



Imetelstat vid behandling av transfusionsberoende anemi hos patienter med myelodysplastiskt syndrom (MDS)

Tidig bedömningsrapport 2024-05-08

Läkemedlet

Substans (läkemedel)	Imetelstat <i>alias</i> GRN163L
Nyhetsbeskrivning	Första läkemedlet i ny klass. Imetelstat är en telomerashämmare för behandling av transfusionsberoende anemi hos patienter med lägre risk-MDS.
Klassificering	ATC-kod: L01XX80
Företag	Geron Corporation
Indikation, förväntad	Behandling av transfusionsberoende anemi hos vuxna patienter med låg eller intermediär-1 risk MDS, utan deletion (5q), som har recidiverat efter, är refraktära för, eller som inte bedöms lämpade för behandling med erytropoietinstimulerande medel (ESA).
Verkningsmekanism	Imetelstat beskrivs som en kompetitiv telomerashämmare som riktar sig mot celler med ökad telomerasaktivitet (vilket har setts i MDS-celler). Substansen är en 13-mer lipid-konjugerad oligonukleotid som binder specifikt (är komplementär) till RNA-mallen på telomeras. Denna bindning blockerar interaktionen mellan telomeras och telomeras, vilket på så sätt ska förhindra att telomerernas längd bibehålls vid celledelning och att apoptos av de maligna cellerna istället induceras. [1,2]
Dosering, förväntad	7,5 mg/kg var fjärde vecka I fas III-delen av studien IMerge rapporterades mediantid för behandling med imetelstat till ca 34 veckor, median för antal behandlingscykler var åtta. Behandlingen fortgår till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. [3]
Administreringsätt	Intravenös infusion i två timmar, administreras av sjukvårdspersonal
Regulatorisk information	Tidpunkt för ansökan EMA: 2023-09 Tidpunkt för förväntat godkännande: 2024-09 PRIME <input type="checkbox"/> Säriläkemedelsstatus EU <input type="checkbox"/> Accelererad process <input type="checkbox"/> Godkänt på andra marknader: Nej <input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Var? Ange land.
Berörd vårdverksamhet	Hematologi.
Försäljningssätt	Recept <input type="checkbox"/> Rekvisition <input checked="" type="checkbox"/> Smittskydd recept <input type="checkbox"/>

Resurspåverkan

Läkemedelskostnad	Prisuppgift saknas. Som jämförelse: Luspatercept - indikation transfusionsberoende anemi vid MDS med mycket låg, låg och medelhög risk, förekomst av ringsideroblaster och otillräcklig respons på/ ej lämplig för behandling med erytropoietin. Rekommenderad dos är 1,0 - 1,75 mg/kg var 3:e vecka. [4] Listpriset för 25 mg är cirka 16 200 kr [5] och för 75 mg 48 300 kr [6]. Vid en kroppsvikt på
--------------------------	--



	70 kg blir priset per cykel 48 300 – 80 700 kr, vilket skulle innebära en årskostnad på omkring 821 000 – 1,27 miljoner kr.
Behov av specifik diagnostik	Ja <input type="checkbox"/> Nej <input checked="" type="checkbox"/>
Annan påverkan	<p>Imetelstat kommer sannolikt att minska behovet av blodtransfusioner. I fas III-delen av IMerge hade studiedeltagarna ett transfusionsbehov på sex enheter/åtta veckor vid baslinjen. Vid transfusionsfrihet under ett år skulle detta innebära ett minskat transfusionsbehov med omkring 40 enheter per patient och år.</p> <p>Sekundärt kan även behovet av kelatbehandling (deferoxamin, deferasirox, deferipron) komma att minska hos de patienter som inte är beroende av blodtransfusioner.</p> <p>Behandlingen med imetelstat kan sannolikt ges inom befintlig verksamhet.</p>

