



Belantamab mafodotin

vid recidiverande eller refraktärt multipelt myelom hos vuxna som tidigare behandlats med proteasomhämmare, immunmodulerare och anti-CD38-antikropp

En preliminär bedömning

Datum för leverans: 2020-06-16

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.

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

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

Rapport

Allmänt om substansen

Belantamab mafodotin (GSK-2857916), som utvecklas av GlaxoSmithKline i samarbete med Seattle Genetics, är ett antikropps-läkemedelskonjugat (antibody-drug conjugate, ADC) bestående av en monoklonal antikropp riktad mot humaniserad anti-B-cells mognadsantigen (B-cell maturation antigen BCMA) konjugerad till den cytotoxiska substansen auristatin F [1]. BCMA är en tumörnekrosfaktorreceptor (TNF receptor superfamily member 17 (TNFRSF17),) på cellytan av normala och maligna plasmaceller [1, 2]. Aktivering av denna receptor stimulerar överlevnad av mogna B-celler. Om receptorn blockeras hämmas tillväxt och överlevnad av myelomceller *in vitro* [1]. Genom att koppla antikroppen belantamab till tubulinhämmaren mafodotin (även kallad monometyl auristatin F) åstadkoms en riktad antikroppsberoende och cellmedierad cytotoxicitet och apoptos av myelomceller [3].

Indikationen för belantamab mafodotin är recidiverande eller refraktärt multipelt myelom hos vuxna som tidigare behandlats med proteasomhämmare, immunmodulerare och anti-CD38-antikropp [3]. Doseringen är 2,5 mg/kg som intravenös infusion under minst 30 minuter var tredje vecka [3, 4].

Förväntat godkännande

Substansen fick 2017 sär-läkemedels- och PRIME-status av den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA och Breakthrough Therapy status av den amerikanska motsvarigheten FDA [2].

Ansökan om marknadsföringstillstånd för belantamab mafodotin lämnades in i januari 2020 och bedöms inom den accelererade godkännandeprocessen [3]. Möjligt godkännande är därmed oktober 2020.

Kliniskt behov och patientpopulation

Myelom är en malign hematologisk sjukdom i det lymfatiska B-cellssystemet [5, 6]. Malignt omvandlade plasmaceller, myelomceller, infiltrerar benmärgen. De flesta symtom kommer från att myelomcellerna producerar cytokiner som stimulerar till skeletturkalkning.

I Sverige rapporteras runt 600 nya myelomfall varje år, något fler män än kvinnor [6]. De flesta som insjuknar är äldre, men sjukdomen kan förekomma även hos yngre individer [5]. Det är endast en mindre andel av myelomfallen som är recidiverande och refraktära efter behandling med proteasomhämmare, immunmodulerare och anti-CD38-antikropp.

År 2018 uppskattades antalet som kan bli aktuella för anti-CD38-antikroppen daratumumab av NT-rådet till 200 individer [7]. I februari 2020 hade på knappt 1,5 år 385 individer satts in på daratumumab och 192 avslutat behandlingen [8]. Om alla som avslutat denna behandling kommer att vara aktuella för belantamab mafodotin är oklart. Eftersom icke-effektiv eller överkänslighet mot anti-CD38-antikropsbehandling ingår i den föreslagna indikationen för belantamab mafodotin uppskattas patientpopulationen, baserat på ovan, kunna uppgå till 100–150 per år.

Förskrivarkategori

Hematologer och onkologer.

Rekommenderad behandling idag

Multipelt myelom behandlas om det är symtomgivande eller har gett radiologisk skelettpåverkan [6]. Vid registrering i myelomregistret är cirka 20 procent asymtomatiska [9]. Valet av behandling styrs av åldern i första hand. För individer upp till ca 65–70 års ålder utan signifikant samsjuklighet rekommenderas induktionsbehandling följt av högdosbehandling med autolog stamcellstransplantation. Behandlingen av äldre patienter omfattar inte högdosbehandling.

Cirka hälften av patienterna som registrerades i det nationella kvalitetsregistret hade god respons på första linjens behandling och runt 20 procent recidiverade inom ett år [9].

