



Teklistamab vid relapserat eller refraktärt multipelt myelom

Tidig bedömningsrapport 2022-06-10

Läkemedlet	
Substans (läkemedel)	Teklistamab
Nyhetsbeskrivning	Ny substans. Bispecifika antikroppar finns godkända på ett fåtal onkologiska indikationer men teklistamab är den första bispecifika antikroppen vid myelom.
Klassificering	ATC-kod: L01 Biologiskt läkemedel <input checked="" type="checkbox"/>
Företag	Janssen Research & Development
Indikation, förväntad	Behandling av vuxna patienter med återfall eller refraktärt multipelt myelom efter ≥ 3 tidigare behandlingslinjer som inkluderat proteasomhämmare (PI), immunmodulerare (IMiD) och anti-CD38-antikropp.
Verkningsmekanism	Bispecifik humaniserad IgG4-antikropp som binder till anti-B-cells mognadsantigen (B-cell maturation antigen, BCMA) på myelomceller, och till CD3 på T-celler. Detta leder till T-cellsaktivering med avdödning av myelomceller som följd [1].
Dosering, förväntad	Ges en gång per vecka i doseringen 1,5 mg/kg. Första veckan upptrappning med lägre doser. Monoterapi. Behandling pågår till sjukdomsprogress. I pågående fas 1/2 studie var 58,5 procent av de som svarat progressionsfria efter 9 månader.
Administreringsätt	Subkutan administrering. Tills vidare inläggande vård i samband med dos 1 och 2 (upptitrering) samt första fulldos. Dessa doser ges med 2-4 dagars mellanrum. Därefter får patienten komma till mottagningen en gång per vecka för att få sin subkutana injektion.
Regulatorisk information	Tidpunkt för ansökan EMA: 2022-01 Tidpunkt för förväntat godkännande: 2022 Q4 PRIME: <input checked="" type="checkbox"/> Särsläkemedelsstatus EU: <input checked="" type="checkbox"/> Accelerated assessment: <input checked="" type="checkbox"/> Godkänt på andra marknader: Nej <input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Var?
Berörd vårdverksamhet	Hematologer i specialistvård.
Försäljningssätt	Recept <input type="checkbox"/> Rekvisition <input checked="" type="checkbox"/> Smittskydd recept <input type="checkbox"/>
Resurspåverkan	
Läkemedelskostnad	Prisuppgift saknas. Ingen bispecifik antikropp är sedan tidigare godkänd med indikation myelom. Pris för de två bispecifika antikroppar som idag är godkända vid malignitet ges här: Blinatumomab (Blincyto). Enligt rekommendation från NT-rådet kan Blincyto användas vid ALL som bryggbehandling inför allogen stamcellstransplantation [2]. Behandling ges i cykler om 4 veckor kontinuerlig infusion och därefter 2 veckor utan behandling. Kostnad vuxen cykel 1: 462 034 SEK, övriga cykler: 543 570 SEK [3].



	Amivantamab (Rybrevant). Administreras intravenöst. Indikation icke-småcellig lungcancer med aktiverande mutation i EGFR exon 20, efter svikt på platinumbaserad kemoterapi [4]. Bedömning av NT-rådet ej färdig. Prissatt i USA. Vid en växelkurs på 1 USD = 9,45 SEK blir årskostnaden 2 261 603 SEK för en patient som väger < 80 kg [5].
Behov av specifik diagnostika	Ja <input type="checkbox"/> Nej <input checked="" type="checkbox"/>
Annan påverkan	Patienterna kommer att behöva en slutenvårdsplats under upptrappning och första ordinarie dos, vilket torde röra sig om maximalt 1,5 vecka. Därefter behöver injektion kunna ges i öppenvård en gång per vecka. I övrigt ingen påverkan på vården.