Sjukdomen

Förekomst	<p>Enligt den nationella kvalitetsrapporten för MDS från 2023 har 5801 patienter fått diagnosen MDS eller MDS/MPN (myeloproliferativ neoplas) under åren 2009-2022. 79 procent av patienterna har fått diagnosen MDS och 21 procent MDS/MPN. 374 nyupptäckta fall rapporterades 2022. Årlig incidens för MDS och MDS/MPN är 4,2 per 100 000 invånare. MDS förekommer i alla åldrar, men incidensen ökar kraftigt med åldern; medianåldern för MDS är 75 år. [7]</p> <p>”International prognostic scoring system” (IPSS) är ett scoresystem som grundar sig på antal cytopenier, blastförekomst i benmärg samt kromosomavvikelser. I IPSS ingår riskgrupperna låg-, intermediär-1-, intermediär-2- och hög risk. [8]. IPSS används dock inte längre utan istället används ”IPSS-Revised” (IPSS-R), men framför allt ”IPSS-Molecular (IPSS-M) [9]. I IPSS-R ingår bl.a. fler kromosomavvikelser och istället fem riskgrupper; mycket låg-, låg-, intermediär-, hög- och mycket hög risk. Andel patienter med hög risk/mycket hög risk är cirka 30 procent. [7]</p> <p>I IPSS-M ingår även genmutationer och det är detta scoresystem som idag används som rutin när mutationsanalys är utförd [7]. I IPSS-M ingår sex riskgrupper (”very low”, ”low”, ”moderate low”, ”moderate high”, ”high” och ”very high”), men varje enskild patient får också ett unikt risk-score [10].</p> <p>MDS-RS är en undergrupp av MDS där man ser så kallade ringsideroblaster (erytroida stamceller med onormal järnansamling) i benmärgen och räknas till MDS med lägre risk. [11]</p> <p>Enligt den nationella kvalitetsrapporten för MDS var 21 procent av patienterna med låg risk MDS (enligt IPSS) och 38 procent av patienterna med intermediär-1-risk MDS (enligt IPSS) transfusionsberoende av erythrocyter vid diagnos. Vid 1 års-uppföljning var 42 procent av patienterna med MDS (oavsett riskgrupp) transfusionsberoende; vid tre års-uppföljning 32 procent. [7]</p>
------------------	---



	<p>Enligt en reviewartikel svarar 30 - 60 procent av patienterna med MDS initialt på erythropoietin eller darbepoetin, och mediantiden för hur lång tid man svarar på ESA är 18 - 24 månader [12].</p> <p>En grov uppskattning av teoretiskt maximalt antal patienter som kan komma att bli aktuella för behandling med imetelstat är 100 - 200 patienter. Detta baseras på antagande om att cirka 400 patienter per år insjuknar i MDS, 70 procent är låg eller intermediär-risk, patienterna har en överlevnad på cirka fyra år, cirka 30 procent (20–40 % beroende på risk) är transfusionsberoende över tid och att ett visst bortfall kommer att ske på grund av ex. kontraindikationer, riskfaktorer och andra faktorer.</p>
<p>Sjukdomens svårighetsgrad</p>	<p>Prognosen för MDS varierar, men den är ofta allvarlig. Den totala tre-årsöverlevnaden för MDS är 46 procent [7], överlevnad är dock starkt korrelerade till riskgruppering enligt IPSS-M [10].</p> <p>Hos patienter med mycket låg risk MDS är medianöverlevnadstiden 8,8 år; vid låg risk 5,3 år och vid intermediär risk 3,0 år [13].</p> <p>Vid MDS finns risk för övergång till akut myeloisk leukemi (AML), vilket drabbar cirka 30 procent av patienterna. Risken för detta är dock större vid hög risk-MDS. [7]</p> <p>Anemi ses hos 60 - 90 procent hos patienterna vid diagnos, vilket kan yttra sig som trötthet, svaghet, andfåddhet, yrsel och kognitiv försämring [9].</p> <p>Transfusionsberoende av erythrocyter leder till ökad järninlagring, vilket kan ge exempelvis kardiovaskulära risker och risk för leverskada [14].</p> <p>En systematisk översiktsartikel fann tre studier som pekade på att ett kroniskt transfusionsberoende hos MDS patienter är associerat med försämrad livskvalitet [15].</p>
<p>Nuvarande behandling</p>	<p>Behandlas barn <input type="checkbox"/> och/eller vuxna <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Behandling av patienter med MDS ges utifrån riskgruppering. Vid val av behandling brukar man skilja på MDS med lägre risk och MDS med högre risk.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Den enda potentiellt botande behandlingen för MDS är stamcellstransplantation, men detta används främst vid MDS med högre risk. • För patienter med MDS med högre risk är förstahandsbehandlingen i övrigt hypometylerande medel (azacitidin). <p>Patienter med MDS med lägre risk och symtomatisk anemi är följande aktuellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vid s-erythropoietin (s-epo) < 500 är förstahandsbehandling ESA, eventuellt med tillägg av granulocytkolonistimulerande faktor (G-CSF). • Vid s-epo >500, behandlingssvikt på ESA/G-CSF och isolerad deletion (5q) rekommenderas lenalidomid (förutsatt att patienten ej är kandidat för stamcellstransplantation). • Vid s-epo >500, behandlingssvikt på ESA/G-CSF och förekomst av



ringsideroblaster, finns indikation för luspatercept (NT-rådet rekommenderar dock regionerna att avvakta med behandling i väntan på hälsoekonomisk prövning).

