

Elotuzumab (Empliciti) vid relapserande multipelt myelom

En preliminär bedömning

Datum för färdigställande av rapport: 2015-11-05

Datum för leverans: 2016-02-11

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 godkänts 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

Elotuzumab (Empliciti), en humaniserad immunoglobulin G1 monoklonal antikropp mot SLAMF7 (signaling lymphocytic activation molecule F7), är den första substansen i sin klass [1]. SLAMF7 kallas även CS1 och är ett glykoprotein som uttrycks i stor utsträckning på ytan av såväl normala plasmaceller som multipelt myelomceller. Elotuzumab har även en direkt aktiverande effekt på NK-celler (natural killer celler) och ger antikropsberoende cellmedierad cytotoxicitet genom CD16-systemet. Elotuzumab tillverkas i samarbete mellan AbbVie och BMS [2]. Elotuzumab har studerats i kombination med lenalidomid och dexametason vid relapserande multipelt myelom. Studier på patienter med nydebuterad sjukdom pågår.

Den mest sannolika doseringen av elotuzumab är 10 mg/kg kroppsvikt intravenöst dag 1, 8, 15 och 22 under de två första behandlingscyklerna. Från och med den tredje behandlingscykeln ges elotuzumab 10 mg/kg kroppsvikt dag 1 och 15.

Förväntat godkännande

Företaget ansökte 27/7-2015 till EMA om godkännande för elotuzumab som behandling av relapserande multipelt myelom hos patienter som har genomgått minst en tidigare behandling. Substansen har beviljats status som sär-läkemedel och ansökan är under accelererad handläggning vilket innebär att Empliciti skulle kunna bli godkänt redan under våren 2016. I slutet av januari lämnade EU CHMP positive opinion för indikationen elotuzumab i kombination med lenalidomid och dexametason till patienter som har fått minst en tidigare behandling.

Kliniskt behov och patientpopulation

Multipelt myelom (myelom) är en malignitet som utgår från benmärgen. Sjukdomen utgör cirka en procent av alla årligen diagnosticerade tumörer i Sverige och bland de hematologiska maligniteterna är endast lymfom vanligare. Under 2013 diagnosticerades myelom hos 623 personer, vilket motsvarar 6,8 fall per 100 000 invånare och år [3]. Andelen för män och

kvinnor är 7,7 respektive 5,1/100 000. Den vanligaste åldern för insjuknande i myelom är 70 år hos män och 73 år hos kvinnor. Den åldersspecifika incidensen är högre bland män.

Myelom karaktäriseras av prolifererande plasmaceller med produktion av immunoglobulin, M-komponent, som kan detekteras i serum och/eller urin. Diagnosen av behandlingskrävande (symtomatiskt) myelom baseras på förändringar i benmärg, M-komponent i urin och/eller serum samt förekomst av sjukdomsrelaterade symtom såsom bendestruktion med patologiska frakturer och hyperkalcemi, njursvikt och anemi. Skelettsmärter och nedsatt immunförsvar är också vanliga symtom [4].

Observerad medianöverlevnad, beräknat bland de fall som rapporterats till det nationella kvalitetsregistret för myelom och som inkluderar både högdos- och ej högdosbehandlade patienter, är cirka tre år för symtomatiska myelom [3]. För asymtomatiska myelom är överlevnaden påtagligt högre. Patienter som i klinisk behandlingsrutin valts ut för behandling med nyare läkemedel, som introducerats under det senaste decenniet (talidomid, lenalidomid och bortezomib), hade en signifikant bättre överlevnad jämfört med individer som erhöll konventionell behandling [5, 6].

Förskrivarkategori

Utredning och behandling sker i regel av specialist i hematologi.

Rekommenderad behandling idag

Sjukdomen betraktas med dagens tillgängliga behandling som kronisk och karaktäriseras av perioder med remission, som återföljs av återfall (relaps). Symtomatiskt myelom utgör primär behandlingsindikation och behandlingen syftar till att så länge som möjligt hålla sjukdomen i remission, och därmed öka livskvaliteten och förlänga överlevnaden. Vid relaps är upprepad behandling nödvändig [4].

