Statens legemiddelverk

Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2022_113:
Teklistamab (Tecvayli) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose, som har fått minst tre tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff, og har vist sykdomsprogresjon under siste behandling.

Vurdering av innsendt dokumentasjon

20.03.2023

Statens legemiddelverk

Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortings-melding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, nyemetoder.no.

Legemiddelverkets rolle er å vurdere enkeltstående legemidler, såkalte hurtige metodevurderinger. En hurtig metodevurdering er en kunnskapsoppsummering basert på kliniske data for effekt og sikkerhet samt kostnader knyttet til det aktuelle legemiddelet. I tillegg vurderes alvorlighetsgraden av den aktuelle sykdommen. Formålet med hurtige metodevurderinger er å utarbeide et grunnlag for å vurdere de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. For å vurdere nytte og ressursbruk beregnes merkostnaden for hvert "gode leveår" det nye legemidlet gir sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager. På fagspråket defineres dette som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY) og er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen); dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, under markedsføringstillatelsesprosedyren. Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemiddelet. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet og innhente tilleggsopplysninger fra firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukere. Legemiddelfirmaet utarbeider vanligvis en helseøkonomisk modell for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. I enkelte saker er det bestilt en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet, eller en etablering av relativ effekt. Rapporten fra Legemiddelverket vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene. Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen. I tillegg kan legemidler forbundet med stor usikkerhet/lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon og/eller hvor det er store budsjettkonsekvenser, gis lavere prioritet.

Noe av informasjonen i Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se her for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på Legemiddelverkets hjemmesider (www.legemiddelverket.no).

Oppsummering

Formål
Forenklet metodevurdering av Tecvayli (teklistamab). Legemiddelverket har oppsummert effekt og sikkerhet ved bruk av Tecvayli i henhold til bestilling ID2022_113: e*n forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for teklistamab (Tecvayli) til behandling av voksne med residiverende og refraktær myelomatose, som har fått minst tre tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff, og har vist sykdomsprogresjon under siste behandling. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.*

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Janssen og godkjent preparatomtale (1). Janssen har sendt inn en oppsummering av effekt og sikkerhetsdata fra den ukontrollerte, pivotale kliniske studien (MajesTEC-1). I tillegg har Janssen gjennomført en indirekte sammenlikning mot en ekstern kontrollarm for å belyse den relative effekten av Tecvayli sammenliknet med dagens standard behandling. En indirekte sammenlikning er ikke bestilt av Bestillerforum for Nye metoder og er ikke beskrevet i rapporten.

Bakgrunn
Denne metodevurderingen omhandler Tecvayli til behandling av residiverende og refraktært multippelt myelom (RRMM). Den generelle kliniske effekten av Tecvayli ved behandling av RRMM er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelsen (MT). For Tecvayli er det innvilget en betinget markedsføringstillatelse (MT) som forplikter MT-innehaver til å levere komplette data i etterkant av godkjenningen. Dataene som skal leveres inkluderer den endelige studierapporten fra den pivotale studien (MajesTEC-1) samt bekreftende data fra en randomisert fase 3-studie som sammenligner Tecvayli i kombinasjon med daratumumab mot daratumumab, pomalidomid og deksametason (DPd) eller daratumumab, bortezomib og deksametason (DVd) hos pasienter med RRMM etter 1-3 tidligere behandlinger. Forfallsdato for disse forpliktelsen er desember respektive mars 2028. Resultatene fra fase 3-studien vil trolig kunne danne grunnlag for å beregne kostnadseffektivitet for Tecvayli hos pasienter med 1-3 tidligere behandlingslinjer.

Om sykdom/tilstand
Multippelt myelom (MM, benmargskreft, myelomatose) er en blodkreftform som manifesterer seg med ukontrollert vekst av plasmaceller i benmargen. Myelomcellene fortrenger de normale cellene i benmargen og fører til reduksjon av mengden av normale blodceller og immunglobuliner. Myelomcellene sprer seg vanligvis i benmargen i knoklene og kan også spre seg til blodbanen. Plager som pasienten merker først er vedvarende smerter som ofte kommer fra skjelettet og/eller nyrene. Svulstvevet fortrenger den normale benmargen og bryter ned benvev slik at det oppstår osteoporose og brudd. Nyrefunksjonen svekkes av proteinavleiringer som blokkerer nyrekanalene. Hyperkalsemi, nyresvikt og infeksjoner er de viktigste komplikasjonene (2-4).

Pasientgrunnlag
Rundt 3000 personer lever i dag med myelomatose i Norge og i 2021 ble det diagnostisert 521 nye tilfeller (5). Janssen har antatt at litt under 30 % av disse (150 pasienter) vil være trippeleksponert og kvalifisere for behandling i 4. linje. Videre har de antatt at en andel av pasientene vil motta annen standardbehandling og at ca 20 pasienter per år vil inngå i kliniske studier. Basert på disse antagelsene estimerer firma at ca 40 pasienter vil være aktuelle for behandling med Tecvayli iht. godkjent indikasjon det første året etter innføring, dersom metoden innføres. Det er usikkerhet rundt pasientanslag videre

frem i tid. Det antas allikevel at Tecvayli i økende grad vil fortrenge dagens standardbehandling og at antall pasienter vil øke opp til ca. 65 pasienter per år i løpet av de neste fem årene. Firmas anslag bekreftes av de medisinske fageksperter Legemiddelverket har konsultert.

Behandling av residiverende og refraktært multippelt myelom (RRMM) i norsk klinisk praksis
RRMM behandles i all hovedsak medikamentelt. Det finnes i dag flere hovedgrupper av legemidler som benyttes i ulike kombinasjoner. For pasienter som er trippeleksponert (dvs. eksponert for immunmodulerende middel (MiD), proteasomhemmer (PI) og CD-38 monoklonalt antistoff (mAb)), er behandlingstilbudet mer begrenset. Kompleksiteten både i medikamentkombinasjoner og antall behandlingssekvenser gjør at det allikevel vil være flere mulige behandlingsalternativer også for disse pasientene (6, 7). Basert på godkjent bruksområde for Tecvayli, gjeldende kliniske retningslinjer og innspill fra kliniske eksperter, vurderer Legemiddelverket at det per i dag primært vil være aktuelt å behandle pasienter i 4. linje med kombinasjoner som inkluderer pomalidomid (ca. 80 % av pasientene) eller karfilzomib (ca. 20% av pasientene).

Alvorlighet og helsetap
Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering, og ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad. I en tidligere metodevurdering (ID2019_137) i en liknende pasientpopulasjon (voksne pasienter med RRMM som har fått minst to tidligere behandlinger) har Legemiddelverket beregnet et absolutt prognosetap (APT) på ca. 10 QALY (8).

Effekt og sikkerhetsdokumentasjon
Effekt og sikkerhet er evaluert basert på en ukontrollert, åpen, fase 1/2 multikohort studie, med effektdata fra 165 RRMM pasienter, trippeleksponert for IMiD, PI og CD-38 mAb og behandlet fra 4. linje (MajesTEC-1) (9). Studien rapporterte en total responsrate (primærendepunkt) på 63 %. Nesten 40 % av pasientene (n=65) oppnådde komplette responser, hvor av 46 % (n=30) hadde minimal restsykdom (MRD). Median responsvarighet var 18,4 måneder og 68,5 % av pasientene som svarte på behandlingen var i fortsatt respons etter 12 måneder. Ved en median oppfølgingstid på 14 måneder var median PFS og OS estimert til 11,3 respektive 18,3 måneder. Sikkerhetsprofilen for Tecvayli var ikke-neglisjerbar. Alvorlige bivirkninger ble rapportert hos 65 % av pasientene og inkluderte blant annet pneumoni (16 %), COVID-19 (15 %), cytokinfrigjøringssyndrom (8 %) og sepsis (7 %).

Legemiddelverkets vurdering
Den pivotale studien MajesTEC-1 rapporterer høye responsrater, støttet av data på minimal restsykdom og responsvarighet. Det er viss usikkerhet knyttet til den eksterne validiteten av pasientpopulasjonen. Videre er det usikkerhet knyttet til effektstørrelsen for tid-til hendelse endepunktene, dels pga. noe umodne data og dels pga. manglende kontrollarm, der det ikke er mulig å isolere behandlingseffekten fra effekten av pasientrelaterte faktorer. Behandlingsnytten er dermed primært dokumentert gjennom responsrater støttet av responsvarighet. Effektstørrelsen på disse endepunktene anses som klinisk relevant.