- Immunhämmande behandling (antitymocyt-globulin/ciklosporin) till särskilda undergrupper.
- Stamcellstransplantation för särskilda undergrupper.
- Understödjande behandling i form av blodtransfusioner och järnkelatbehandling om ej indikation för eller svikt på annan behandling.

Vårdprogram/behandlingsriktlinjer: Nationellt vårdprogram för myelodysplastiska neoplasier (MDS) och MDS/myeloproliferativa neoplasier (MPN). 2023-06-27 Version: 1.0
<https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/mds/vardprogram/nationellt-vardprogram-myelodysplastiskt-syndrom-mds.pdf>



Vetenskaplig dokumentation

	<p>IMerge är en studie (NCT02598661) med två delar (fas II och fas III) som lett till två separata publikationer. Därför redovisas de två delarna av studien var för sig.</p>	
	IMerge Phase II NCT02598661 [2,16]	IMerge Phase III NCT02598661 [3,16]
Typ av studie	Fas II, enkelarmad, öppen, multicenterstudie	Fas III, placebokontrollerad, dubbel-blindad, 2:1 randomiserad multicenterstudie
Status	Avslutad	Pågående, ingen rekrytering
Antal patienter	<p>Totalt 57 patienter ingick i studien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 56 % män • Ålder 46-83 år (median 71,0 år) <p>38 av de totalt 57 patienterna i studien ingick i en subpopulation som ej haft tidigare behandling med hypometylerande medel (HMA) eller lenalidomid och där kromosomanalys ej påvisat del (5q):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 66 % män • Ålder 46-83 år (median 71,5 år) 	<p>178 randomiserade patienter (118 till imetelstat, 60 till placebo):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 62 % män • Ålder 66-77 år (median 72 år)
Patientpopulation Inklusion, urval	<ul style="list-style-type: none"> • Vuxna män och kvinnor ≥ 18 år • Diagnos enligt 2008 WHO kriterier för MDS bekräftat med benmärgsaspirat och -biopsi inom 12 veckor före studiestart • Låg risk eller intermediär-1 risk MDS (enligt IPSS) • Inte kvalificerad för behandling med ESA p.g.a. endogent s-EPO > 500 mE/ml) • Recidiverat efter eller är refraktär för behandling med ESA (≥ 8 veckors behandling med en minsta veckodos av epoetin alfa på 40 000 IE, epoetin beta på 30 000 IE, bepoetin alfa på 150 ug (eller ekvivalent preparat/ dos) och har antingen inte fått en hemoglobin (Hb)-ökning på $\geq 1,5$ g/dl eller ett minskat transfusionsbehov på ≥ 4 enheter under 8 veckor, eller har fått ett ökat transfusionsbehov eller minskat Hb med $\geq 1,5$ g/dl efter hematologisk förbättring) • Erytrocyttransfusionsberoende (behov av ≥ 4 enheter under en 8 veckors period under de 16 veckorna före studiestart) • Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status poäng 0-2 • Neutrofiler $\geq 1,5 \times 10^9/L$, trombocyter $\geq 75 \times 10^9/L$ 	Se fas II-del för inklusionskriterier



