

Melflufen (Pepaxto) vid myelom

Tidig bedömningsrapport 2021-12-03

Läkemedlet	
Substans (läkemedel)	Melflufen (melfalan flufenamid), CK 1535, J-1
Nyhetsbeskrivning	Melflufen är det första konjugatet av den alkyliserande cytostatiska substansen melfalan och en antiangiogen peptid.
Klassificering	ATC-kod: L01A
Företag	Oncopeptides AB
Indikation, förväntad	Behandling av vuxna patienter med multipelt myelom som är refraktära mot minst en proteasomhämmare, en immunmodulerande substans och en anti CD-38 antikropp. Melflufen ges i kombination med dexametason.
Verkningsmekanism	Melflufen är en molekyl med hög lipofilitet, som fungerar som en pro-drug till melfalan. Enzymet aminopeptidas N, som förekommer i hög koncentration i många tumörceller, frigör melfalan, ett alkyliserande cytostatikum som i sin tur inducerar apoptos av hematopoietiska och solida tumörceller. Melflufen är cirka 50 gånger mera potent än melfalan på att döda myelomceller <i>in vitro</i> .
Dosering, förväntad	40 mg dag ett i varje 28-dagarscykel fram till sjukdomsprogression eller tills oacceptabel toxicitet. Melfalan ges i kombination med dexametason 40 mg p.o. eller i.v. på dag 1, 8, 15 och 22 i varje cykel. För patienter 75 år eller äldre, minskas dexametasondoserna till 20 mg.
Administreringsätt	Intravenös infusion
Regulatorisk information	Tidpunkt för ansökan EMA: 2021-04 Tidpunkt för förväntat godkännande: Årsskiftet 2021–2022 PRIME: <input type="checkbox"/> Särsläkemedelsstatus EU: <input checked="" type="checkbox"/> Accelerated assessment: <input type="checkbox"/> Godkänt på andra marknader: Nej <input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> USA [1]
Berörd vårdverksamhet	Hematologer inom högspecialiserad slutenvård.
Försäljningsätt	Recept <input type="checkbox"/> Rekvisition <input checked="" type="checkbox"/> Smittskydd recept <input type="checkbox"/>
Resurspåverkan	
Läkemedelskostnad	Läkemedelskostnaden för Pepaxto i USA är cirka 9 928 \$ för 20 mg [2] eller cirka 85 600 SEK enligt växelkurs september 2021. Med detta pris och 13 cykler per år blir årskostnaden för en patient cirka 2,2 miljoner kronor.
Behov av specifik diagnostika	Ja <input type="checkbox"/> Nej <input checked="" type="checkbox"/>
Annan påverkan	Administrering bedöms kunna ske inom befintlig verksamhet.
Sjukdomen	
Förekomst	Myelom (eller multipelt myelom) är efter lymfom den vanligaste hematologiska tumörsjukdomen med en incidens på cirka 6/100 000 invånare eller 600 nydiagnostiserade fall i Sverige per år [3]. Cirka 50 – 100 av dessa patienter med myelom är trippelresistent och svarar inte



	<p>på behandling med proteasomhämmare, immunmodulerare eller anti-CD38-antikropp och skulle kunna bli aktuella för melflufen i Sverige [4].</p>
<p>Sjukdomens svårighetsgrad</p>	<p>Myelom är en malign tumörsjukdom i benmärgen orsakad av klonal proliferation av plasmaceller. Enligt det nationella vårdprogrammet är sjukdomen inte möjlig att bota, däremot kan sjukdomsaktiviteten dämpas på olika sätt. Behandlingen, och därmed överlevnaden, har kraftigt förbättrats med åren: år 2016 levde cirka 3 680 patienter med diagnostiserad myelomsjukdom i Sverige.</p> <p>Myelom ligger bakom 15–20 procent av dödsfallen inom hematologisk cancer och utgör cirka två procent av alla dödsfall på grund av cancer [3]. Det finns angett att patienter med trippelrefraktär myelom har en total överlevnad (OS) på endast 9,2 månader [5].</p>
<p>Nuvarande behandling</p>	<p>Behandlas barn <input type="checkbox"/> och/eller vuxna <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Behandlingsriktlinjer: Valet av primärbehandling vid myelom baseras huvudsakligen på ålder och till mindre del på komorbiditet. Behandlingen av patienter upp till 65–70 års ålder, där det inte föreligger väsentlig komorbiditet, är inriktad på induktionsbehandling följt av högdosbehandling med autolog stamcellstransplantation. Behandlingen av äldre patienter omfattar inte högdosbehandling och SCT.</p> <p>Ett stort antal behandlingskombinationer av proteasomhämmare, immunmodulerare och anti-CD38- antikroppar listas i det nationella vårdprogrammet [3].</p> <p>Myelom Nationellt vårdprogram 2021-04-27 Version: 3.0. 2021 https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/myelom/varldprogram/nationellt-varldprogram-myelom.pdf</p>