Bekreftende data fra en randomisert fase 3-studie som sammenligner Tecvayli i kombinasjon med daratumumab med DPd eller DVd hos pasienter med RRMM etter 1-3 tidligere behandlingslinjer forventes i 2028. Resultatene fra denne fase 3-studien vil trolig kunne danne grunnlag for å beregne kostnadseffektivitet for Tecvayli hos pasienter med 1-3 tidligere behandlingslinjer.

Innholdsfortegnelse

FORORD **2**

OPPSUMMERING **3**

INNHOLDSFORTEGNELSE **5**

LOGG **6**

1 BAKGRUNN **10**

1.1 Problemstilling **10**

1.2 Residiverende og refraktært multippelt myelom (RRMM) **10**
1.2.1 Pasientgrunnlag 11

1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap **11**

1.4 Behandling av pasienter med residiverende og refraktær myelomatose, som har fått minst tre tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende middel (IMiD), en proteasomhemmer (PI) og et monklonalt anti-CD38-antistoff (mAb), og har vist sykdomsprogresjon under siste behandling. **12**
1.4.1 Behandling med teklistamab 12
1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis 13
1.4.3 Plassering av teklistamab i behandlingstilbudet 14
1.4.4 Komparator 14
1.4.5 Behandling med komparatorregimer brukt i norsk klinisk 15

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON **16**
2.1.1 Pasientpopulasjon 16
2.1.2 Effektresultater 18
2.1.3 Sikkerhetsresultater 23
2.1.4 Pasientrapporterte utfallsmål 25
2.1.5 Legemiddelverkets vurdering av innsendt dokumentasjon 27
2.1.6 Pågående kliniske studier 29

3 OPPSUMMERING OG DISKUSJON **31**

REFERANSER **33**

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT **34**

Logg

Bestilling:	***ID2022_113: Teklistamab (Tecvayli) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose, som har fått minst tre tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff, og har vist sykdomsprogresjon under siste behandling.***
Bestillingsordlyd:	En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for teklistamab (Tecvayli) til behandling av voksne med residiverende og refraktær myelomatose, som har fått minst tre tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff, og har vist sykdomsprogresjon under siste behandling. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.
Forslagstiller:	Statens Legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Janssen
Preparat:	Tecvayli
Virkestoff:	Teklistamab
Indikasjon:	Som monoterapi til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose, som har fått minst tre tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff, og har vist sykdomsprogresjon under siste behandling.
ATC-kode:	L01FX24

Prosess

Tidspunkt for MT for legemiddelet/indikasjonsutvidelsen	23-08-2022
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	24.08.2022
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	07.10.2022
Klinikere kontaktet for første gang	15-11-2022
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	11-11-2022

I påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	14 dager
Rapport ferdigstilt:	20-03-2020
Saksbehandlingstid:	164 dager hvorav 14 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 150 dager.
Saksutredere:	Helga Haugom Olsen
Kliniske eksperter:	Ingerid Abrahamsen Kristina Anderson
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

Ordliste

AE	Adverse event
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
BCMA	B celle modningsantigen
C	Syklofosfamid
CAR-T	Kimerisk antigenreseptor-T-celle
CD	Cluster of differentiation
CR	Komplett respons
CRS	Cytokin release syndrom
D	Daratumumab
D	Deksametason
DOR	Responsvarighet
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D-5L	EuroQoL 5 Dimensions, 5 Levels
GHS	Global helse status
HDAC	Histone deacetylase
HMAS	Høydose kjemoterapi med autolog stamcellestøtte
HRQoL	Helserelatert livskvalitet
IMiD	Immunmodulerende legemiddel
IMWG	International Myeloma Working Group
IRC	Uavhengig komitévurdering
ISS	International Staging System
K	Karfilzomib
KI	Konfidens intervall
KM	Kaplan-meier

LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
mAb	Monoklonalt antistoff
MM	Multippelt myelom
MRD	Minimal restsykdom
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
NE	Ikke estimerbart
NGS	Neste generasjons sekvensering
ORR	Total respons rate
OS	Totaloverlevelse
P	Pomalidomid
Pan	Panobinostat
PD	Progressiv sykdom
PI	Proteasomhemmer
PFS	Progresjonsfri overlevelse
QALY	Kvalitetsjustert leveår
R	Lenalidomid
RRMM	Residiverende og refraktært multippelt myelom
SAE	Serious adverse event
SC	Subkutant
SD	Standardavvik
SD	Stabil sykdom
sCR	Stringent komplett respons
SLAMF7	SLAM-familiemedlem 7
TEAE	Treatment-emergent adverse event
V	Bortezomib
VAS	Visuell Analog Skala
VGPR	Veldig god partiell respons

1 Bakgrunn

1.1 Problemstilling

Forenklet metodevurdering av teklistamab (Tecvayli). Legemiddelverket har oppsummert effekt og sikkerhet ved bruk av teklistamab i henhold til bestilling ID2022_113: *som monoterapi til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose, som har fått minst tre tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff, og har vist sykdomsprogresjon under siste behandling*, og godkjent preparatomtale (1).

Beslutning i Bestillerforum for Nye metoder (26.09.2022, oppdatert 15.11.2022):

En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for teklistamab (Tecvayli) til behandling av voksne med residiverende og refraktær myelomatose, som har fått minst tre tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff, og har vist sykdomsprogresjon under siste behandling. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Janssen og godkjent preparatomtale. Teklistamab fikk en betinget markedsføringstillatelse 23.08.2022 (10), som forplikter MT-innehaver til å levere komplette data i etterkant av godkjenningen. Dataene som skal leveres inkluderer den endelige studierapporten fra den pivotale MT-studien (MajesTEC-1) samt bekreftende data fra en randomisert fase 3-studie som sammenligner teklistamab i kombinasjon med daratumumab mot daratumumab, pomalidomid og deksametason (DPd) eller daratumumab, bortezomib og deksametason (DVd) hos pasienter med RRMM etter 1-3 tidligere behandlinger. Forfallsdato for disse forpliktelsen er desember respektive mars 2028.

Janssen har sendt inn en oppsummering av effekt og sikkerhetsdata fra den ukontrollerte, pivotale kliniske studien som lå til grunn for markedsføringstillatelsen (MajesTEC-1). I tillegg har Janssen gjennomført en indirekte sammenlikning mot en ekstern kontrollarm for å belyse den relative effekten av teklistamab sammenliknet med dagens standard behandling. En indirekte sammenlikning er ikke bestilt av Bestillerforum for Nye metoder og er ikke beskrevet i rapporten. På generelt grunnlag erfarer Legemiddelverket at det er vanskelig å få tilstrekkelig robuste data for å kunne kvantifisere en relativ effektstørrelse basert på en uankret indirekte sammenlikning. Det er videre noe usikkerhet knyttet til om effekt og sikkerhetsresultatene fra den pivotale studien er overførbare til relevant norsk pasientpopulasjon.

1.2 Residiverende og refraktært multippelt myelom (RRMM)

Multippelt myelom (MM) (benmargskreft, myelomatose) er en blodkreftform som manifesterer seg med ukontrollert vekst av plasmaceller i benmargen. Plasmaceller utvikles fra B-lymfocytter og produserer antistoffer (immunglobuliner), en viktig del av kroppens immunforsvar. Ved myelomatose vil ukontrollert vekst av plasmaceller fortrenge produksjon av normale blodceller og immunglobuliner. Myelomcellene sprer seg vanligvis utover i benmargen i knoklene og danner mange små svulster (multiple myelomer). Sykdommen kan også spre seg til blodbanen.

Pasientene får først symptomer i form av vedvarende smerter fra skjelettet og/eller nyrer. Svulstvevet fortrenger den normale benmargen og bryter ned benvev slik at det oppstår osteoporose og brudd. Nyrefunksjonen svekkes av proteinavleiringer som blokkerer nyrekanalene. Avhengig av hvor i behandlingsforløpet pasientene er, har de ofte betydelig nedsatt livskvalitet, med redusert fysisk funksjonsevne og smerter. Hyperkalsemi, nyresvikt og infeksjoner er de viktigste komplikasjonene forbundet med sykdommen. Nyresvikt og ukontrollerbare infeksjoner er de viktigste dødsårsakene (2-4).