Exklusion, urval	<ul style="list-style-type: none"> • Behandling med ESA, kemoterapi, immunmodulerare, immunosuppressiv behandling mindre än 4 veckor före studiestart (8 veckor för långtidsverkande ESA) • Behandling med kortikosteroider > 30 mg/dag prednison eller motsvarande eller tillväxtfaktorbehandling mindre än 4 veckor före studiestart • Annan experimentell behandling mindre än 30 dagar före studiestart 	<ul style="list-style-type: none"> • Tidigare behandling med hypometylerande medel eller lenalidomid • Kromosomanalys påvisat del (5q) • För övriga exklusionskriterier se fas II-del
Interventions-behandling	Imetelstat 7,5 mg/kg givet som en 2 timmars – intravenös infusion var 4:e vecka tills kriterier för att avbryta studien var uppfyllda (såsom sjukdomsprogression, oacceptabel toxicitet eller brist på behandlingssvar)	Imetelstat 7,5 mg/kg givet som en 2 timmars intravenös infusion var 4:e vecka tills kriterier för att avbryta studien var uppfyllda (såsom sjukdomsprogression, oacceptabel toxicitet eller brist på behandlingssvar)
Jämförelsearm/-ar	Saknas	Placebo administrerat som en 2 timmars intravenös infusion var 4:e vecka tills kriterier för att avbryta studien var uppfyllda.
Resultat Primär utfallsvariabel	<p>Vid granskning av effekt och säkerhet av de 32 första registrerade patienterna i studien noterade man att en undergrupp på 13 patienter som ej behandlats med HMA eller lenalidomid och som inte hade en påvisad deletion(5q) hade ett högre hematologiskt svar än övriga, varför ytterligare 25 patienter med dessa kännetecken rekryterades till studien.</p> <p>Totalt ingick 57 patienter i studien; av dessa ingick 38 patienter i den ovan beskrivna subgruppen.</p> <p>Vid brytpunkt för datainsamling var medianuppföljningstiden 16,4 månader i den totala populationen och 15,7 månader i subpopulationen.</p> <p>Medianbehandlingstid var 8,2 månader. Vid brytpunkten hade 14 patienter pågående behandling.</p> <p>Frekvens av 8 veckors transfusionsberoende:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 37 % i den totala populationen, 42 % i subpopulationen 	<p>Vid brytpunkt för datainsamling var medianuppföljningstiden för samtliga patienter 18,5 månader.</p> <p>Medianbehandlingstid var 33,9 veckor i imetelstat-gruppen och 28,3 veckor i placebo-gruppen.</p> <p>Vid brytpunkt för datainsamling hade 27 patienter pågående behandling med imetelstat och 14 patienter med placebo.</p> <p>Frekvens av 8 veckors transfusionsberoende:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 47 (40 %, 95% KI 30,9-49,3) patienter i imetelstat-gruppen jämfört med 9 (15 %, 7,1-26,6) i placebo-gruppen. Frekvensskillnad 25 %, 9,9-36,9; p=0,0008 <p>Vid subgruppsanalys noterades att det primära utfallsmåttet nåddes av:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 45 % av de med ringsideroblaster (RS) och 32 % av de utan RS i imetelstat-gruppen, jämfört med 19 % av de med RS (frekvensskillnad 26 %, 95 % KI 5,9-42,2; p= 0,016) och 9 % av de utan RS (frekvensskillnad 23 %, -1,3-40,6; p=0,038) i placebo-



		<p>gruppen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 45 % av de med 4-6 transfunderade enheter/8 veckor (v) vid baslinjen och 34 % av de med > 6 enheter/8 v i imetelstat-gruppen, jämfört med 21 % av de med 4-6 enheter/8 v (frekvensskillnad 24 %, 1,9-41,4; p=0,027) och 7 % av de med > 6 enheter/8 v (frekvensskillnad 27 %, 4,7-41,8; p=0,023) i placebo-gruppen. • 40 % av de med låg risk MDS i imetelstat-gruppen jämfört med 21 % i placebo-gruppen (frekvensskillnad 19 %, -0,1-35,2; p=0,034) och 40 % av de med intermediär-1 risk MDS i imetelstat-gruppen jämfört med 5 % i placebo-gruppen (frekvensskillnad 35 %, 8,8-52,4; p=0,004).
<p>Sekundära utfallsvariabler (urval)</p>	<p>Frekvens av 24 veckors transfusionsberoende:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 23 % i den totala populationen, 29 % i subpopulationen <p>Tid till 8 veckors transfusionsberoende:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Median 8,3 veckor (0,1-100,6 veckor i totala populationen och 0,1-40,7 veckor i subpopulationen) <p>Duration av transfusionsberoende (hos de som nådde det primära utfallsmåttet):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Median 65 veckor i totala populationen (17-140,9 veckor), median 85,9 veckor i subpopulationen (8,0 -140,9 veckor). <p>Frekvens av patienter i komplett remission, partiell remission respektive med</p>	<p>Frekvens av 24 veckors transfusionsberoende:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 33 (28 %, 95 % KI 20,1-37,0) patienter i imetelstat-gruppen jämfört med 2 (3 %, 0,4-11,5) patienter i placebo-gruppen. Frekvensskillnad 25 %, 12,6-34,2; p=0,0001. <p>Vid subgruppsanalys noterades att 24 veckors transfusionsberoende nåddes av:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 33 % av de med ringsideroblaster (RS) i imetelstat-gruppen jämfört med 5 % i placebo-gruppen (frekvensskillnad 28 %, 10-40,4; p=0,003). • 20 % av de utan RS i imetelstat-gruppen jämfört med inga i placebo-gruppen (frekvensskillnad 20 %, 0,0-35,8; p=0,019) • 28,8 % av de med låg risk MDS i imetelstat-gruppen jämfört med 5,1 % i placebo-gruppen (frekvensskillnad 23,6 %, 7,23-35,75;