Vetenskaplig dokumentation			
	HORIZON (OP-106) , NCT02963493 [6, 7]	O-12-M1 : NCT01897714 [8, 9]	OCEAN (OP-103) NCT03151811) [10-12]
Typ av studie	Fas II öppen multicenter	Fas I/II öppen multicenter	Fas III, öppen randomiserad
Status	Avslutad	Avslutad	Pågående
Antal patienter	157, varav 89 män [1]	23 i fas I, 58 i fas II	495
Patientpopulation Inklusion, urval	Multipelt myelom med återfall (relaps) eller resistens (RRMM) mot ≥ 2 tidigare linjers behandling, inklusive IMiD och en PI, refraktär mot pomalidomid och/eller anti-CD38 mAb Förväntad överlevnad ≥ 6 månader ECOG 0–2	RRMM ≥ 2 tidigare behandlingslinjer Tidigare lenalidomid och bortezomib Refraktär mot sista behandlingslinjen (återfall ≤ 60 dagar efter avslutad behandling) Förväntad överlevnad ≥ 6 månader ECOG 0–2	RRMM 2–4 tidigare behandlingslinjer, inkluderande lenalidomid och en PI Adekvat hematologisk funktion Adekvat organfunktion Förväntad överlevnad ≥ 6 månader ECOG 0–2
Exklusion, urval	Medicinska tillstånd som skulle medföra risk för patienten Känd HIV- eller hepatit B- eller C-virusinfektion Annan malignitet	Medicinska tillstånd som skulle medföra risk för patienten Känd HIV- eller hepatit B- eller C-virusinfektion Annan malignitet	Medicinska tillstånd som skulle medföra risk för patienten Primärt refraktär sjukdom, Intolerans mot IMiD Resistens mot pomalidomid Känd HIV- eller hepatit B- eller C-virusinfektion Annan malignitet
Interventions-behandling	Melflufen 40 mg i.v. dag 1/28 dagars cykel + dexametason 40 mg första veckodagen varje vecka. Patienter i åldern ≥ 75 år ges lägre dos dexametason (20 mg).	Fas II: Melflufen 40 mg i.v. dag 1 /28 dagars cykel + dexametason 40 mg, första veckodagen varje vecka Melflufen 40 mg dag 1 /28 dagars cykel	Melflufen 40 mg i.v. dag 1/28 dagars cykel + dexametason 40 mg första veckodagen varje vecka
Jämförelsearm	saknas	saknas	Pomalidomid 4 mg p.o. Dag 1 - 21 och dexametason 40 mg/vecka första dagen varje 28-dagars cykel
Resultat Primär utfallsvariabel	Responskvot (ORR) <u>Hela populationen (n=157)</u> ORR 29 % (95 % KI: 22–37) Komplett respons (CR) 1 % Mycket bra partiell respons (VGPR) 11% Partiell respons (PR) 18 % <u>Trippel-refraktära (n=119)</u>	Melflufen + dexametason (n=45) ORR 31% (95 % KI: 18,2 – 46,6) CR 0 % PR 20 % VGPR 11 % Melflufen (n=13) ORR 8 % (95 %KI: 0,2 – 36,0)	Enligt ett pressmeddelande från oncopeptides maj 2021 [13] så visade den oberoende granskningen av OCEAN att melflufen inte är sämre än pomalidomid (non inferiority) avseende PFS: Hazardkvot (HR) 0,817 (95% KI: 0,659–1,012)