Vid återfall, i synnerhet om detta dröjt, använder man vanligen samma behandling som i första linjen förutsatt att denna tolererats väl. Vanligen används kombinationer av proteasomhämmare (bortezomib, karfilzomib) och immunmodulerande läkemedel (talidomid, lenalidomid, pomalidomid), ofta kombinerade med steroider, och i utvalda fall också konventionell cytostatikabehandling.

Vid snabbare återfall ges kombinationsbehandling med minst tre läkemedel, vanligen inkluderande proteasomhämmaren karfilzomib. För yngre individer kan även allogen benmärgstransplantation bli aktuellt.

Oavsett ålder ges bisfosfonater parallellt med övrig behandling [6]. För individer med myelom som är refraktärt eller recidiverande efter dessa behandlingar finns begränsat med ytterligare behandlingsalternativ förutom palliativ cytostatikabehandling med cyklofosamid och kortison, alternativt lågdos talidomid [6].

Klinisk effekt

Det finns ännu inga publicerade data från någon fas III-studie och jämförelse med andra läkemedel saknas. Den patientgrupp som studeras är vuxna med multipelt myelom som recidiverat eller som inte har svarat på omfattande tidigare behandling inklusive proteasomhämmare, immunmodulerare, anti-CD38-behandling och stamcellstransplantation [4, 10]. Primärutfallet är kliniskt svar ("overall response") definierat som konfirmerat partiellt svar eller bättre enligt International Myeloma Working Group uniform response criteria for multiple myeloma [4, 10, 11].

I fas I-studien DREAMM-1 visade man att 60 procent av de 35 patienter som behandlades med belantamab mafodotin 3,4 mg/kg fick ett positivt svar [10]. Den större fas II-studien DREAMM-2 med 221 patienter var ”overall response” på belantamab mafodotin 2,5 mg/kg eller 3,4 mg/kg, 31 respektive 34 procent [4]. Studieresultaten sammanfattas i tabell 1. Medianduration för progressionsfri överlevnad (PFS) var 2,9 månader i gruppen som erhöll 2,5 mg/kg och 4,9 månader med 3,4 mg/kg.

Eftersom uppföljningstiden var begränsad till 6,3 månader (IQR 3,7–7,7) i 2,5 mg/kg-gruppen och 6,9 månader (IQR 4,8–7,9) i 3,4 mg/kg-gruppen har man inte kunnat rapportera någon medianduration för kliniskt svar. [4].

Kliniska observanda

De vanligaste biverkningarna som ledde till dosreduktion av belantamab mafodotin i DREAMM-1 var suddig syn (31 %), trombocytopeni (11 %) och keratit (9 %) [10]. Liknande orsaker till dosreduktion framkom i DREAMM-2 med suddig syn (34 %) och trombocytopeni (17 %) [12]. Keratopati och korneal påverkan av någon grad rapporterades av 69 procent av patienterna i DREAMM-2 [4, 12].

För att minska risken för ögonbiverkningar användes en kylande ögonmask under infusionen och man använde sig av ögondroppar med kortikosteroider eller tårsubstitut. Ögonundersökning av oftalmolog (eller optometrist) före behandlingsstart och därefter var tredje vecka ingick i studieprotokollet [4].

I DREAMM-2 rapporteras två dödsfall som kunde vara potentiellt behandlingsrelaterade [4]. Ett fall av sepsis i 2,5 mg/kg dosen och ett fall av hemofagocyterande lymfocytos i 3,4 mg/kg gruppen [4].

Andra avslutade och pågående studier med aktuell substans

Studieprogrammet för belantamab mafodotin omfattar åtta studier hos patienter med recidiverande/refraktärt multipelt myelom inkluderat de ovan nämnda DREAMM-1 och 2 [3]:

fas I/II

- DREAMM-4 där effekt och säkerhet av belantamab mafodotin i kombination med pembrolizumab studeras (NCT03848845)
- DREAMM-5 jämför belantamab mafodotin med nya innovativa anticancerkombinationsbehandlingar (NCT04126200)
- DREAMM-6 studerar säkerhet för kombination av belantamab mafodotin med lenalidomid+dexametason eller bortezomib+dexametason (NCT03544281)

fas III

- DREAMM-3, en öppen studie där belantamab mafodotin planeras att jämföras med pomalidomid och lågdos dexametason;
- DREAMM-7 planeras att jämföra kombination av belantamab mafodotin och bortezomib+dexametason med daratumumab+bortezomib+dexametason
- DREAMM-8 planeras att jämföra belantamab mafodotin kombinerat med pomalidomid+lågdos dexametason med bortezomib+pomalidomid+lågdos dexametason [3].
- DREAMM-9, belantamab mafodotin + bortezomib+lenalidomid+lågdos dexametason hos patienter med nydiagnostiserat multipelt myelom som ej kan bli aktuella för transplantation (NCT04091126)
- DREAMM-10, planeras jämförelse mellan belantamab mafodotin i kombination med en ny substans och standardbehandling.