	<p>benmärgsrepons utifrån IWG kriterier 2006 [16]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Totala populationen: komplett remission 9 %, benmärgsrespons 11 %, ingen med partiell remission • Subpopulationen: komplett remission 10 %, benmärgsrespons 13 %, ingen med partiell remission 	<p>p=0,003).</p> <ul style="list-style-type: none"> • 26,3 % av de med intermediär-1-risk MDS i imetelstat-gruppen jämfört med inga i placebo-gruppen (frekvensskillnad 26,3 %, 3,46-43,9; p=0,009) <p>Duration av transfusionsoberoende (hos de som nådde det primära utfallsmåttet):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medianduration i imetelstat-gruppen var 51,6 veckor (95 % KI 26,9-83,9) mot 13,3 veckor (8,0-24,9) i placebo-gruppen, HR (hazardkvot) 0,23 (0,09-0,57); p= 0,0007 <p>Mängd och relativ förändring i enheter transfunderade:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Under studien hade patienter i imetelstat-gruppen en större minskning i genomsnittligt antal transfunderade enheter över tid. • Vid ex. 24 veckor krävdes i imetelstat-gruppen i genomsnitt 4 enheter färre/8 veckor jämfört med baslinjebehovet. För placebo-gruppen var motsvarande siffra 1 enhet. <p>Frekvens av 1 års transfusionsoberoende: (rapporteras som en post-hoc analys med brytpunkt för datainsamling 3 månader efter den primära analysen av data)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 21 (18 %) patienter i imetelstat-gruppen jämfört med 1 (2 %) patient i placebo-gruppen. Frekvensskillnad 16 %, 5,6-24,6; p=0,0023
<p>Säkerhet</p>	<p>Säkerhet var ett sekundärt utfallsmått. "Treatment emergent adverse events" (TEAE) rapporterades.</p>	<p>Säkerhet var ett sekundärt utfallsmått. "Treatment emergent adverse events" (TEAE), allvarliga "adverse events" (AE), "adverse events" av intresse, dosjusteringar och behandlingsavbrott</p>



