hos 24 patienter (23 procent) [4].

Eftersom CD38 uttrycks i låg nivå på röda blodkroppar finns en potentiell risk att testning inför blodtransfusion kan ge falskt resultat. Blodcentralen bör därför informeras om att patienten står på daratumumab. Riktlinjer för hur problemet kan hanteras är inlämnat till EMA.

Andra avslutade och pågående studier med aktuell substans

Vid ASH 2014 presenterades de första resultaten av en multicenter fas I/II studie i vilken daratumumab kombinerats med lenalidomid och dexametason. De första 20 patienterna fick alla en reduktion av M-komponenten. Tre patienter fick komplett remission. I en fas III studie undersöks tillägg av daratumumab till lenalidomid och dexametason på patienter med återfall av multipelt myelom eller refraktär sjukdom (GEN503, NCT02076009). I en annan fas III studie jämförs samma kombinationer på tidigare obehandlade patienter (NCT02252172). I ytterligare en fas III studie undersöks tillägg av daratumumab till bortezomib och dexametason på patienter med återfall av multipelt myelom eller refraktär sjukdom (NCT02136134).

Andra substanser i pipeline för samma indikation

En annan monoklonal antikropp, elotuzumab (Empliciti), har godkänts av FDA i november 2015 och fått positiv opinion av EMA i januari 2016. Denna antikropp riktar sig mot SLAMF7, som är ett glykoprotein som uttrycks i stor utsträckning på ytan av myelomceller. Med idag tillgänglig information får daratumumab och elotuzumab betraktas som likvärdiga. I november 2015 godkändes karfilzomib (Kyprolis) för behandling av patienter som fått minst en tidigare behandling. Inom kort väntas även ixazomib (Ninlaro), en peroral proteasomhämmare, godkännas av EMA.

Kostnad

Priset i USA för en person som väger 80 kg beräknas bli 23400 USD per månad under de först två månaderna, sedan 11700 per månad under fyra månader och därefter 5850 USD per månad [5].

Kostnadsmässiga och andra konsekvenser för vården

Behandlingen innebär ytterligare en behandlingslinje vid multipelt myelom och den ges som en intravenös infusion. Den långa infusionstiden särskilt vid första infusionstillfället kan eventuellt innebära ett praktiskt problem för vårdorganisationen.

Uppföljningsmöjligheter

Från den 1 november 2015 finns möjlighet att registrera i den nya versionen av Nationella läkemedelsregistret för tumörsjukdomar. För uppföljning av myelom finns även ett nationellt myelomregister.

Andra marknader

Daratumumab är sedan november 2015 godkänt av FDA.

Troliga framtida försäljningsargument

Ny behandlingsprincip som fungerar på tidigare hårt förbehandlade patienter.

Författare

Curt Peterson

Professor em och överläkare

Klinisk Farmakologi, Universitetssjukhuset Linköping

Henrik Lövborg

Apotekare och Docent

Klinisk Farmakologi, Universitetssjukhuset Linköping

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden

MH har deltagit i advisory board möte med Amgen, Janssen och Takeda.

Referenser

1. Jelinek T, Hajek R, Monoclonal antibodies – A new era in the treatment of multiple myeloma. Blood Review 2015, <http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2015.08.004>
2. www.internetmedicin.se/page.aspx?id=691
3. Lokhorst H et al, Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma. N Engl J Med 373; 1207-1219, 2015
4. Lonial S et al, Phase II study of daratumumab monotherapy in patients with at least 3 lines of prior therapy or double refractory multiple myeloma. J Clin Oncol 2015;33 (suppl; abstract LBA8512)
5. <http://www.myelomabeacon.com/news/2015/11/17/darzalex-daratumumab-fda-approval-multiple-myeloma/>