De studier som har NCT-referens är påbörjade och rekryterar studiedeltagare [3].

Andra substanser i pipeline för samma indikation

Den 2 mars 2020 godkände FDA den monoklonala anti-CD38-antikroppen isatuximab för kombinationsbehandling med pomalidomid och dexametason till patienter med recidiverande/refraktärt multipelt myelom som erhållit minst två tidigare behandlingar inklusive lenalidomid och en proteasomhämmare [13]. Ytterligare en anti-CD38-antikropp (TJ202) befinner sig i fas III (NCT03952091).

Den BCMA-inriktade CAR T-cellskandidaten idekabtagen vikleucel (ide-cel, bb2121) utvärderas i fas III (NCT03651128) och flertalet liknande anti-BCMA-inriktade terapikandidater befinner sig i tidig utvecklingsfas [14].

Selinexor, en peroral hämmare av det nukleära exportproteinet XPO1 som medierar transport av tumorsuppressorer och andra regulatoriska proteiner, är i utvecklingsfas III (NCT03110562) där det utvärderas som tillägg till bortezomib och dexametason vid recidiverande/refraktärt multipelt myelom efter en till tre tidigare kurer.

Den peptidlänkade alkyleraren Melflufen (melfalan flufenamid) befinner sig också i utvecklingsfas III (NCT03151811), liksom den på marknaden befintliga Bcl-2-hämmaren venetoklax (NCT03539744) som utvärderas för en subgrupp av patienter som bär på translokationen t(11;14).

I studiedatabasen Clinicaltrials.gov är totalt 87 kliniska myelom-studier registrerade som aktiva i utvecklingsfas III, varav 37 studier har pågående patientrekrytering [15].

Pris

Priset är idag okänt. Kostnaden för en behandlingscykel (28 dagar) med kombinationen karfilzomib och lenalidomid ligger på cirka 100 000 kronor [16].

Kostnadsmässiga och andra konsekvenser för vården

Idag finns mycket litet annan farmakologisk behandling än palliativ cytostatika- och annan symtomlindrande behandling, att erbjuda denna patientgrupp som recidiverar eller är refraktära efter tredje linjens myelombehandling. Infusionerna kräver dagvård vilket dock finns uppbyggt för denna patientgrupp. Monitorering av ögonstatus vid varje dosering kommer att krävas vilket inte görs rutinemässigt på denna patientgrupp idag.

Uppföljningsmöjligheter

Sedan 2008 finns ett nationellt kvalitetsregister för myelom som möjliggör uppföljning avseende behandling och utfall [9]. Täckningsgraden har beräknats till 98 procent vid anmälan av diagnos och ettårsuppföljning finns för 94 procent av individerna i registret [9].

Andra marknader

Belantamab mafodotin är inte godkänd på någon annan marknad [3].

Troliga framtida försäljningsargument

Belantamab mafodotin kommer rimligen föras fram som första läkemedlet i sin klass och en ny behandlingsstrategi för patienter med svårbehandlat multipelt myelom. Författarna till den tidigare diskuterade studien DREAMM-2 understryker att tolerabiliteten är god vilket gör läkemedlet till en kandidat för kombinationsbehandlingar och ett bra alternativ för patienter

som inte tål andra myelombehandlingar [4], Hal Barron, chef för forskning och utveckling på GSK har uttalat sig “I am pleased with the results of the DREAMM-2 study and excited about what these data could mean for patients with multiple myeloma who have exhausted other lines of treatment” [17].

Författare

Gustaf Beijer

ST-läkare

Klinisk farmakologi

Karolinska Universitetssjukhuset

Mia von Euler

Professor, Specialist i neurologi och klinisk farmakologi

Klinisk farmakologi

Karolinska Universitetssjukhuset

Ordförande, Expertrådet för nervsystemets sjukdomar

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden

Inga bindningar eller jävsförhållanden.