	<p>ORR 26 % (95 % KI: 18–35) CR 0 % VGPR 11 % PR 15 %</p>	<p>PR 8 %</p>	
<p>Sekundär utfallsvariabel (urval)</p>	<p>Progressfri överlevnad (PFS), median <u>Hela populationen</u> 4,2 månader (95 % KI: 3,4 - 4,9) <u>Trippel-refraktära</u> 3,9 månader (95 % KI: 3,0 – 4,6)</p> <p>Total överlevnad (OS), median <u>Hela populationen</u> 11,6 månader (95 % KI: 9,3 – 15,4) <u>Trippel refraktära</u> 11,2 månader (95 % KI: 7,7 – 13,2)</p>	<p>PFS median <u>Melflufen + dexametason</u> 5,7 månader (95 % KI: 3,7 –9,2) <u>Melflufen</u> 4,4 månader (95 % KI: 2,8 – 7,6)</p> <p>OS-median <u>Melflufen + dexametason</u> 20,7 månader (95 % KI: 11,8 – NR) <u>Melflufen</u> 15,5 månader (95 % KI:4,9 – NR)</p>	<p>Därefter (28 juli) har FDA publicerat interimdata för total överlevnad (OS) och stoppat rekrytering av patienter till pågående studier med melflufen [10, 14].</p> <p>OS - median Melflufen 19,7 månader (95% KI: 15,1 – 25,6) Pomalidomid 25,0 månader (95% KI: 18,1 – 31,9)</p>
<p>Säkerhet</p>	<p>Allvarliga biverkningar (SAE) 49% pneumoni 9 %, febril neutropeni 5 %</p> <p>Biverkning ≥ grad 3 Neutropeni 79 % (47 % grad 4) Trombocytopeni 76 % (51 % grad 4) Anemi 42 % (< 1 % grad 4)</p> <p>Studieavbrott pga biverkningar 22 %</p> <p>Dödsfall pga biverkningar 6 %</p>	<p>Biverkningar redovisas för de patienter som erhöll melflufen + dexametason:</p> <p>SAE 38 % av patienterna pneumoni 11 % febril neutropeni 4 %</p> <p>Biverkning ≥ grad 3 91% av patienterna Trombocytopeni 62 % (42 % grad 4) Neutropeni 59 % (24 % grad 4 och 2 % grad 5)</p> <p>Studieavbrott pga biverkningar: 38 %</p> <p>Dödsfall Fyra inom 30 dagar efter den sista dosen av melflufen, varav två efter en dos (neutropen sepsis och Escherichia coli-sepsis)</p>	<p>Biverkningsdata är inte tillgängliga i sin helhet, men enligt pressmeddelandet förelåg ingen skillnad avseende studieavbrott pga biverkningar och biverkningsmönstret av melflufen liknade tidigare studier [13]</p>

IMiD: Immunmodulerande läkemedel, NR: not reached (icke uppnådd), PI: proteasominhibitor, PFS: progression free survival, ORR: overall response rate, OS: overall survival, SAE: serious adverse even