Sjukdomen

Förekomst	<p>I Sverige är incidensen av myelom ungefär 6/100 000 invånare, vilket ger ca 600 nya fall per år. Myelom är efter lymfom den vanligaste hematologiska tumörsjukdomen i Sverige [6]. Hur många patienter som är trippelresistenta och inte svarar på behandling med proteasomhämmare, immunmodulerare eller anti-CD38-antikropp, och därmed skulle kunna vara aktuella för behandling med teklistamab, är inte helt klarlagt. I en tidigare bedömningsrapport nämns siffran 50-100 patienter i Sverige [7]. Baserat på en retrospektiv studie från 2016 där förloppet för myelompatienter i flera europeiska länder, dock ej Sverige, följdes [8], har andra hävdade att det skulle röra sig om ca 200 patienter.</p> <p>Det pågår studier där teklistamab ges tidigare i sjukdomsförloppet, vilket skulle innebära en större potentiell patientpopulation, men detta gäller inte för den ansökan som nu är aktuell [9, 10].</p>
Sjukdomens svårighetsgrad	<p>Myelom är en malign sjukdom i benmärgen som orsakas av klonal expansion av plasmaceller. Skelettsmärter på grund av osteopeni och lytiska destruktionser, anemi på grund av benmärgsinfiltration, bakteriella infektioner på grund av hämning av normal immunoglobulinsyntes samt njursvikt till följd av överproduktion av lätta immunoglobulinkedjor är exempel på sjukdomsmanifestationer [6].</p> <p>Myelom kan i nuläget inte botas. Patienter kan dock leva i många år med sin sjukdom och sjukdomsaktiviteten kan dämpas genom perioder med olika typer av behandling. Under de senaste 15 åren har ett flertal nya läkemedel tillkommit i behandlingsarsenalen. Detta har lett till att den förväntade livslängden efter myelomdiagnos förlängts. År 2016 levde ca 3 680 personer med diagnosticerad myelomsjukdom i Sverige. Jämfört med 2008 är det en ökning av prevalensen på 37 procent. Prevalensen kan förväntas öka ytterligare de närmsta åren på grund av tillkomst av nya läkemedel [6].</p> <p>Med tiden utvecklar tumörsjukdomen resistens mot behandlingarna. Ju fler terapier som prövats, desto kortvarigare blir effekten av nästa behandling. Enligt en retrospektiv studie var medianöverlevnaden 9,2 månader för patienter vars sjukdom var resistent mot tre eller fyra terapier, varav minst en vardera av proteasomhämmare, immunmodulerare och anti-CD38-preparat [11].</p>



Nuvarande behandling	<p>Behandlas barn <input type="checkbox"/> och/eller vuxna <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Val av primärbehandling baseras i huvudsak på ålder. Behandling av patienter upp till ca 70 års ålder utan väsentlig komorbiditet är inriktad på induktionsbehandling följt av högdosbehandling och efterföljande autolog benmärgstransplantation. Behandling av äldre patienter omfattar inte högdosbehandling och benmärgstransplantation. Efter stamcellstransplantation ges konsoliderings- eller underhållsbehandling. När sjukdomen återkommer ges ånyo behandling.</p> <p>En lång rad immunmodulerare, anti-CD38-antikroppar och proteasomhämmare och även substanser ur andra läkemedelsgrupper finns att tillgå. Behandling beskrivs i nationella vårdprogrammet [6].</p> <p>Myelom Nationellt vårdprogram 2021-04-27 Version: 3.0 https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/myelom/varprogram/nationellt-varprogram-myelom.pdf</p>										
Vetenskaplig dokumentation											
	<p>MajesTEC-1 (NCT03145181; NCT04557098) [12] [13] Data hämtade från presentation på American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting, December 2021.</p>										
Typ av studie	Fas 1/2. Okontrollerad öppen multicenterstudie										
Status	Pågående										
Antal patienter	<p>Antal inkluderade: 165. Antal med effektdata vid interimsanalys: 150 (≥1 dos senast 18 Mars 2021)</p> <p>40 patienter från fas 1, 125 patienter från fas 2. Redovisas sammanslaget här.</p> <p>Av inkluderade: 58% män, medianålder (variationsvidd) 64.0 (33-84) år</p>										
Patientpopulation Inklusion, urval	<p>Multipelt myelom med återfall, resistens eller intolerans mot etablerade terapier.</p> <p>Tidigare behandlad med PI, IMiD och anti-CD38</p> <p>ECOG 0-1</p> <p>Hb ≥ 80 g/L, TPK ≥ 75 × 10⁹/L, neutrofiler ≥ 1 × 10⁹/L</p>										
Exklusion, urval	Tidigare behandling med BCMA										
Interventions-behandling	<p>Teklistamab 1,5 mg/kg sc en gång per vecka.</p> <p>Behandling pågår till sjukdomsprogress, oacceptabla biverkningar, eller studiens slut (= 2 år efter sista patientens första dos)</p>										
Jämförelsearm /-ar	Saknar kontrollarm										
Resultat Primär utfallsvariabel	<p><u>Behandlingsvar enligt IMWG-kriterier, interimsresultat efter i median 7,8 månader.</u></p> <table style="margin-left: 20px;"> <tr> <td>ORR</td> <td>62,0%</td> </tr> <tr> <td>sCR</td> <td>21,3%</td> </tr> <tr> <td>CR</td> <td>7,3%</td> </tr> <tr> <td>VGPR</td> <td>29,3%</td> </tr> <tr> <td>PR</td> <td>4,0%</td> </tr> </table> <p>Alla var ≥ trippelresistenta vid inklusion.</p>	ORR	62,0%	sCR	21,3%	CR	7,3%	VGPR	29,3%	PR	4,0%
ORR	62,0%										
sCR	21,3%										
CR	7,3%										
VGPR	29,3%										
PR	4,0%										
Sekundär utfallsvariabel (urval)	<p><u>Interimsresultat, uppföljningstid median 7,8 månader</u></p> <p>Mediantid till första respons: 1,2 månader.</p> <p>Progressionsfri överlevnad (PFS): 6 månader: 64,4% 9 månader: 58,5%</p> <p>MRD-negativa: 24.7% med 10⁻⁵ som tröskel 16,7% med 10⁻⁶ som tröskel</p> <p>Medianöverlevnad: har inte kunnat beräknas</p>										