	<ul style="list-style-type: none"> • 82 % av patienterna i subpopulationen upplevde minst en \geq grad 3 TEAE. • \geq grad 3 TEAE var primärt hematologiska (trombocytopeni, neutropeni, anemi) i totalpopulationen såväl som subpopulationen. • Två patienter fick febril neutropeni, två patienter fick grad \geq 3 blödning. Inga dödsfall p.g.a. infektion eller av blödning rapporterades. • Vanligaste icke-hematologiska \geq 3 TEAE var bronkit, transaminasstegring samt ryggvärk. <p>Vid tiden för studiens brytpunkt hade behandlingen med imetelstat avbrutits hos 43 patienter p.g.a. bristande effekt (n=16), "adverse events" (n=14), patientens önskan (n=6), sjukdomsprogression (n=3), död (n=2), återfall/återkommande transfusionsbehov (n=1), beslut av läkare (n=1).</p>	<p>rapporterades.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 91 % av patienterna som fick imetelstat och 47 % av patienterna som fick placebo drabbades av grad 3-4 TEAE. • 32 % av patienterna i imetelstat-gruppen fick åtminstone en allvarlig TEAE jämfört med 22 % i placebo-gruppen. • Den vanligaste grad 3-4 TEAE i imetelstat-gruppen var neutropeni (68 % av patienterna) och trombocytopeni (62 % av patienterna). • Frekvensen av grad 3-4 blödningar, grad 3-4 infektioner och febril neutropeni var lika i grupperna. • 12 % av patienterna i imetelstat-gruppen fick alaninaminotransferas (ALAT)-stegring (TEAE alla grader) jämfört med 7 % i placebo-gruppen. • 49 % i imetelstat-gruppen jämfört med 7 % i placebo-gruppen behövde dosreduceras. • Orsak till dosreduktion och uppskjutande av dos var framför allt neutropeni och trombocytopeni. • Median relativ dos intensitet jämfört med startdos per cykel var 97 % (IQR 81-100) i imetelstat-gruppen <p>Vid tiden för studiens brytpunkt hade behandlingen med imetelstat avbrutits hos 91 av 118 evaluerbara patienter p.g.a. bristande effekt (n=28), "adverse events" (n=19), återfall (n=17), patientens önskan (n=16), sjukdomsprogression (n=7, varav 2 med AML), läkares beslut (n=2), död (n=1), förlorad vid uppföljning (n=1). Dödsfallet var p.g.a. neutropen sepsis efter cirka 2 år med behandling, utan tidigare episoder av \geq 3 neutropeni.</p>
<p>Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen</p>	<p>Från IMerge-studien finns inga resultat för överlevnad, progressionsfri överlevnad och övergång till AML presenterade. Dock skriver man i publikationen i the Lancet att dessa resultat ej är mogna ännu och att de kommer att presenteras senare.</p> <p>Vad gäller subgruppsanalyserna i fas III-delen av IMerge ska dessa tolkas med försiktighet, men de pekar på att flera subgrupper av låg risk MDS verkar kunna svara på behandling med imetelstat.</p>	



Enligt clinicaltrials.gov planerar man en extensionsfas av IMerge som planeras till att starta 24 månader efter att den sista patienten randomiserats i fas III-delen. Patienter i fas III-delen kommer att ha möjlighet att fortsätta i extensionsfasen, antingen med behandling eller som fortsatt uppföljning. Studien ska fortgå tills deltagare som gått in i fas III-studien har deltagit i upp till fem år efter att de fått sin första dos av imetelstat, eller tre år efter behandling efter sista dosen i fas III-delen. Under extensionsfasen ska man enligt clinicaltrials.gov följa "adverse events", total överlevnad och progressionsfri överlevnad.



Pipeline

Andra läkemedel med indikationen	<p>Enligt clinicaltrials.gov: Pågående:</p> <ul style="list-style-type: none">• Fas III-studie på oral beredning av azacitidin för behandling av transfusionsberoende anemi och trombocytopeni p.g.a. IPSS lågrisk MDS [17]• Fas II/III-studie på oral beredning av azacitidin för behandling av patienter med IPSS-R låg- eller intermediärrisk MDS [18]• Fas II-studie på etavopivat (FT-4202) för behandling av anemi hos patienter med mycket låg, låg och intermediärrisk MDS [19]• Fas IIa/IIb-studie: AG-946 för behandling av patienter med anemi p.g.a. lägre risk MDS [20]• Fas Ib/2 studie på kanakinumab i kombination med darbepoetin alfa till patienter med lägre risk MDS som ej svarat på ESA [21]• Fas Ib/2 studie på enasidenib till patienter med lägre risk MDS och CMML utan mutationen IDH2 för behandling av anemi [22] <p>EMA lämnade 2024-02-22 en "positive opinion" för ny indikation för luspatercept. Kravet på förekomst av ringsideroblaster, samt otillräcklig respons på/ ej lämplig för behandling med erytropoietin kommer att tas bort (efter att ändringen formellt godkänts av europeiska kommissionen). [23]</p>
Andra indikationer för läkemedlet	<p>Pågående studier:</p> <ul style="list-style-type: none">• Fas III studie (IMpactMF) som jämför imetelstat med bästa tillgängliga terapi för intermediär-2 eller högrisk myelofibros som inte har svarat på behandling med JAK-hämmare [24]• Fas II studie (IMpress) som utvärderar effekt och säkerhet av imetelstat hos patienter med högrisk MDS eller AML som ej svarat på behandling med hypometylerande medel [25]• Fas I/Ib studie (IMproveMF) för att studera imetelstat i kombination med ruxolitinib hos patienter med myelofibros [26] <p>Det finns tidigare avslutade studier på imetelstat vid andra tumörsjukdomar såsom hjärntumörer, icke-småcellig lungcancer, bröstcancer och myelom. Imetelstat är dock inte godkänt på någon indikation sedan tidigare.</p>

Författare

Åsa Sahlin

ST-läkare

klinisk farmakologi Region Östergötland

Linköping

Henrik Lövborg

leg apotekare, docent

Klinisk Farmakologi Region Östergötland

Linköping

Författarna har lämnat jävsdeklaration. Bedömningen är att inget jäv föreligger.