Första linjens behandling

Myelom kan med dagens tillgängliga behandlingsmetoder oftast inte botas. Målet med behandlingen är i stället att så länge som möjligt hålla patienten i remission eller med stabil sjukdomsaktivitet [4]. Patientens ålder och samsjuklighet bestämmer val av primär behandling.

Patienter under 65 år är kandidater för autolog stamcellstransplantation (ASCT) som ges efter en induktionsbehandling (se nedan) samt högdos melfalan i engångsdos. Mellan 35 och 40 procent av patienterna beräknas tillhöra denna kategori [4, 7].

Induktionsbehandlingen vid ASCT består vanligen av två till tre kurer med bortezomib + dexametason med tillägg av en immunomodulerare (lenalidomid eller talidomid), en alkyliserande substans (till exempel cyklofosfamid) eller antracyclin (till exempel doxorubicin) [4]. Den kombination som används mest i Sverige är bortezomib, cyklofosfamid och dexametason (VCD). Som alternativ vid behov av peroral behandling kan regimen bestå av cyklofosfamid, talidomid och dexametason. Mellan 35 och 40 procent av patienterna beräknas tillhöra denna kategori [7].

Patienter över 65 år, eller patienter med betydande samsjuklighet erbjuds i första hand cytostatika och immunomodulerande terapi, exempelvis melfalan, prednisolon och talidomid (MPT), bortezomib, melfalan och prednisolon (VMP) eller bortezomib, talidomid och dexametason (VTD) [4].

Behandling vid relaps och refraktär sjukdom

Relaps definieras som att ”sjukdomen progredierat och åter blivit symtomgivande efter att patienten tidigare svarat på behandling med god sjukdomskontroll” [7]. De nya immunomodulerarna (talidomid och lenalidomid) samt bortezomib vid relaps, har framför allt studerats på patienter som inte fått dessa preparat vid primärbehandlingen. Det finns dock studier som tyder på att patienter med relaps kan svara på samma behandling igen [7, 8].

Talidomid-dexametason och bortezomib-dexametason är behandlingsregimer vid relapserande myelom [4]. Kombinationen lenalidomid-dexametason förefaller ha något större behandlingseffekt (RR cirka 60 procent) [9] och utgör idag standardbehandling vid relaps. Trippelbehandlingar med bortezomib-talidomid-dexametason eller bortezomib-lenalidomid-dexametason är effektiva kombinationer som sannolikt kan öka RR och överlevnad ytterligare [7]. Pomalidomid är en immunomodulerare närbesläktad med talidomid och lenalidomid, som är godkänd sedan 2013 för behandling av relapserande/refraktärt myelom där behandlingsregimer med lenalidomid och bortezomib redan prövats. Användningen av pomalidomid är ännu så länge begränsad.

Klinisk effekt

Fas II

Två fas II-studier har undersökt säkerhet och effekt av elotuzumab, men dessa studier finns bara publicerade som konferensabstract (**Tabell 1**) [10, 11]. I den ena studien jämfördes elotuzumab i kombination med bortezomib/dexametason med bortezomib/dexametason [10]. Progressionsfri överlevnad (PFS) vid ett års uppföljning var 39 procent i elotuzumabgruppen och 32 procent i kontrollgruppen. Mediantid för PFS var 9,7 och 6,9 månader för elotuzumab respektive kontrollgruppen. Total överlevnad vid ett års uppföljning var 85 procent med elotuzumab respektive 74 procent i kontrollgruppen. Ett positivt behandlingssvar (overall response) noterades hos 66 procent i elotuzumabgruppen och 63 procent i kontrollgruppen.

I den andra studien jämfördes elotuzumab 10 mg/kg kroppsvikt med elotuzumab 20 mg/kg kroppsvikt, nu i kombination med lenalidomid och dexametason [11]. I denna studie noterades ett positivt behandlingssvar hos 92 procent med 10 mg/kg kroppsvikt och 76 procent med 20 mg/kg kroppsvikt.