1.2.1 Pasientgrunnlag

Rundt 3000 personer lever i dag med myelomatose i Norge og i 2021 ble det diagnostisert 521 nye tilfeller (5). Janssen har antatt at litt under 30 % av disse (150 pasienter) vil være trippeleksponert og kvalifisere for behandling i 4. linje. Videre har de antatt at en andel av pasientene vil motta annen standardbehandling, og at ca 20 pasienter per år vil inngå i kliniske studier. Basert på disse antagelsene estimerer firma at ca 40 pasienter vil være aktuelle for behandling med teklistamab iht. godkjent indikasjon det første året etter innføring, dersom metoden innføres. Det er usikkerhet rundt pasientanslag videre frem i tid. Det antas allikevel at teklistamab i økende grad vi fortrenge dagens standardbehandling og at antall pasienter vil øke opp til ca. 65 pasienter per år i løpet av de neste fem årene. Firmas anslag bekreftes av de medisinske fageksperter Legemiddelverket har konsultert.

1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere relativ effekt, sikkerhet og kostnader av det aktuelle legemidlet, har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

I en tidligere metodevurdering (ID2019_137) i en liknende pasientpopulasjon (voksne pasienter med RRMM som har fått minst to tidligere behandlinger) har Legemiddelverket beregnet et absolutt prognosetap (APT) på ca. 10 QALY (8).

1.4 Behandling av pasienter med residiverende og refraktær myelomatose, som har fått minst tre tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende middel (IMiD), en proteasomhemmer (PI) og et monklonalt anti-CD38-antistoff (mAb), og har vist sykdomsprogresjon under siste behandling.

1.4.1 Behandling med teklistamab

- Indikasjon
  Teklistamab er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose, som har fått minst tre tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff, og har vist sykdomsprogresjon under siste behandling.
- Virkningsmekanisme
  Teklistamab er et bispesifikt antistoff som binder til CD3 reseptoren uttrykt på overflaten av T-cellene og B celle modningsantigenet (BCMA) som er uttrykt på overflaten av maligne myelomatose B-linjeceller, samt senstadium B-celler og plasmaceller. Med sine to sett av bindingsseter kan teklistamab trekke CD3+ T-celler nært til BCMA+ -celler, noe som resulterer i T-celleaktivering og påfølgende BCMA+ -cellelyse og -død.

- Dosering
  De anbefalte dosene av teklistamab er 1,5 mg/kg ved subkutan (s.c.) injeksjon hver uke, etter opptrappingsdoser på 0,06 mg/kg og 0,3 mg/kg (se doseringsplanen angitt i Tabell 1).

  Behandlingen skal innledes i henhold til doseringsplanen for opptrapping for å redusere insidensen og alvorlighetsgraden av cytokinfrigjøringssyndrom. På grunn av risikoen for cytokinfrigjøringssyndrom, skal pasienter instrueres om å oppholde seg i nærheten av et legesenter, og overvåkes for tegn og symptomer daglig i 48 timer etter administrering av enhver dose i doseringsplanen for opptrapping av teklistamab.

  Pasienter skal behandles med teklistamab frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Tabell 1: Opptrappingsregime for teklistamab 8 (Kilde: Teklistamab SPC).

Doseringsplan	Dag	Dose[a]	
Doseringsplan for opptrapping[c]	Dag 1	Opptrappingsdose 1	0,06 mg/kg enkeltdose
	Dag 3[b]	Opptrappingsdose 2	0,3 mg/kg enkeltdose
	Dag 5[c]	Første vedlikeholdsdose	1,5 mg/kg enkeltdose
Ukentlig doseringsplan[e]	Én uke etter første vedlikeholdsdose og deretter hver uke[d]	Påfølgende vedlikeholdsdoser	1,5 mg/kg én gang i uken

[a] Dosen er basert på faktisk kroppsvekt og skal administreres subkutant.
[b] Opptrappingsdose 2 kan gis mellom 2 til 7 dager etter opptrappingsdose 1.
[c] Første vedlikeholdsdose kan gis mellom 2 til 7 dager etter opptrappingsdose 2. Dette er første fulle behandlingsdose (1,5 mg/kg).

- Bivirkninger
  De hyppigste bivirkningene uavhengig av grad hos pasienter var hypogammaglobulinemi (75 %), cytokinfrigjøringssyndrom (72 %), nøytropeni (71 %), anemi (55 %), smerte i muskler og skjelett (52 %), fatigue (41 %), trombocytopeni (40 %), reaksjon på injeksjonsstedet (38 %), øvre luftveisinfeksjon (37 %), lymfopeni (35 %), diaré (28 %), pneumoni (28 %), kvalme (27 %), feber (27 %), hodepine (24 %), hoste (24 %), forstoppelse (21 %) og smerte (21 %).

  Alvorlige bivirkninger ble rapportert hos 65 % av pasientene som fikk teklistamab, inkludert pneumoni (16 %), COVID-19 (15 %), cytokinfrigjøringssyndrom (8 %), sepsis (7 %), feber (5 %), smerte i muskler og skjelett (5 %), akutt nyreskade (4,8 %), diaré (3,0 %), cellulitt (2,4 %), hypoksi (2,4 %), febril nøytropeni (2,4 %) og encefalopati (2,4 %). Cytokinfrigjøringssyndrom (CRS) var som regel av lav grad og kort varighet (grad 3: 0.6%; ingen grad 4).

For utfyllende informasjon henvises det til preparatomtalen for teklistamab (1).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det foreligger nasjonale retningslinjene for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med maligne blodsykdommer sist oppdatert desember 2021 (7). Myelomatose behandles i hovedsak medikamentelt, og ettersom det ikke eksisterer noen kurativ behandling, tar dagens behandling sikte på å kontrollere sykdommen, bedre pasientens livskvalitet og forlenge overlevelsen (6, 7). Myelomatose kjennetegnes av stadige tilbakefall av sykdommen på tross av god respons på behandling som induserer remisjon. Ved sykdomsprogresjon initieres nye behandlingslinjer, som ofte gir gradvis kortere varighet på sykdomsremisjonen, og etter hvert resulterer i behandlingsrefraktæritet.

Anbefalt førstelinjebehandling for pasienter <70 år, samt spreke pasienter >70 år, er induksjonsbehandling med bortezomib, lenalidomid og deksametason (VRd) eller daratumumab, bortezomib, talidomid og deksametason (Dara-VTd), etterfulgt av autolog stamcellestøtte (HMAS). For pasienter som ikke er aktuelle for HMAS er førstevalget VRd. Ved tilbakefall av sykdom etter første behandlingslinje anbefaler retningslinjene at behandlingen tilpasses den enkelte pasient basert på blant annet pasientens alder, funksjonsstatus, komborbiditeter, tidligere behandlinger, medikamentenes bivirkningsprofil mv. Ved refraktæritet for enkeltmedikamenter utelukkes disse ved valg av nytt behandlingsregime. Triplettregimer foretrekkes foran dublettregimer. Aktuelle legemidler benyttes sammen i en lang rekke ulike kombinasjoner (7). Legemiddelklasser som er aktuelle for bruk i ulike behandlingsregimer ved tilbakefall er vist i Tabell 2.

Tabell 2: Legemiddelklasser til behandling av myelomatose.