Referenser

1. Geron Announces Positive Top-Line Results from IMerge Phase 3 Trial of Imetelstat in Lower Risk MDS [Internet]. [citerad 12 februari 2024]. Tillgänglig vid: <https://ir.geron.com/investors/press-releases/press-release-details/2023/Geron-Announces-Positive-Top-Line-Results-from-IMerge-Phase-3-Trial-of-Imetelstat-in-Lower-Risk-MDS/default.aspx>
 2. Steensma DP, Fenaux P, Van Eygen K, Raza A, Santini V, Germing U, m.fl. Imetelstat Achieves Meaningful and Durable Transfusion Independence in High Transfusion-Burden Patients With Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes in a Phase II Study. *J Clin Oncol*. 01 januari 2021;39(1):48–56.
 3. Imetelstat in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes who have relapsed or are refractory to erythropoiesis-stimulating agents (IMerge): a multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial - PubMed [Internet]. [citerad 16 februari 2024]. Tillgänglig vid: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38048786/>
 4. Reblozyl - FASS Vårdpersonal [Internet]. [citerad 16 februari 2024]. Tillgänglig vid: <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20190430000030>
 5. Köp Reblozyl, pulver till injektionsvätska, lösning 25 mg, 1 styck | Apoteket.se [Internet]. [citerad 21 februari 2024]. Tillgänglig vid: <https://www.apoteket.se/produkt/reblozyl-pulver-till-injektionsvatska-losning-25-mg-1-styck-injektionsflaska-1362001/>
 6. Köp Reblozyl, pulver till injektionsvätska, lösning 75 mg, 1 styck | Apoteket.se [Internet]. [citerad 21 februari 2024]. Tillgänglig vid: <https://www.apoteket.se/produkt/reblozyl-pulver-till-injektionsvatska-losning-75-mg-1-styck-injektionsflaska-1361999/>
 7. 20230922_mds_nationell_rapport2022.pdf [Internet]. [citerad 16 februari 2024]. Tillgänglig vid: https://cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/mds/rapport/20230922_mds_nationell_rapport2022.pdf
 8. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, m.fl. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 15 mars 1997;89(6):2079–88.
 9. Nationellt vårdprogram myelodysplastiskt syndrom, MDS - RCC Kunskapsbanken [Internet]. [citerad 16 februari 2024]. Tillgänglig vid: <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/myelodysplastiskt-syndrom/nationellt-varldprogram-myelodysplastiskt-syndrom-mds/>
 10. Bernard E, Tuechler H, Greenberg PL, Hasserjian RP, Arango Ossa JE, Nannya Y, m.fl. Molecular International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. *NEJM Evid*. juli 2022;1(7):EVIDoa2200008.
-