Fas III

En interimanalys av en fas III-studie med akronym ELOQUENT-2 (**Tabell 1**) har nyligen publicerats [12]. I denna studie randomiserades 646 patienter till 10 mg/kg kroppsvikt elotuzumab eller placebo i kombination med lenalidomid och dexametason [12]. Medianuppföljningen var 24,5 månader och PFS var 19,4 månader (95 % KI: 16,6–22,2) i elotuzumabgruppen och 14,9 månader (95% KI: 12,1–17,2) i kontrollgruppen. Andelen med PFS efter ett år var 68 procent (95 % KI: 63–73) i elotuzumabgruppen jämfört med 57 procent (95 % KI: 51–62) i kontrollgruppen. ELOQUENT-2 beräknas fortgå till dess att 427 patienter har avlidit. Vid interimanalysen hade 94 av 318 (30 procent) elotuzumabpatienter och 116 av 317 (37 procent) kontrollpatienter avlidit [12]. Det var ingen skillnad i smärta eller livskvalité mellan de två grupperna.

Även om lenalidomid + dexametason är standardbehandling vid relapserande myelom, finns det studier som talar för att trippelbehandling med bortezomib-lenalidomid-dexametason kan öka överlevnaden ytterligare [7], och en sådan jämförelsearm vore därför av värde i studierna med elotuzumab.

Kliniska observanda

Elotuzumab har studerats i doser upp till 20 mg/kg kroppsvikt [13–15]. I fas II-studien där man jämförde 10 mg/kg med 20 mg/kg kroppsvikt förefaller 10 mg/kg kroppsvikt ha bättre effekt [11]. Elotuzumab förefaller ha få allvarliga biverkningar, och vanliga biverkningar är framför allt infusionsrelaterade till exempel feber, frossa, huvudvärk och flush. I fas III-studien drabbades 65 procent och 57 procent av patienterna i elotuzumab- respektive kontrollgruppen av allvarliga biverkningar (serious adverse events) [12]. Andelen patienter med blodbiverkningar av grad 3 eller 4 skiljde sig åt mellan grupperna. Neutropeni och lymfocytopeni av grad 3 eller 4 sågs hos 34 procent och 77 procent i elotuzumabgruppen respektive hos 44 procent och 49 procent i kontrollgruppen. I övrigt sågs inga anmärkningsvärda skillnader.

I ELOQUENT-2 exkluderades alla patienter med kreatininclearance < 30 ml/min, och ingen påverkan på njurfunktionen har rapporterats i studien.

Andra avslutade och pågående studier med aktuell substans

Enligt www.clinicaltrials.gov finns för närvarande 17 pågående studier av elotuzumab för multipelt myelom. De flesta av dessa är studier i fas I/II, men förutom ELOQUENT-2 (se ovan) pågår tre fas III-studier. Alla dessa gäller elotuzumab som behandling till patienter som har nyinsjuknat i multipelt myelom.

Inga studier har registrerats för elotuzumab vid andra indikationer än multipelt myelom.

Andra substanser i pipeline för samma indikation

För ett flertal nya substanser pågår fas III-studier av refraktärt och/eller relapserande multipelt myelom enligt FDA-databasen www.clinicaltrials.gov.

Substans	Verkningsmekanism	Studienummer (ClinicalTrials)
daratumumab	Anti CD-38	NCT02419118
oblimersen	Bcl-2 antisens-oligonukleotid	NCT00017602
vorinostat	HDAC-hämmare	NCT00773747
valsopodar	Hämmar utveckling av cytostatikaresistens	NCT00002878
panobinostat	Pan-DAC-hämmare	NCT01023308
pembrolizumab	PD1-hämmare	NCT02576977
ixazomib	Proteasomhämmare	NCT01564537
plitidepsin	Vascular endothelial growth factor (VEGF)-hämmare	NCT01102426

Proteasomhämmaren karfilzomib (Kyprolis) fick försäljningsgodkännande 2015-11-19.

Kostnad

Lenalidomid (Revlimid): Ges dag 1–21 i 28-dagarscykler i kombination med dexametason. Receptkostnaden för en cykel lenalidomid är 52 256 kr [16]. Dexametason 40 mg (Dexametason Abcur 10 x 4 mg) vid 12 doseringstillfällen per 28-dagarscykel de första fyra cyklerna, kostar 1 526 kr per cykel. Vid fortsatt behandling ges 40 mg dexametason vid fyra doseringstillfällen per 28-dagarscykel, vilket kostar 570 kr per cykel. Hur många cykler som

ges varierar stort mellan patienter, men i median ges sex cykler till en kostnad på knappt 321 000 kr.