Klasse	Virkestoff
Preteasomhemmere (PI)	Bortezomib, karfilzomib, iksazomib
Immunmodulerende legmidler (IMiD)	Lenalidomid, pomalidomid, talidomid
Antistoffer	Daratumumab (CD-38), belantamab (BCMA), elotuzumab (SLAMF7)
Histon deacetylase (HDAC) – hemmere	Panobinostat
Kortikosteroider	Dexametason, prednisolon
Alkylerende kjemoterapier	Melfalan, cyclofosfamid, bendamustin

1.4.3 Plassering av teklistamab i behandlingstilbudet

Tilbakefallsbehandling ved myelomatose er krevende, og tilpasses den enkelte pasient basert på en rekke ulike faktorer. For pasienter som er trippeleksponert (dvs. eksponert for immunmodulerende middel (IMiD), proteasomhemmer (PI) og CD-38 monoklonalt antistoff (mAb)) er behandlingstilbudet mer begrenset. Kompleksiteten både i medikamentkombinasjoner og antall behandlingssekvenser gjør at det allikevel vil være flere mulige behandlingsalternativer også for disse pasientene. De nasjonale retningslinjene anbefaler pomalidomid+ deksametason som første valg i 4. linje (7). Pasientfaktorer, sykdomskarakteristika og tidligere behandlingsmønster vil imidlertid være styrende for behandlingsvalget, og betydende heterogenitet i disse tilsier at behandlingsvalget i mange tilfeller vil være mere komplekst.

1.4.4 Komparator

Basert på godkjent bruksområde for teklistamab, gjeldende kliniske retningslinjer og innspill fra kliniske eksperter, vurderer Legemiddelverket at det vil være flere aktuelle sammenlikningsalternativer for målpopulasjonen inkludert kombinasjonsbehandling med karfilzomib eller pomalidomid. En vesentlig andel av pasientene vil ikke motta noen aktiv behandling. Janssen har sammenstilt en oversikt over ulike behandlingsregimer brukt ved tilbakefall i norsk klinisk praksis (

Tabell 3). Den siste kolonnen i tabellen presenterer bruken i norsk klinisk praksis slik medisinske fageksperter Legemiddelverket har konsultert har vurdert at fordelingen mellom de ulike behandlingsalternativene er per i dag

Tabell 3: Behandlingsregimer for residiverende og refraktært multippelt myelom (RRMM) refundert og/eller brukt i norsk klinisk praksis fra 4. linje (Kilde: Janssen og Legemiddelverkets medisinske fageksperter)

Drug regimens relevant for relapsed disease		Funding status SLV (Nye metoder)	Frequency assumed in Norwegian clinical practice by Janssen	Frequency assumed in Norwegian clinical practice by the clinical expert consulted by SLV
PCd	Pomalidomide- cyclophosphamide-dexamethasone	Not evaluated	30%	Not in widespread use
Pd	Pomalidomid-dexamethasone (must have tried Revlimid)	Awaiting decision	25%	80%
DVd	Daratumumab-Velcade-dexamethasone	Funded	25%	Mostly used in 2nd line
Kd	Carfilzomib-dexamethasone	Funded	10%	20%
KCd	Carfilzomib-cyclophosphamide- dexamethasone	Not evaluated	10%	Not in widespread use

Kilde: Janssens dossier og Legemiddelverkets medisinske fageksperter.

1.4.5 Behandling med komparatorregimer brukt i norsk klinisk

Dosering av legemidler i ulike behandlingsregimer (komparatorregimer) er vist i tabellen under.

Tabell 4: Oversikt over komparatorregimer og dosering brukt i norsk klinisk praksis (Kilde: Janssen)

Comparator regimen	Posology and method of administration	Description
PCd	Pomalidomide 4mg PO Cyclophosphamide 400mg PO Dexamethasone 40mg PO	Pomalidomide 4 mg days 1 to 21, dexamethasone 40 mg weekly, and oral cyclophosphamide 400 mg orally on days 1, 8, and 15 of a 28-day cycle (12)
Pd	Pomalidomide 4 mg PO Dexamethasone 40 mg PO	The recommended starting dose of pomalidomide is 4 mg orally once daily on Days 1 to 21 of each 28-day cycle. The recommended dose of dexamethasone is 40 mg orally once daily on Days 1, 8, 15 and 22 of each 28-day cycle. (13)
DVd	Daratumumab 1800 mg SC Bortezomib 1.3 mg/m² SC Dexamethasone 20 mg PO	3-week cycles of Darzalex 1,800 mg subcutaneous injection; weeks 1 to 9 weekly (total of 9 doses), weeks 10 to 24 every three weeks (total of 5 doses) and week 25 onwards until disease progression, every four weeks. Bortezomib is given twice weekly at weeks 1, 2, 4 and 5 for the first 6-week cycle, followed by once weekly at weeks 1, 2, 4 and 5 for eight more 6-week cycles. Dexamethasone should be administered at 20 mg on days 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 and 12 of the first 8 bortezomib treatment cycles or a reduced dose of 20 mg/week for patients >75 years, underweight (BMI <18.5), poorly controlled diabetes mellitus or prior intolerance to steroid therapy (14).
KCd	Carfilzomib 20/36 mg/m2 IV cyclophosphamide 300 mg/m2 IV Dexamethasone 20 mg PO	Carfilzomib 20/36 mg/m2 IV on days 1, 2, 8, 9, 15, and 16, cyclophosphamide 300 mg/m2 IV weekly, and dexamethasone (20-40) mg orally weekly of a 28-days cycle (15)
Kd	Carfilzomib 20/56 mg/m² IV Dexamethasone 20 mg PO	Carfilzomib is administered intravenously two consecutive days, each week for three weeks (days 1, 2, 8, 9, 15, and 16) followed by a 12-day rest period (days 17 to 28) Each 28-day period is considered one treatment cycle. Carfilzomib is administered at a starting dose of 20 mg/m2 (maximum dose 44 mg) in cycle 1 on days 1 and 2. If tolerated, the dose should be increased on day 8 of cycle 1 to 56 mg/m2 (maximum dose 123 mg). Dexamethasone is administered as 20 mg orally or intravenously on days 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, and 23 of the 28-day cycles (16).

Kilde: Janssens dossier.

2 Innsendt klinisk dokumentasjon

Det viktigste dokumentasjonsgrunnlaget som lå til grunn for utstedelse av den betingede markedsføringstillatelsen for teklistamab, er en pågående, åpen, ukontrollert, multisenter fase 1/2 studie i voksne pasienter med RRMM (MajesTEC-1) (9). Fase 1 delen var dose-eskalerende, mens fase 2 undersøkte effekt og sikkerhet av teklistamab ved anbefalt dosering (teklistamab 1.5 mg/kg). Studien inkluderte tre kohorter, der kohort A innrullerte relevant populasjon for denne metodevurderingen (pasienter med ≥3 tidligere MM behandlingslinjer, tidligere eksponert for en IMiD, en PI, og et anti-CD38 mAb). Den primære effektanalysen er basert på 165 pasienter, hvorav 40 pasienter er fra fase 1 og 125 pasienter er fra kohort A, fase 2. Analysene som presenteres er basert på et data-kutt fra 16.03.22, med median oppfølgingstid på 14.1 måneder. En oversikt over MajesTEC-1 studien er presentert i Tabell 5.

Tabell 5: Oversikt over MajesTEC-1 studien (Kilde: Janssen).

NCT03145181 (Phase 1) **NCT045570982 (Phase 2)**	**MajesTEC-1**
Sample size (n)	All-Treated Analysis Set (Phase 1+2 Cohort A): N = 165
Study design	Phase 1/2, open label, multicenter clinical trial
Patient population	Patients aged ≥18 years with MM, ECOG PSD score of 0 or 1 and measurable disease by central laboratory assessment. Cohort A: had received ≥3 prior lines of therapy. Prior therapy must include an IMiD, PI, and anti-CD38 mAb. Cohort A is the focus for this STA
Intervention(s)	Tecvayli® (Teclistamab)
Comparator(s)	NA
Follow-up period	Median duration of follow-up: 14.1 month (Cohort A)
Primary endpoints reported include results	Phase 2: ORR.
Other outcomes reported include results	Phase 2: DOR, VGPR, CR, sCR, PFS, OS, MRD negativity rate, AEs, SAEs, laboratory abnormalities in clinical laboratory values, serum concentration of teclistamab, number of participants with teclistamab antibodies, change from baseline in HRQoL as assessed by EORTC QLQ-C30, EQ 5D 5L and PGIS, ORR in participants with high-risk molecular features.

2.1.1 *Pasientpopulasjon*

MajesTEC-1 (kohort A) innrullerte voksne pasienter med RRMM (diagnostisert iht. kriterier fra den Internasjonale Myelomarbeidsgruppen (IMWG)). Alle pasientene skulle ha målbar sykdom ved screening, funksjonsstatus (ECOG) 0-1, og minst tre tidligere behandlingslinjer inkludert en IMiD, en PI, og et anti-CD38mAb. Baselinjekarakteristika for den primære effektpopulasjonen (n=165) er presentert i Tabell 6.