-
11. Patnaik MM, Tefferi A. Myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts (MDS-RS) and MDS/myeloproliferative neoplasm with RS and thrombocytosis (MDS/MPN-RS-T) - "2021 update on diagnosis, risk-stratification, and management". *Am J Hematol*. 01 mars 2021;96(3):379–94.
 12. Kubasch AS, Platzbecker U. Setting Fire to ESA and EMA Resistance: New Targeted Treatment Options in Lower Risk Myelodysplastic Syndromes. *Int J Mol Sci*. 07 augusti 2019;20(16):3853.
 13. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, m.fl. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 20 september 2012;120(12):2454–65.
 14. Hemokromatos, sekundär [Internet]. [citerad 16 februari 2024]. Tillgänglig vid: <https://www.internetmedicin.se/hematologi/hemokromatos-sekundar>
 15. Platzbecker U, Hofbauer LC, Ehninger G, Hölig K. The clinical, quality of life, and economic consequences of chronic anemia and transfusion support in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Res*. maj 2012;36(5):525–36.
 16. Geron Corporation. A Study to Evaluate Imetelstat (GRN163L) in Transfusion-Dependent Subjects With IPSS Low or Intermediate-1 Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS) That is Relapsed/Refractory to Erythropoiesis-Stimulating Agent (ESA) Treatment [Internet]. clinicaltrials.gov; 2023 dec [citerad 01 januari 2024]. Report No.: NCT02598661. Tillgänglig vid: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02598661>
 17. Celgene. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind Study to Compare the Efficacy and Safety of Oral Azacitidine Plus Best Supportive Care Versus Placebo Plus Best Supportive Care in Subjects With Red Blood Cell Transfusion-dependent Anemia and Thrombocytopenia Due to IPSS Lower-risk Myelodysplastic Syndromes. [Internet]. clinicaltrials.gov; 2024 jan [citerad 01 januari 2024]. Report No.: NCT01566695. Tillgänglig vid: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01566695>
 18. Bristol-Myers Squibb. A Phase 2/3, Multicenter, Randomized, Dose Optimization (Part I), Double-blind (Part II) Study to Compare the Efficacy and Safety of Oral Azacitidine (Oral-Aza, ONUREG®) Plus Best Supportive Care (BSC) Versus Placebo Plus BSC in Participants With IPSS-R Low- or Intermediate-risk Myelodysplastic Syndrome (MDS) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2024 feb [citerad 01 januari 2024]. Report No.: NCT05469737. Tillgänglig vid: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05469737>
 19. Forma Therapeutics, Inc. A Phase 2 Open-Label Study to Evaluate Etavopivat for the Treatment of Anemia in Patients With Myelodysplastic Syndromes (MDS) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2023 dec [citerad 01 januari 2024]. Report No.: NCT05568225. Tillgänglig vid: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05568225>
 20. Agios Pharmaceuticals, Inc. A Phase 2a/2b, Open-label, Proof of Concept (Phase 2a) and Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled (Phase 2b), Multicenter, Efficacy, and Safety Study of AG-946 in Participants With Anemia Due to Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes [Internet]. clinicaltrials.gov; 2024 feb [citerad 01 januari 2024]. Report No.: NCT05490446. Tillgänglig vid: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05490446>
 21. H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute. A Phase 1b/2 Study Evaluating the Safety and Efficacy of Canakinumab With Darbeopetin Alfa in Patients With Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) Who
-



Have Failed Erythropoietin Stimulating Agents (ESA) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2024 feb [citerad 01 januari 2024]. Report No.: NCT04798339. Tillgänglig vid: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04798339>

22. Zhang TY. A Phase Ib/II, Single Center, Open-Label, Safety and Efficacy Study to Improve Anemia in Subjects on Enasidenib With Lower Risk Myelodysplastic Syndrome and Non-proliferative Chronic Myelomonocytic Leukemia Without an IDH2 Mutation [Internet]. clinicaltrials.gov; 2023 apr [citerad 01 januari 2024]. Report No.: NCT05282459. Tillgänglig vid: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05282459>
23. Reblozyl - opinion on variation to marketing authorisation | European Medicines Agency [Internet]. [citerad 28 februari 2024]. Tillgänglig vid: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/variation/reblozyl>
24. Geron Corporation. A Randomized Open-Label, Phase 3 Study to Evaluate Imetelstat (GRN163L) Versus Best Available Therapy (BAT) in Patients With Intermediate-2 or High-risk Myelofibrosis (MF) Relapsed / Refractory (R/R) to Janus Kinase (JAK) Inhibitor [Internet]. clinicaltrials.gov; 2024 jan [citerad 01 januari 2024]. Report No.: NCT04576156. Tillgänglig vid: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04576156>
25. GCP-Service International West GmbH. A Phase II Study Evaluating the Efficacy and Safety of Imetelstat in Patients With HR Myelodysplastic Syndromes or AML Failing HMA-based Therapy [Internet]. clinicaltrials.gov; 2024 feb [citerad 01 januari 2024]. Report No.: NCT05583552. Tillgänglig vid: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05583552>
26. Geron Corporation. An Open Label, Phase 1/1b Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Activity of Imetelstat in Combination With Ruxolitinib in Patients With Myelofibrosis [Internet]. clinicaltrials.gov; 2023 dec [citerad 01 januari 2024]. Report No.: NCT05371964. Tillgänglig vid: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05371964>

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 vårdprogramsgroup.

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