Säkerhet	Allvarliga oönskade händelser (SAE): 88 (53%), varav 33 (20%) bedömdes relaterade till teklistamab.		
	Dödsfall: 9 (COVID-19: n=7, pneumoni: n=1, hemoperitoneum: n=1)		
	Avbrott på grund av biverkning: 1		
	Hypogammaglobulinemi: 72,1%. Behandling med IVIG: 24,8%		
	Opportunistiska infektioner: 5,5%		
	Cytokinfrisättningssyndrom (CRS): 71,5%, varav 97% skedde under upptrappning eller första behandlingscykeln		
	CRS grad 1	49,7%	
	CRS grad 2	21,2%	
	CRS grad 3	0,6%	
		Övriga biverkningar, urval	Alla
	Neutropeni	65,5%	57,0%
	Anemi	49,7%	34,5%
	Trombocytopeni	38,2%	21,2%
	Infektion	63%	35,2%
	Diarré	20,6%	2,4%
	Reaktion på injektionsstället	35,2%	0%
	Illamående	24,2%	1%
	Neurotoxicitet	12,7%	0%

BCMA: B-cells-mognadsantigen, CR: komplett respons, CRS: cytokinfrisättningssyndrom, IMWG: International Myeloma Working Group, IVIG: intravenöst immunoglobulin, MRD: Minimal Residual Disease, ORR: Overall Response Rate, PI: proteasomhämmare, PR: partiell respons, sCR: stringent CR, VGPR: mycket god partiell respons

Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen	Som fulltextpublikation föreligger endast en fas 1 studie (NCT03145181) [12]. Där behandlades 40 patienter med den dos som senare användes i fas 2 (NCT04557098) [13], och studiedeltagarna fortsatte denna behandling om de inte uppnådde kriterier för behandlingsavbrott. Redovisningen ovan inkluderar således data från båda dessa studier, redovisade sammanslaget på American Society of Hematologys kongress 2021. Avsaknaden av fulltextpublikation, den begränsade uppföljningstiden samt det faktum att studierna är okontrollerade försvårar bedömning av effekt och säkerhet.
---	--

Pipeline	
Andra läkemedel med aktuell indikation	<p>Vid sökning i databasen Citeline fås 83 träffar på substanser som befinner sig i fas 2 eller senare avseende myelomindikation. Det rör sig om många olika verkningsmekanismer riktade direkt mot tumörcellerna och/eller mot immunförsvaret.</p> <p>Bi/trispecifika antikroppar enligt Citeline <u>BCMA+CD3</u>: elrantamab (fas 3), EMB06 (fas 2), pavurutamab (fas 2), REGN5458 och REGN5459 (fas 2), <u>GPRC5D+CD3</u>: talquetamab (fas 2) <u>BCMA+CD3+albumin</u>: HPN-217 (fas 2)</p> <p>Aktuella läkemedel som omfattas för nationell samverkan, men som ännu inte är införda: <u>Belantamab mafodotin</u> (Blenrep). Antikropps-läkemedelskonjugat riktat mot BCMA. Godkänd 2020-08-25.</p>