<p>Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen</p>	<p>I fas I-delen av O-12-M1 analyserades melflufen med följande dosering: 15 mg, 25 mg, 40 mg, 55 mg och 70 mg i.v. [9].</p> <p>Fyndet att melflufen hade en sämre medianöverlevnad än pomalidomid i OCEAN-studien är mycket anmärkningsvärt och kan försvåra godkännandet av EMA.</p>
<p>Pipeline</p>	
<p>Andra läkemedel med indikationen</p>	<p>Databasen Citeline 2020-12-10 listar ett stort antal preparat som kan bli aktuella för behandling av multipelt myelom.</p> <p>Flera läkemedel med nya verkningsmekanismer har blivit godkända eller är under utveckling mot RRMM. Bland dessa selinexor, en selektiv nuklear exporthämmare, immunoterapier (tex. CAR-T idekabtagen-vikleucel) som riktas mot B-cellsmaturationantigen (BCMA) [15-17].</p> <p>Ett flertal alkyliserande substanser används vid behandling av multipelt myelom, men melflufen är det enda preparatet med denna verkningsmekanism som verkar befinna sig i pipeline på denna indikation [18].</p>
<p>Andra indikationer för läkemedlet</p>	<p>Det pågår en fas I/II studie på patienter med AL amyloidos [19]. Dessutom planeras studier på relapserande akut myeloisk leukemi (AML) och relapserande diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) [20].</p>
<p>Övrigt</p>	
<p>Utöver de ovan listade studierna har melflufen studerats i kombination med daratumumab eller bortezomib vid RRMM i ANCHOR (OP-104) en fas I/II-studie: NCT03481556 [21]. Vid data cut-off oktober 2019 hade 33 patienter behandlats med kombinationen melflufen, dexametason och daratumumab och i denna behandlingsarm var medianen för PFS 14,3 månader [22].</p> <p>I den pågående fas III-studien LIGHTHOUSE jämförs melflufen + daratumumab med daratumumab hos 170 patienter med RRMM som är dubbelt refraktära eller intoleranta mot en IMiD och en PI eller ≥ 3 tidigare behandlingslinjer inklusive en IMiD och en PI [17].</p>	
<p>Författare</p>	
<p>Alan Fotoohi, PhD, överläkare Klinisk farmakologi / Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm</p> <p>Carl-Olav Stiller, Docent, överläkare Klinisk farmakologi / Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm</p> <p>Författarna har lämnat in jävsdeklaration</p>	
<p>Referenser</p>	
<ol style="list-style-type: none"> 1. FDA. <i>PEPAXTO – Label</i>. Drugs@FDA. 2021-02-26 [cited 2021-07-30]; Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/214383s000lbl.pdf. 2. Drugs.com. <i>Pepaxto Prices</i>. 2021 [cited 2021-07-31]; Available from: https://www.drugs.com/price-guide/pepaxto. 3. Regionala cancercentrum. <i>Myelom Nationellt vårdprogram 2021-04-27 Version: 3.0</i>. 2021 [cited 2021-07-30]; Available from: 	



[https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/myelom/wardprogram/nationellt-wardprogram-myelom.pdf](https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/myelom/vardprogram/nationellt-wardprogram-myelom.pdf).

4. Personlig kommunikation, *Honar Cherif, hematolog på Akademiska sjukhuset i Uppsala, 2021-03-24.*
5. Mateos, M.V.O., A. Larocca, A. et al., . *Clinical activity of melflufen in patients with triple-class refractory multiple myeloma and poor-risk features in an updated analysis of HORIZON (OP-106), a phase 2 study in patients with relapsed/refractory multiple myeloma refractory to pomalidomide and/or daratumumab.* Blood (2019) 134 (Supplement_1): 1883. 61st American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition (Poster: Abstract 1883).; <https://doi.org/10.1182/blood-2019-124825> 2019 [cited 2021-09-07]; Available from: https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/1883/427552/Clinical-Activity-of-Melflufen-in-Patients-with.
6. Richardson, P.G., et al., *Melflufen and Dexamethasone in Heavily Pretreated Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.* J Clin Oncol, 2021. **39**(7): p. 757-767.
7. ClinicalTrials.gov. *NCT02963493 A Study of Melphalan Flufenamide (Melflufen) in Combination With Dexamethasone in Relapsed Refractory Multiple Myeloma Patients (HORIZON).* 2021 [cited 2021-07-30]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02963493>.
8. Clinicaltrials.gov. *NCT01897714 Safety and Efficacy of Melflufen and Dexamethasone in Relapsed and/or Relapsed-Refractory Multiple Myeloma Patients.* senast uppdaterad 2020-10-23 [cited 2021-07-31]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01897714?term=NCT01897714&draw=2&rank=1>.
9. Richardson, P.G., et al., *Melflufen plus dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma (O-12-M1): a multicentre, international, open-label, phase 1-2 study.* Lancet Haematol, 2020. **7**(5): p. e395-e407.
10. FDA. *FDA alerts patients and health care professionals about clinical trial results showing an increased risk of death associated with Pepaxto (melphalan flufenamide)/Statistical Analysis and Findings from the OCEAN clinical trial.* FDA/Drugs/Drug Safety and Availability. 2021-07-28 [cited 2021-07-31]; Available from: <https://www.fda.gov/media/151080/download>.
11. Schjesvold, F., et al., *OCEAN: a randomized Phase III study of melflufen + dexamethasone to treat relapsed refractory multiple myeloma.* Future Oncol, 2020. **16**(11): p. 631-641.
12. ClinicalTrials.gov. *NCT03151811 A Study of Melphalan Flufenamide (Melflufen)-Dex or Pomalidomide-dex for RRMM Patients Refractory to Lenalidomide (OCEAN).* 2020 [cited 2021-08-01]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03151811?term=NCT03151811&draw=2&rank=1>.
13. Oncopeptides. *Phase 3 OCEAN study demonstrates that melflufen is at least as efficacious as pomalidomide, the most used medicine in relapsed refractory multiple myeloma.* Press release 2021-05-25 [cited 2021-08-01]; Available from: <https://www.oncopeptides.com/en/media/press-releases/phase-3-ocean-study-demonstrates-that-melflufen-is-at-least-as-efficacious-as-pomalidomide-the-most-used-medicine-in-relapsed-refractory-multiple-myeloma>.
14. FDA. *FDA alerts patients and health care professionals about clinical trial results showing an increased risk of death associated with Pepaxto (melphalan flufenamide).* FDA/Drugs/Drug Safety and Availability. 2021-07-28 [cited 2021-08-01]; Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-alerts-patients-and-health-care-professionals-about-clinical-trial-results-showing-increased>.