Tabell 1. Studieupplägg och utvalda nyckelresultat.

	DREAMM-1 [10]	DREAMM-2 [4, 12]	
Studietyp	Öppen fas I-multicenterstudie	Randomiserad, öppen, tvåarms, fas II-multicenterstudie	
Antal patienter	73 (51% män) medelålder 66 år	221 (54% män) medelålder 60 år	
Inklusions-kriterier (urval)	-≥18 år - histologiskt/cytologiskt konfirmerat multipelt myelom -ECOG 0–1 -Autolog stamcellstx >100 dgr pre-inklusion/ej lämplig för tx -Refraktär på alkylator, immunmodulerare och proteasomhämmare	-≥18 år -Recidiverande eller refraktärt histologiskt/cytologiskt konfirmerat multipelt myelom -ECOG 0–2 -Autolog stamcellstx >100 dgr pre-inklusion/ej lämplig för tx -Sjukdomsprogression efter ≥3 linjer antimyelombehandling -Refraktär till en immunmodulerare och proteasomhämmare -Refraktär/överkänslig till anti-CD38 monoklonal antikropp -Adekvat organfunktion inkl. eGFR ≥30 ml/min/1,73m ²	
Exklusions-kriterier (urval)	-Ej adekvat organfunktion -Avvikande lever- eller blodstatus -För del 2: creatinine clearance ≥50 ml/min	-Tidigare BCMA-terapi, högdossteroider eller experimentellt läkemedel inom 14 dgr/5 t _{1/2} -Tidigare allogena stamcellstx -Pågående korneal epitelial sjukdom -Tidigare allvarlig/okontrollerad fysisk eller psykisk sjukdom	
Behandlingar	Del 1: BM: 0,03–4,60 mg/kg, v3v Del 2: 0,34 mg/kg	BM: 2,5 mg/kg eller 3,4 mg/kg v3v	
Uppföljningstid	16 behandlingscykler	Effekt: upp till 16 doser under 1 år Säkerhet: 45 dagar efter studieslut	
Central primär utfallsvariabel	Maximalt tolererbar dos BM	Andelen patienter med "overall response" (konfirmerat partiellt svar eller bättre enligt IMWG)	
Resultat, centrala primära utfallsvariabeln	Alla prövade doser tolererades.	2,5 mg/kg (n=97) 30 (31%, 97,5%KI 20,8–42,6)	3,4 mg/kg (n=99) 34 (34%, 97,5%KI 23,9–46,0)
Sekundära utfallsvariabler (urval)	-Farmakokinetisk profil -Antikroppar mot BM -Klinisk aktivitet, "overall response" (andel med konfirmerat partiellt svar eller bättre enligt IMWG)	-Varaktighet av behandlings svar -Tid till behandlings svar -Progressionsfri överlevnad (PFS) -Överlevnad, generell -Andel med minst minimalt behandlings svar	
Resultat, sekundära utfallsvariabler (urval)	Overall response rate i del 2 (n=35) 60,0% (95% CI 42,1–76,1)	2,5 mg/kg (n=97) ≥4 mån PFS: 18 (19%) PFS: 2,9 mån (95% KI 2,1–3,7) Levande: 65 (67%)	3,4 mg/kg (n=99) ≥4 mån PFS: 25 (25%) PFS: 4,9 mån (95%KI 2,3–6,2) Levande: 69 (69%)
På behandling vid studieslut		2,5 mg/kg (n=97) 22 (23%)	3,4 mg/kg (n=99) 25 (25%)
Biverkningar grad 3–4	Del 2:	2,5 (n=95)	3,4 (n=99)
Keratopati mm	6 (18%)	26 (27%)	21 (21%)
Trombocytopeni	12 (35%)	19 (20%)	33 (33%)
Anemi	5 (14%)	19 (20%)	38 (40%)
Död	0	1 (1%)	1 (1%)

BM: belantamab mafodotin, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group performance status, tx: transplantation, sjd: sjukdom, IMWG: International Myeloma Working Group uniform response criteria for multiple myeloma