	<p><u>Idekabtagen vicluecel (Abecma)</u>. CAR-T riktad mot BCMA. Godkänd 2021-08-18.</p> <p><u>Ciltakabtagen autoleucel (Carvykti)</u>. CAR-T riktad mot BCMA. Positive opinion CHMP EMA 2022-03-24.</p>
Andra indikationer för läkemedlet	<p>På Clinicaltrials.gov finns nio studier på teklistamab inlagda som pågående eller planerade, alla på indikationen myelom. Flera studier gäller kombinationsbehandling och/eller behandling tidigare i sjukdomsförloppet.</p> <p>MajesTEC-3, NCT05083169. Fas 3, pågående. Inklusion: tidigare 1-3 behandlingslinjer där proteasomhämmare och lenalidomid¹ ingår, om enbart 1 linje krävs resistens mot lenalidomid. Teklistamab + daratumumab², jämförs med daratumumab + pomalidomid¹ + dexametason eller daratumumab + bortezomib³ + dexametason [9].</p> <p>MajesTEC-4, NCT05243797. Fas 3, planerad. Teklistamab + lenalidomid jämförs med enbart lenalidomid som underhållsbehandling efter autolog stamcellstransplantation [10].</p> <p>NCT04586426, NCT04108195. Fas 1, pågående. Kombinationsbehandling med bland annat den bispecifika antikroppen talquetamab (GPRC5D+CD3), som för tillfället är i fas 2 som singelterapi [14, 15] .</p>

¹ immunmodulerare; ² anti-CD38- antikropp; ³ proteasomhämmare

Författare

Anna Eriksson, PhD, överläkare

Klinisk farmakologi, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Författaren har lämnat jävsdeklaration.

Referenser

1. Pillarisetti K, Powers G, Luistro L, et al. Teclistamab is an active T cell-redirecting bispecific antibody against B-cell maturation antigen for multiple myeloma. Blood Adv. 2020;4:4538-49.
2. Blincyto (blinatumomab) vid akut lymfatisk leukemi (ALL) hos barn. NT-rådets yttrande till regionerna 2022-01-18. [Hämtat 2022-04-11].
[https://janusinfo.se/download/18.4b44d9c117e31ff4597f3c6e/1642515030568/Blincyto-\(blinatumomab\)-vid-akut-lymfatisk-leukemi-220118.pdf](https://janusinfo.se/download/18.4b44d9c117e31ff4597f3c6e/1642515030568/Blincyto-(blinatumomab)-vid-akut-lymfatisk-leukemi-220118.pdf)
3. Hälsoekonomisk bedömning av Blincyto (blinatumomab) - Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. [Hämtat 2022-04-11].
https://www.tlv.se/download/18.4545c9e617976989ce3801e9/1631800994182/bed210505_blinicyto.pdf
4. Rybrevant (aminvantamab) - FASS för vårdpersonal. [Hämtat 2022-04-12].
5. Rybrevant Prices, Coupons and Patient Assistance Programs - Drugs.com. [Hämtat 2022-04-11].
6. Regionala cancercentrum i samverkan. Nationellt vårdprogram myelom 2021-04-27 Version: 3.0. 2021. [Hämtat 2022-04-12].
<https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/myelom/vardprogram/>
7. Melflufen (Pepaxto) vid myelom. Tidig bedömningsrapport 2021-12-03. Regionernas samverkansmodell för läkemedel. 2022-04-12 [Hämtat 2022-04-12].



8. Yong K, Delforge M, Driessen C, et al. Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. *Br J Haematol.* 2016;175:252-64.
9. ClinicalTrials.gov. NCT05083169 *A Study of Teclistamab in Combination With Daratumumab Subcutaneously (SC) (Tec-Dara) Versus Daratumumab SC, Pomalidomide, and Dexamethasone (DPd) or Daratumumab SC, Bortezomib, and Dexamethasone (DVd) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.* [Hämtat 2022-04-12].
10. ClinicalTrials.gov. NCT05243797. *A Study of Teclistamab in Combination With Lenalidomide Versus Lenalidomide Alone in Participants With Newly Diagnosed Multiple Myeloma as Maintenance Therapy Following Autologous Stem Cell Transplantation* [Hämtat 2022-04-12].
11. Gandhi UH, Cornell RF, Lakshman A, et al. Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. *Leukemia.* 2019;33:2266-75.
12. Moreau P, Usmani SZ, Garfall AL, et al. Updated Results From MajesTEC-1: Phase 1/2 Study of Teclistamab, a B-Cell Maturation Antigen x CD3 Bispecific Antibody, in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Blood.* 2021;138:896.
13. Usmani SZ, Garfall AL, van de Donk N, et al. Teclistamab, a B-cell maturation antigen x CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MajesTEC-1): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 study. *Lancet.* 2021;398:665-74.
14. ClinicalTrials.gov. NCT04586426. *A Study of the Combination of Talquetamab and Teclistamab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.* [Hämtat 2012-04-12].
15. ClinicalTrials.gov. NCT04108195. *A Study of Subcutaneous Daratumumab Regimens in Combination With Bispecific T Cell Redirection Antibodies for the Treatment of Participants With Multiple Myeloma.* [Hämtat 2022-04-12].

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 vårdprogramsgupp.

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