Tabell 6: Baselinjekarakteristika fra MajesTEC-1 (Kilde: Janssen)

Characteristic	**Total (N=165)**
Age	
Median (range)	64.0 (33.0–84.0)
≥75 yr — no. (%)	24 (14.5)
Sex — no. (%)	
Male	96 (58.2)
Female	69 (41.8)
Race — no. (%)*	
White	134 (81.2)
Black	21 (12.7)
Asian	3 (1.8)
Other	7 (4.2)
Median time since diagnosis (range) — yr	6.0 (0.8–22.7)
≥1 Extramedullary plasmacytoma — no. (%)†	28 (17.0)
≥60% Plasma cells in bone marrow — no./total no. (%)	18/160 (11.2)
ECOG performance-status score — no. (%)‡	
0	55(33.3)
≥1	109 (66.1)
3	1 (0.6)
International Staging System class — no./total no. (%)	
I	85/162 (52.5)
II	57/162 (35.2)
III	20/162 (12.3)
High-risk cytogenetic profile — no./total no. (%)	38/148 (25.7)
del(17p)	23/148 (15.5)
t(4:14)	16/148 (10.8)
t(14;16)	4/148 (2.7)
Median no. of lines of previous therapy (range)	5 (2–14)
Previous stem-cell transplantation — no. (%)	135 (81.8)
Previous therapy exposure — no. (%)	
Triple class §	4165 (100.0)
Penta-drug¶	116 (70.3)
Refractory status — no. (%)	
Immunomodulatory agent‖	152 (92.1)
Proteasome inhibitor**	142 (86.1)
Anti-CD38 monoclonal antibody††	148 (89.7)
Triple class §	128 (77.6)
Penta-drug¶	50 (30.3)
Refractory to last line of therapy	148 (89.7)

* Race was reported by the patients. Included in the category of "other" are 4 patients who did not report race, 2 who reported their race as other, and 1 who reported multiple races.
† Included in this category are patients with soft-tissue plasmacytomas that were not associated with bone.
‡ Scores on the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance-status scale range from 0 to 5, with higher scores indicating greater disability. A total of 23 patients in phase 1 and 86 patients in phase 2 had an ECOG score of 1; 1 patient in phase 2 had a performance score of 3.
§ Triple class exposure includes at least one immunomodulatory drug, at least one proteasome inhibitor, and at least one anti-CD38 antibody.
¶ Penta-drug exposure includes at least two immunomodulatory drugs, at least two proteasome inhibitors, and at least one anti-CD38 antibody.
‖ Immunomodulatory agents include thalidomide, lenalidomide, and pomalidomide.
** Proteasome inhibitors include bortezomib, carfilzomib, and ixazomib.
†† Anti-CD38 monoclonal antibodies include daratumumab and isatuximab.

2.1.2 Effektresultater

Primærendepunkt
Det primære endepunktet i MajesTEC-1 var total responsrate (ORR = partiell respons (PR) eller bedre), evaluert av en uavhengig komitévurdering (IRC) iht. IMWG kriteriene. Totalt 63 % av pasientene responderte på behandlingen, hvorav 39 % oppnådde komplett respons (CR) eller stringent komplett respons (sCR). Responsrater for den primære effektpopulasjonen er presentert i Tabell 7.

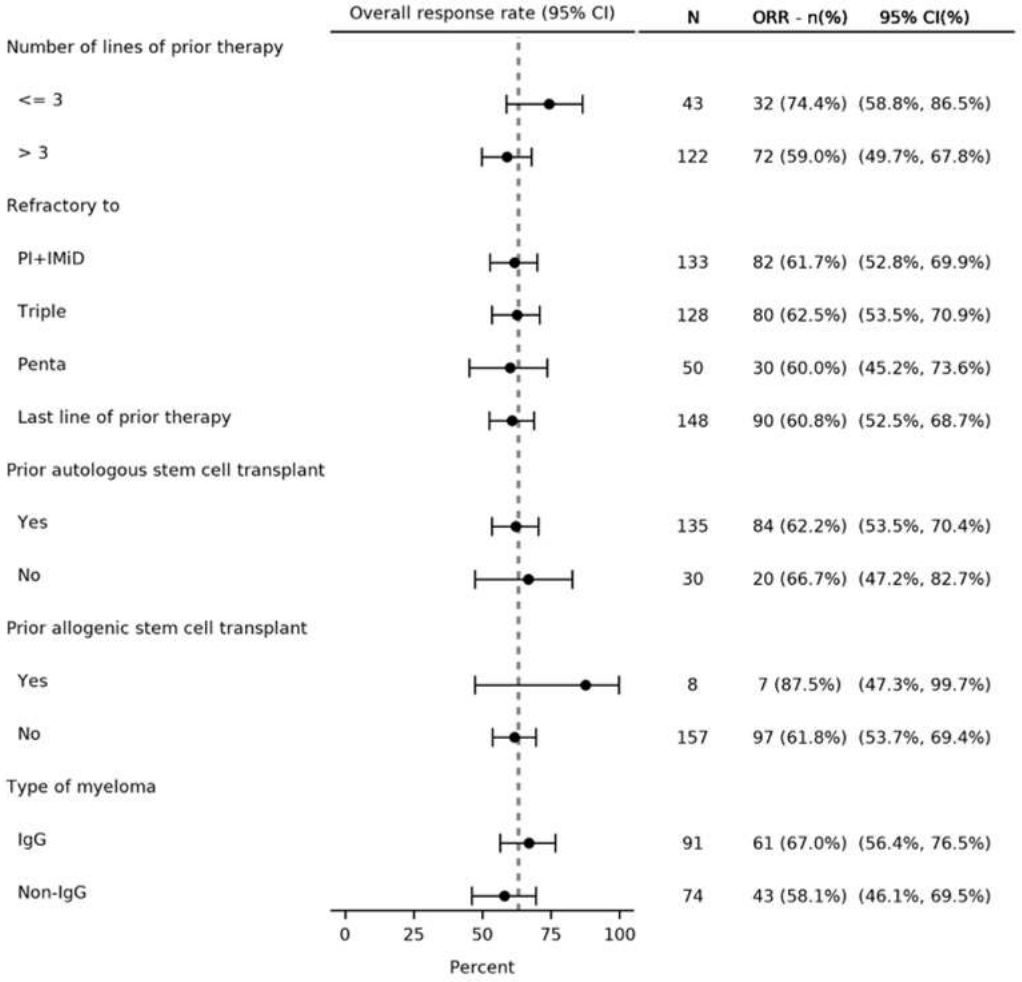
Tabell 7: Responsrater for teklistamab i MajesTEC-1 (Kilde: Janssen).