Referenser

1. Musto, P. and F. La Rocca, *Monoclonal antibodies in relapsed/refractory myeloma: updated evidence from clinical trials, real life studies and meta-analyses*. *Expert Rev Hematol*, 2020 Apr;13(4):331-349.
2. ADC Review. *Belantamab mafodotin / GSK2857916 / J6M0-mcMMAF*. [cited 2020 March, 23]; Available from: <https://www.adcreview.com/drugmap/gsk2857916-j6m0-mcmmaf/>.
3. GSK. *GSK announces European Medicines Agency (EMA) accepted marketing authorisation application for belantamab mafodotin for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma*. 2020 [cited 2020 March, 23]; Available from: <https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/gsk-announces-european-medicines-agency-ema-accepted-marketing-authorisation-application-for-belantamab-mafodotin-for-the-treatment-of-relapsed-or-refractory-multiple-myeloma/>.
4. 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.
5. Mellqvist, U. *Myelom (multipelt myelom, myelomatos) 2020* [cited 2020 March, 23]; Available from: <https://internetmedicin.se/page.aspx?id=691>.
6. *Nationellt vårdprogram myelom*. Regionala Cancercentrum i samverkan. Kunskapsbank för cancervården [cited 2020 March, 23]; Available from: <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/myelom/varprogram/>.
7. NT-rådet. *Darzalex (daratumumab) vid indikation multipelt myelom*
NT-rådets yttrande till landstingen 2018-04-19. 2018 [cited 2020 March, 23]; Available from: [https://janusinfo.se/download/18.1dfa69ad1630328ad7c41b4b/1535626539471/Daratumumab-\(Darzalex\)-180419.pdf](https://janusinfo.se/download/18.1dfa69ad1630328ad7c41b4b/1535626539471/Daratumumab-(Darzalex)-180419.pdf).
8. Regioner i Samverkan. *Nya läkemedel vid multipelt myelom*
Uppföljning av ordnat införande 2020-02-12. 2020 [cited 2020 MArch, 23]; Available from: <https://janusinfo.se/download/18.14ebe1f017014ab3c59be5c7/1581511519031/Uppfoljning-Darzalex-200212.pdf>.
9. *Nationellt kvalitetsregister myelom*. [cited 2020 March, 23]; Available from: <https://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/myelom/kvalitetsregister/>.
10. Trudel, S., et al., *Targeting B-cell maturation antigen with GSK2857916 antibody-drug conjugate in relapsed or refractory multiple myeloma (BMA117159): a dose escalation and expansion phase 1 trial*. *Lancet Oncol*, 2018. **19**(12): p. 1641-1653.
11. *International Myeloma Working Group (IMWG) Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma*. [cited 2020 March, 24]; Available from: <https://www.myeloma.org/resource-library/international-myeloma-working-group-imwg-uniform-response-criteria-multiple>.
12. Popat, R., et al., *Characterisation of response and corneal events with extended follow-up after belantamab mafodotin (GSK2857916) monotherapy for patients with*

- relapsed multiple myeloma: a case series from the first-time-in-human clinical trial.* Haematologica, 2020 Feb 27. pii: haematol.2019.235937.
13. FDA. *FDA approves isatuximab-irfc for multiple myeloma* 2020 [cited 2020 March, 24]; Available from: <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/fda-approves-isatuximab-irfc-multiple-myeloma>.
 14. Lei, M., et al., *Current management and emerging treatment strategies for multiple myeloma.* Rinsho Ketsueki, 2019. **60**(9): p. 1243-1256.
 15. ClinicalTrials.org [cited 2020 March, 23]; Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Multiple+Myeloma&Search=Apply&recrs=a&recrs=d&age_v=&gndr=&type=Intr&rslt=&phase=2.
 16. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. *Underlag för beslut i regionerna. Kyprolis (karfilzomib) Pulver till infusionsvätska*https://www.tlv.se/download/18.6544d84e16f0e5e190318032/1576576637197/bes191209_underlag_kyprolis.pdf
 17. Inacio, P. *GSK's Belantamab Mafodotin Shows Promise for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.* 2019 [cited 2020 March, 24]; Available from: <https://myelomaresearchnews.com/2019/08/28/gsk-belantamab-mafodotin-shows-promise-for-relapsed-or-refractory-multiple-myeloma/>.