Kostnaden för elotuzumab är än så länge okänd men eftersom läkemedlet används som tillägg till ovan beskrivna regim blir det en tilläggskostnad.

Elotuzumab ges intravenöst och kommer därmed att förskrivas på rekvisition.

Kostnadsmässiga och andra konsekvenser för vården

Elotuzumab administreras intravenöst vid fyra tillfällen per månad (dag 1, 8, 15 och 22) de första två månaderna (behandlingscykler med lenalidomid + dexametason på 28 dagar), därefter två gånger i månaden (dag 1 och 15). I övrigt förutspås inga stora konsekvenser för sjukvården.

Uppföljningsmöjligheter

Cancerregistret, Nationellt kvalitetsregister för myelomregistret, registret ”Nya läkemedel i cancervården” (INCA) (där det används) samt sedvanlig läkemedelsstatistik för rekvirerade läkemedel. Patienten karakteriseras/följs i enlighet med anvisningar i myelomregistret.

Andra marknader

Elotuzumab finns inte registrerat i något land än.

Troliga framtida försäljningsargument

Elotuzumab är det första läkemedlet i sin klass. Producenten har nämnt följande i pressmeddelanden: ”Säkerhetsprofilen visade minimal ökning i biverkningar när elotuzumab lades till lenalidomid och dexametason” [17] och ”Trots framsteg i behandling av relapserande multipelt myelom under senare tid finns det behov för bättre behandling” [18].

Författare

Jaran Eriksen

ST-läkare, med.dr

Avdelningen för klinisk farmakologi

Karolinska Universitetssjukhuset

Carl-Olav Stiller

Överläkare, docent

Avdelningen för klinisk farmakologi

Karolinska Universitetssjukhuset

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden

Inga.

Tabell 1. Sammanfattning av studier med elotuzumab.

	ELOQUENT-2 [12] Fas III	Studie 1703 [11] Fas I/II	Jakubowiak [10] Fas II
Behandling	Elotuzumab 10 mg/kg + lenalidomid + dexametason	Elotuzumab 10 mg/kg eller 20 mg/kg + lenalidomid + dexametason	Elotuzumab 10 mg/kg + bortezomib + dexametason
Jämförelsebehandling	lenalidomid + dexametason		bortezomib + dexametason
Antal patienter	646	73	152
Totalt bortfall	11 (9 kontroll, 2 elotuzumab)	0	Nämns ej
Inklusionskriterier	≥ 18 år, multipelt myelom, 1–3 tidigare beh. sjukdomsprogress	multipelt myelom, 1–3 tidigare behandlingar	multipelt myelom, 1–3 tidigare behandlingar
Exklusionskriterier	Kreatininclearance < 30 ml/min	1. Tidigare beh. med lenalidomid; 2. Beh. med talidomid, bortezomid eller steroider 2 v före	Saknas i abstract
Primär utfallsvariabel	1. Progressionsfri överlevnad (PFS) 2. Positivt behandlingssvar	1. Positivt behandlingssvar	1. Progressionsfri överlevnad (PFS)
Sekundära utfallsvariabler	1. Total överlevnad 2. Smärtnivå 3. Livskvalité	1. Progressionsfri överlevnad 2. Biverkningar	1. Positivt behandlingssvar 2. Biverkningar 3. Total överlevnad
Uppföljningstid	Interimsanalys: mediantid 24,5 månader.	Oklart	Oklart
Huvudresultat	Andel med PFS 1 år/2 år: Elotuzumab 68%/41% för (mediantid 19,4 m), kontroll: 57%/27% (mediantid 14,9 m) Positivt behandlingssvar: elotuzumab: 79% kontroll: 66%	PFS: Elotuzumab 10 mg/kg: 33 månader elotuzumab 20 mg/kg: 18 månader för Positivt behandlingssvar: elotuzumab 10 mg/kg: 92% elotuzumab 20 mg/kg: 76%	PFS 1 år: Elotuzumab: 39% (mediantid 9,7 m) Kontroll: 32% (mediantid 6,9 m)