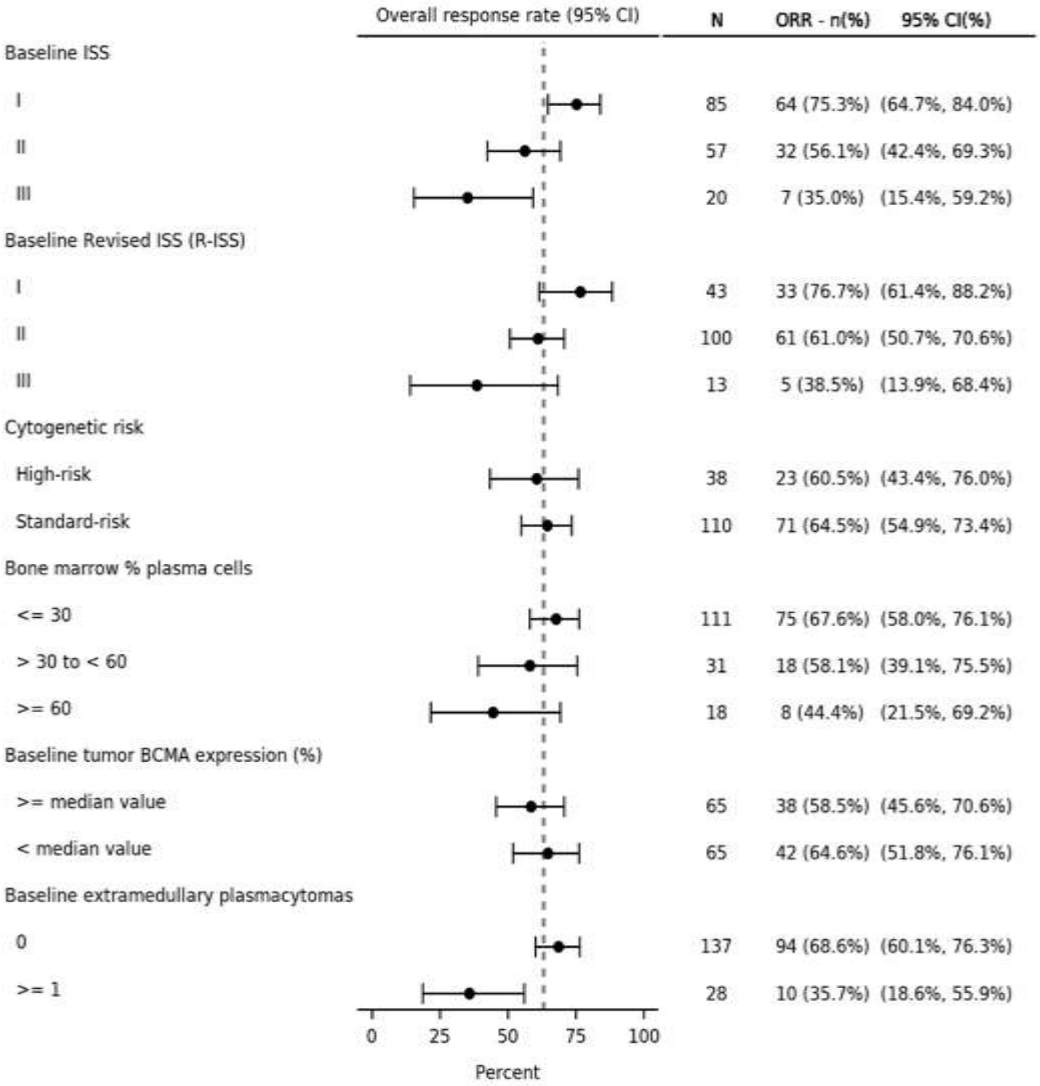
Outcome	All Treated Analysis Set
Response Rates[a], n (%; 95% CI)	**n = 165**
ORR (sCR + CR + VGPR + PR)	104 (63.0%; 55.2, 70.4)
≥VGPR (sCR + CR + VGFR)	97 (58.8%; 50.9, 66.4)
≥CR (sCR + CR)	65 (39.4%; 31.9, 47.3)
sCR	54 (32.7; 25.6, 40.5)
CR	11 (6.7%; 3.4, 11.6)
VGPR	32 (19.4%; 13.7, 26.3)
PR	7 (4.2%; 1.7, 8.5)
MR	2 (1.2%; 0.1, 4.3)
SD	27 (16.4%; 11.1, 22.9)
PD	24 (14.5%; 9.5, 20.9)
Not evaluable	8 (4.8%; 2.1, 9.3)

a Response assessed by IRC based on IMWG consensus criteria (2016).
Abbreviations: CR = complete response rate; IMWG = International Myeloma Working Group; MR = minimal response; NE = not estimable; ORR = overall response rate; PD = progressive disease; PR = partial response; sCR = stringent CR; SD = stable disease; VGPR = very good partial response.

Subgruppeanalyser for ORR
Subgruppeanalyser for ORR viste konsistente resultater for flertallet av klinisk relevante subgrupper inkludert alder, kjønn og ECOG status (data ikke vist) samt antall tidligere behandlingslinjer, refraktærstatus, tidligere stamcelletransplantasjon og cytogenetisk risiko (Figur 1).

Punktestimatet for den totale responsraten var noe lavere for pasienter med ekstramedullær sykdom, sykdomsstadium III og minst 60% plasmaceller i benmargen (Figur 1), mens det var noe høyere for pasienter med kun tre tidligere behandlingslinjer.


Overall response rate (95% CI)
N
ORR - n(%)
95% CI(%)
Number of lines of prior therapy
<= 3
43
32 (74.4%)
(58.8%, 86.5%)
> 3
122
72 (59.0%)
(49.7%, 67.8%)
Refractory to
PI+IMiD
133
82 (61.7%)
(52.8%, 69.9%)
Triple
128
80 (62.5%)
(53.5%, 70.9%)
Penta
50
30 (60.0%)
(45.2%, 73.6%)
Last line of prior therapy
148
90 (60.8%)
(52.5%, 68.7%)
Prior autologous stem cell transplant
Yes
135
84 (62.2%)
(53.5%, 70.4%)
No
30
20 (66.7%)
(47.2%, 82.7%)
Prior allogenic stem cell transplant
Yes
8
7 (87.5%)
(47.3%, 99.7%)
No
157
97 (61.8%)
(53.7%, 69.4%)
Type of myeloma
IgG
91
61 (67.0%)
(56.4%, 76.5%)
Non-IgG
74
43 (58.1%)
(46.1%, 69.5%)
0
25
50
75
100
Percent



Note: Patients with del(17p), t(4:14), and/or t(14;16) markers were included the high-risk subgroup. Bone marrow plasma cell count include bone marrow biopsy and aspirate. Extramedullary soft tissue plasmacytomas not associated with the bone were included in ≥1 baseline extramedullary plasmacytomas.

Abbreviations: BCMA = B-cell maturation antigen; CI = confidence interval; IgG = immunoglobulin G; IMiD = immunomodulatory drug; ORR = overall response rate; ISS = International Staging System; R-ISS = Revised ISS; PI = proteasome inhibitor.

Figur 1: Forrest plot for ORR subgruppeanalyser fra MajesTEC-1 (Kilde: Janssen)

Sekundære endepunkter

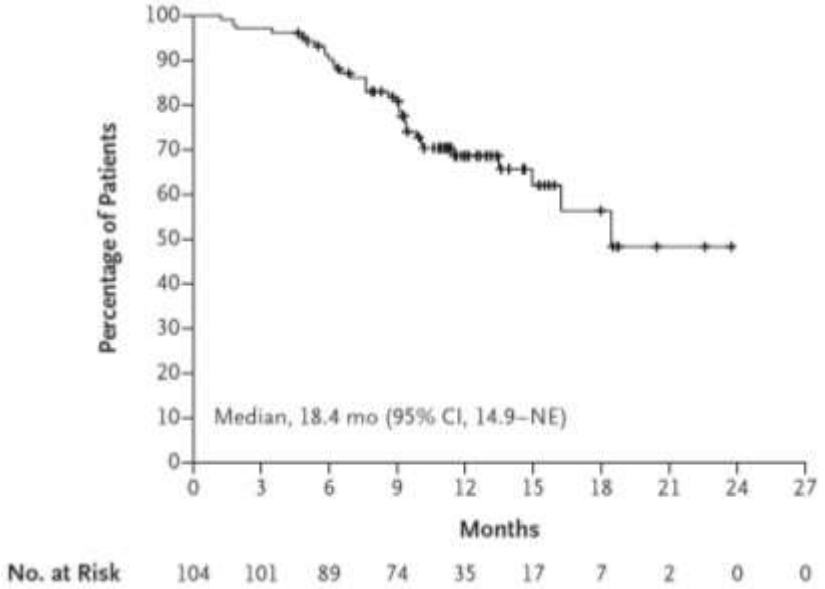
Responsvarighet (DOR)
Responsvarighet for den primære effektpopulasjonen fra MajesTEC-1 er presentert i

Tabell 8 og Kaplan-Meier (KM) kurven for responsvarighet er presentert i Figur 2. Ved datakutt (16 mars 2022) var 31,7% av hendelsene nådd og median responsvarighet var 18,4 måneder. For pasienter som oppnådde komplett respons (CR) kunne median responsvarighet ikke estimeres (95% KI: 16,2, NE).