15. Chim, C.S., et al., *Management of relapsed and refractory multiple myeloma: novel agents, antibodies, immunotherapies and beyond*. *Leukemia*, 2018. **32**(2): p. 252-262.
16. Lonial, S., et al., *Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study*. *Lancet Oncol*, 2020. **21**(2): p. 207-221.
17. Oriol, A., et al., *Melflufen for relapsed and refractory multiple myeloma*. *Expert Opin Investig Drugs*, 2020. **29**(10): p. 1069-1078.
18. Schjesvold, F. and A. Oriol, *Current and Novel Alkylators in Multiple Myeloma*. *Cancers (Basel)*, 2021. **13**(10).
19. ClinicalTrials.gov. *NCT04115956 A Clinical Study of Melphalan Flufenamide (Melflufen) and Dexamethasone for Patients With Immunoglobulin Light Chain (AL) Amyloidosis*. Senast uppdaterad 2021-07-12 [cited 2021-08-01]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04115956?cond=melflufen&draw=2&rank=3>.
20. Oncopeptides. *Oncopeptides presents new clinical and preclinical melflufen data at the upcoming European Hematology Association meeting*. Press release 2021-05-12 [cited 2021-08-01]; Available from: <https://www.oncopeptides.com/en/media/press-releases/oncopeptides-presents-new-clinical-and-preclinical-melflufen-data-at-the-upcoming-european-hematology-association-meeting>.
21. ClinicalTrials.gov. *NCT03481556 Study of Melphalan Flufenamide (Melflufen) + Dex With Bortezomib or Daratumumab in Patients With RRMM (ANCHOR)*. Senast uppdaterad 2021-07-12 [cited 2021-07-31]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03481556?term=NCT03481556&draw=2&rank=1>.
22. Ocio, e.a. *ANCHOR (OP-104): Updated Efficacy and Safety from a Phase 1/2 Study of Melflufen and Dexamethasone Plus Bortezomib or Daratumumab in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Refractory to an IMiD or a Proteasome Inhibitor (PI)*. *Blood* (2019) 134 (Supplement_1): 3124. <https://doi.org/10.1182/blood-2019-124815> 2019 [cited 2021-07-30]; Available from: https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/3124/423828/ANCHOR-OP-104-Updated-Efficacy-and-Safety-from-a.

Om rapporten

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 regionernas förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i denna rapport är preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av de 4 regionerna (VGR, RÖ, RS, Region Stockholm) på uppdrag av Sveriges kommuner och regioner (SKR). Bedömningsrapporten är främst avsedd för läkemedelsstrategiskt arbete i SKR och regionerna men även TLV har tillgång till rapporterna. I de fall rapporten berör ett cancerläkemedel förmedlas den också vidare till NAC och RCC:s vårdprogramsgrupp.

Rapporten skickas efter färdigställande till berört läkemedelsföretag för kännedom. Kontaktperson är koordinator Johanna Glad (johanna.glad@skane.se), Region Skåne.