Referenser

1. Moreau P, Touzeau C. Elotuzumab for the treatment of multiple myeloma. *Future oncology*. 2014;10(6):949–956.
2. Bristol-Myers Squibb B. Bristol-Myers Squibb and AbbVie Receive U.S. FDA breakthrough therapy designation for elotuzumab, an investigational humanized monoclonal antibody for multiple myeloma. Bristol-Myers Squibb, BMS. 2014. <http://news.bms.com/press-release/rd-news/bristol-myers-squibb-and-abbvie-receive-us-fda-breakthrough-therapy-designatio>
3. Regionalt Cancercentrum Väst. Myelom, Nationell rapport för anmälningar 2008–2011 och ett års uppföljning av 2008–2010 från Nationellt kvalitetsregister för myelom. Rapport nr 3, 2013. <http://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/myelom/arsrapport-myelom-2013.pdf>
4. Plasmacellsgruppen S. Myelom. Nationella riktlinjer 2013-04-25. Revideras senast 2015-01-31. 2013. www.sfhem.se/Files.aspx?f_id=91555
5. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood*. 2008;111(5):2516–2520.
6. Liwing J, Uttervall K, Lund J, et al. Improved survival in myeloma patients: starting to close in on the gap between elderly patients and a matched normal population. *British journal of haematology*. 2014;164(5):684–693.
7. Andersson B, Veskovski, Strandell, Samuelsson, Svanberg, Liljegren. Läkemedelsbehandling vid relaps av myelom; bortezomib, lenalidomid, talidomid. HTA-rapport 2011:32 2011. Nedladdad 28 april 2015. <http://www.sahlgrenska.se/upload/SU/HTA-centrum/HTA-rapporter/HTA-rapport%20%20Myelom%202011-02-21%20till%20publicering.pdf>
8. Garderet L, Iacobelli S, Moreau P, et al. Superiority of the triple combination of bortezomib-thalidomide-dexamethasone over the dual combination of thalidomide-dexamethasone in patients with multiple myeloma progressing or relapsing after autologous transplantation: the MMVAR/IFM 2005-04 randomized phase III trial from the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(20):2475–2482.
9. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al: Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *The New England journal of medicine*. 2007;357(21):2133–2142.
10. Jakubowiak AJ, Offidani M, Pegourie B, et al. A randomized, open-label, phase 2 study of bortezomib and dexamethasone with or without elotuzumab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. Abstract. American Society of Clinical Oncology. Chicago; 2015.
11. Lonial S, Jagannath S, Moreau P, et al: Phase I/II study of elotuzumab plus lenalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: updated Phase II results and phase I/II long term safety. Abstract. American Society of Clinical Oncology 2013 Annual Meeting, May 31–June 4 2013. Chicago, IL, USA.

12. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *The New England journal of medicine*. 2015;373(7):621–631.
13. Jakubowiak AJ, Benson DM, Bensinger W, et al. Phase I trial of anti-CS1 monoclonal antibody elotuzumab in combination with bortezomib in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(16):1960–1965.
14. Zonder JA, Mohrbacher AF, Singhal S, et al. A phase 1, multicenter, open-label, dose escalation study of elotuzumab in patients with advanced multiple myeloma. *Blood*. 2012;120(3):552–559.
15. Lonial S, Vij R, Harousseau JL, Facon T, et al. Elotuzumab in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(16):1953–1959.
16. TLV Tandvårds och Läkemedelsförmånsverket. Revlimid i högkostnadsskyddet utan begränsning. Uppdaterad 1 juli 2010, nedladdad 28 april 2015. http://www.tlv.se/Upload/Beslut_2010/bes100701-revlimid.pdf
17. Bristol-Myers Squibb B. Adding investigational agent elotuzumab to standard treatment for multiple myeloma significantly reduced the risk of disease progression, According to new phase III data from ELOQUENT-2 trial published in *New England Journal of Medicine*. 2015. <http://news.bms.com/press-release/adding-investigational-agent-elotuzumab-standard-treatment-multiple-myeloma-significan>
18. Cancerconnect.com. Elotuzumab earns U.S. Food and Drug Administration breakthrough therapy designation for multiple myeloma. 2015. <http://news.cancerconnect.com/elotuzumab-earns-u-s-food-and-drug-administration-breakthrough-therapy-designation-for-multiple-myeloma/>