Tabell 8: Responsvarighet for respondere i MajesTEC-1 studien (Kilde: Janssen)

Outcome	All-Treated Analysis Set (n = 165)
DOR in Responders[a]	n = 104
Number of events[b], n (%)	33 (31.7%)
Number of censored, n (%)	71 (68.3%)
Median Kaplan–Meier DOR estimate 25% percentile (95% CI) Median (95% CI) 75% percentile (95% CI) Range	 9.5 (7.6, 14.9) 18.4 (14.9, NE) NE (NE, NE) (1, 24+)
6-month event-free rate, % (95% CI)	90.1% (82.4, 94.6)
9-month event-free rate, % (95% CI)	80.8% (71.5, 87.3)
12-month event-free rate, % (95% CI)	68.5% (57.7, 77.1)

Note: Response assessed by IRC based on IMWG consensus criteria (2016)
a DOR is calculated as the number of months from first documented response to progression, death due to any cause, or date of censoring.
b Number of events refers to number of responders (PR or better) who developed disease progression or died due to any cause.
Abbreviations: DOR = duration of response; IMWG = International Myeloma Working Group; NE = not estimable.



Abbreviations: CI = confidence interval; DOR = duration of response; mo = months; NE = not estimable.

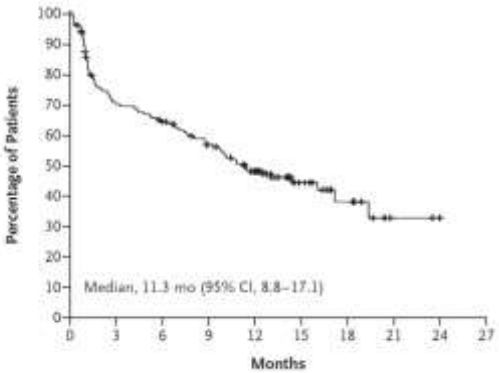
Figur 2: Kaplan-Meier kurve for responsvarighet fra MajesTEC-1 studien (Kilde: Janssen).

MRD

MRD status ble evaluert basert på neste generasjons sekvensering (NGS) med en grenseverdi på en tumor celle per 10^5 benmargsceller. Kun pasienter med negativ MRD status innen 3 måneder etter oppnådd CR/sCR ble inkludert i analysen. Totalt 30/165 pasienter (18 %) oppnådde MRD negativ CR/sCR, noe som utgjorde 46,2 % (30/65) av pasientene med CR/sCR.

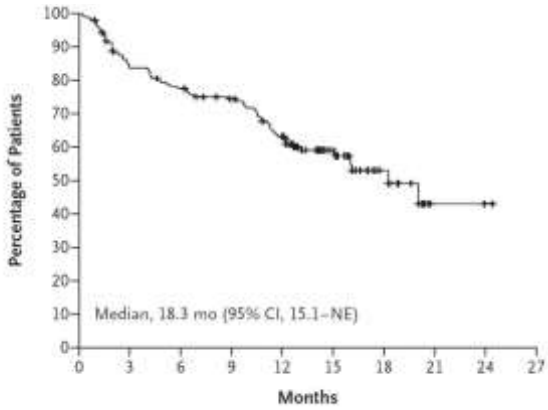
Progresjonsfri overlevelse (PFS) og total overlevelse (OS)

Ved datakutt (16 mars 2022) var 51,5 % av PFS hendelsene nådd, median PFS var 11,3 måneder (95% KI: 8,8, 17,1) og 12 måneders PFS rate var 48,3 % (95% KI: 40,0, 56,0). Tilsvarende resultater for OS var 41,2 % (hendelser nådd), med median OS på 18,3 måneder (95 % KI: 15,1, NE)) og 12 måneders OS rate på 63,3 % (95% KI: 55,2, 70,3). KM kurver for PFS og OS er vist i Figur 3 og Figur 4.



CI = confidence interval; mo = month; PFS = progression-free survival.

Figur 3: Kaplan-Meier kurve for progresjonsfri overlevelse i MajesTEC-1 (Kilde: Janssen).



CI = confidence interval; mo = month; NE = not estimable; OS = overall survival.

Figur 4: Kaplan-Meier kurve for total overlevelse i MajesTEC-1 (Kilde: Janssen)

2.1.3 Sikkerhetsresultater

Bivirkningene rapportert i MajesTEC-1 studien er presentert i Tabell 9. Totalt 1,2 % av pasientene avsluttet behandling pga. bivirkninger og ingen pasienter var nødt til å redusere teklistamab dosen. Totalt 95 % av pasientene opplevde minst en grad 3 eller 4 bivirkning (treatment emergent adverse event), mens 65% av pasientene opplevde en alvorlig bivirkning (serious adverse reaction). De vanligste bivirkningene var kategorisert under blod og lymfesystem og infeksjoner. Cytokinfrigjøringssyndrom (CRS) var vanlig forekommende, men som regel av lav grad og kort varighet (72,1 % av pasientene; grad 3 0,6 %; ingen grad 4).

Tabell 9: Bivirkninger rapportert i MajesTEC-1 studien (Kilde: Teklistamab SPC).

Organklassesystem	Bivirkning	Frekvens (alle grader)	N = 165 n (%)	
			Alle grader	Grad 3 eller 4
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Pneumoni[1]	Svært vanlige	46 (28 %)	32 (19 %)
	Sepsis[2]	Vanlige	13 (7,9 %)	11 (6,7 %)
	COVID-19[3]	Svært vanlige	30 (18 %)	20 (12 %)
	Øvre luftveisinfeksjon[4]	Svært vanlige	61 (37 %)	4 (2,4 %)
	Cellulitt	Vanlige	7 (4,2 %)	5 (3,0 %)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni	Svært vanlige	117 (71 %)	106 (64 %)
	Febril nøytropeni	Vanlige	6 (3,6 %)	5 (3,0 %)
	Trombocytopeni	Svært vanlige	66 (40 %)	35 (21 %)
	Lymfopeni	Svært vanlige	57 (35 %)	54 (33 %)
	Anemi[5]	Svært vanlige	90 (55 %)	61 (37 %)
	Leukopeni	Svært vanlige	29 (18 %)	12 (7,3 %)
	Hypofibrinogenemi	Vanlige	16 (9,7 %)	2 (1,2 %)

Forstyrrelser i immunsystemet	Cytokinfrigjøringssyndrom	Svært vanlige	119 (72 %)	1 (0,6 %)
	Hypogammaglobulinemi[6]	Svært vanlige	123 (75 %)	3 (1,8 %)
Stoffskifte- og ernærings-betingede sykdommer	Hyperamylasemi	Vanlige	6 (3,6 %)	4 (2,4 %)
	Hyperkalemi	Vanlige	8 (4,8 %)	2 (1,2 %)
	Hyperkalsemi	Svært vanlige	19 (12 %)	5 (3,0 %)
	Hyponatremi	Vanlige	13 (7,9 %)	8 (4,8 %)
	Hypokalemi	Svært vanlige	23 (14 %)	8 (4,8 %)
	Hypokalsemi	Vanlige	12 (7,3 %)	0
	Hypofosfatemi	Svært vanlige	20 (12 %)	10 (6,1 %)
	Hypoalbuminemi	Vanlige	4 (2,4 %)	1 (0,6 %)
	Hypomagnesemi	Svært vanlige	22 (13 %)	0
	Redusert appetitt	Svært vanlige	20 (12 %)	1 (0,6 %)
Nevrologiske sykdommer	Immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom	Vanlige	5 (3,0 %)	0
	Encefalopati[7]	Vanlige	16 (9,7 %)	0
	Nevropati, perifer[8]	Svært vanlige	26 (16 %)	1 (0,6 %)
	Hodepine	Svært vanlige	39 (24 %)	1 (0,6 %)
Karsykdommer	Blødning[9]	Svært vanlige	20 (12 %)	5 (3,0 %)
	Hypertensjon[10]	Svært vanlige	21 (13 %)	9 (5,5 %)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Hypoksi	Vanlige	16 (9,7 %)	6 (3,6 %)
	Dyspné[11]	Svært vanlige	22 (13 %)	3 (1,8 %)
	Hoste[12]	Svært vanlige	39 (24 %)	0
Gastrointestinale sykdommer	Diaré	Svært vanlige	47 (28 %)	6 (3,6 %)
	Oppkast	Svært vanlige	21 (13 %)	1 (0,6 %)
	Kvalme	Svært vanlige	45 (27 %)	1 (0,6 %)
	Forstoppelse	Svært vanlige	34 (21 %)	0
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Smerte i muskler og skjelett[13]	Svært vanlige	85 (52 %)	14 (8,5 %)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Feber	Svært vanlige	45 (27 %)	1 (0,6 %)
	Reaksjon på injeksjonsstedet[14]	Svært vanlige	62 (38 %)	1 (0,6 %)
	Smerte[15]	Svært vanlige	34 (21 %)	3 (1,8 %)
	Ødem[16]	Svært vanlige	23 (14 %)	0
	Fatigue[17]	Svært vanlige	67 (41 %)	5 (3,0 %)

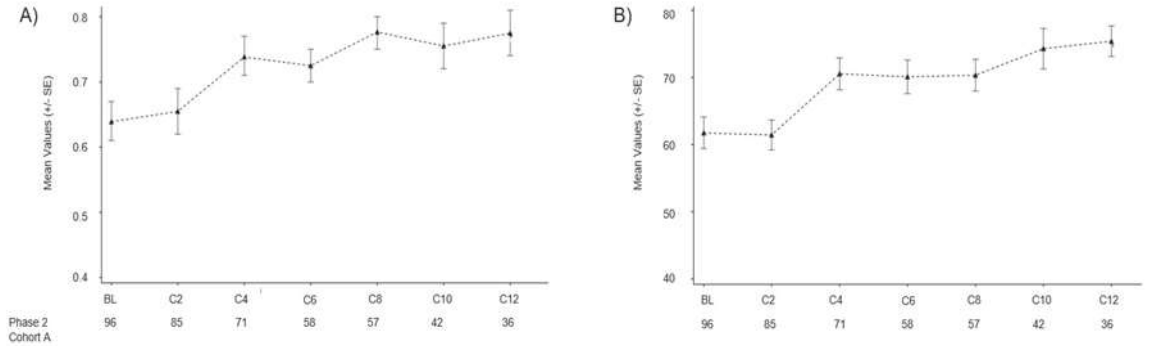
Undersøkelser	Økt kreatinin i blodet	Vanlige	9 (5,5 %)	0
	Transaminaseøkning[18]	Vanlige	16 (9,7 %)	4 (2,4 %)
	Økt lipase	Vanlige	10 (6,1 %)	2 (1,2 %)
	Økt alkalisk fosfatase i blodet	Svært vanlige	18 (11 %)	3 (1,8 %)
	Økt gamma-glutamyltransferase	Vanlige	16 (9,7 %)	5 (3,0 %)
	Forlenget aktivert partiell tromboplastintid	Vanlige	13 (7,9 %)	2 (1,2 %)
	Økt internasjonal normalisert ratio	Vanlige	10 (6,1 %)	2 (1,2 %)

Bivirkninger er kodet ved bruk av MedDRA versjon 24.0. Merk: Resultatet omfatter diagnosene CRS og ICANS; symptomer på CRS eller ICANS er ikke tatt med.
1 Pneumoni omfatter enterobakterpneumoni, nedre luftveisinfeksjon, viral nedre luftveisinfeksjon, metapneumoviruspneumoni, Pneumocystis jirovecii-pneumoni, pneumoni, pneumoni adenoviral, pneumoni bakteriell, klebsiellapneumoni, moraksellapneumoni, pneumokokkpneumoni, pseudomonaspneumoni, respiratorisk syncytialviruspneumoni, stafylokokkpneumoni og pneumoni viral.
2 Sepsis omfatter bakteremi, meningokokksepsis, nøytropen sepsis, pseudomonasbakteremi, pseudomonassepsis, sepsis og stafylokokkbakteremi.
3 COVID-19 omfatter asymptomatisk COVID-19 og COVID-19.
4 Øvre luftveisinfeksjon omfatter bronkitt, nasofaryngitt, faryngitt, luftveisinfeksjon, luftveisinfeksjon bakteriell, rhinitt, rhinovirusinfeksjon, sinusitt, trakeitt, øvre luftveisinfeksjon og viral øvre luftveisinfeksjon.
5 Anemi omfatter anemi, jernmangel og jernmangelanemi.
6 Hypogammaglobulinemi omfatter pasienter med bivirkninger som hypogammaglobulinemi, hypoglobulinemi, immunoglobuliner redusert og/eller pasienter med IgG-nivå under 500 mg/dl etter behandling med teklistamab.
7 Encefalopati omfatter forvirringstilstand, nedsatt bevissthetsnivå, letargi, nedsatt hukommelse og somnolens.
8 Nevropati perifer omfatter dysestesi, hypestesi, hypestesi oral, nevralgi, parestesi, parestesi oral, perifer sensorisk nevropati og isjias.
9 Blødning omfatter konjunktivalblødning, epistakse, hematom, hematuri, hemoperitoneum, hemoroideblødning, nedre gastrointestinalblødning, melena, munnblødning og subduralt hematom.
10 Hypertensjon omfatter essensiell hypertensjon og hypertensjon.
11 Dyspné omfatter akutt respirasjonssvikt, dyspné og anstrengelsesutløst dyspné.
12 Hoste omfatter allergisk hoste, hoste, produktiv hoste og øvre luftveishostesyndrom.
13 Smerte i muskler og skjelett omfatter artralgi, ryggsmerte, skjelettsmerte, brystsmerte i muskler og skjelett, smerte i muskler og skjelett, myalgi, nakkesmerte og smerte i ekstremiteter.
14 Reaksjon på injeksjonsstedet omfatter blåmerker på injeksjonsstedet, cellulitt på injeksjonsstedet, ubehag på injeksjonsstedet, erytem på injeksjonsstedet, hematom på injeksjonsstedet, indurasjon på injeksjonsstedet, inflammasjon på injeksjonsstedet, ødem på injeksjonsstedet, pruritus på injeksjonsstedet, utslett på injeksjonsstedet, reaksjon på injeksjonsstedet og hevelse på injeksjonsstedet.
15 Smerte omfatter øresmerte, flankesmerte, lyskesmerte, ikke-kardiell brystsmerte, orofaryngeal smerte, smerte, kjevesmerte, tannverk og tumorsmerte.
16 Ødem omfatter ansiktsødem, væskeoverbelastning, perifert ødem og perifer hevelse.
17 Fatigue omfatter asteni, fatigue og malaise.
18 Transaminaseøkning omfatter økt alaninaminotransferase og økt aspartataminotransferase.

2.1.4 Pasientrapporterte utfallsmål

Pasientrapporterte utfallsmål ble vurdert kun for pasienter i fase 2 (n=125).

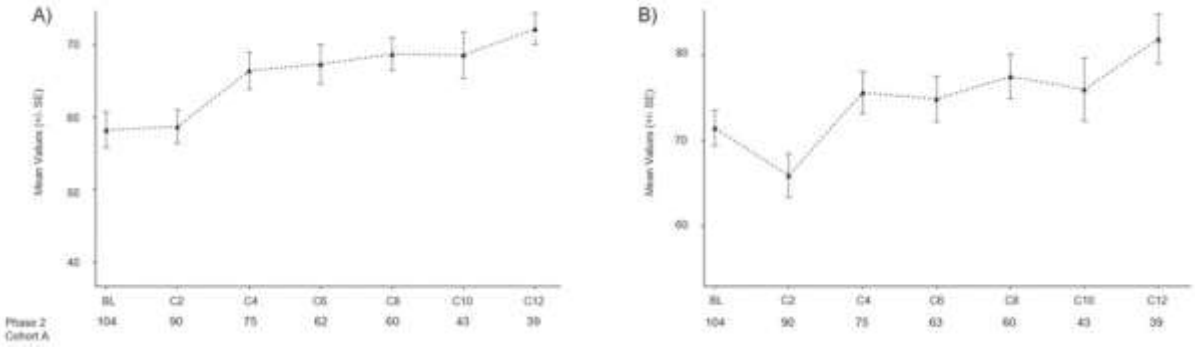
<u>EQ-5D-5L</u>
Forandring fra baselinjen per behandlingssyklus i EQ-5D og EQ-5D visuell analog skala (VAS) er presentert i Figur 5. Gjennomsnittlig nyttevekt ved baseline var 0,64 (SD: 0,26). Ved behandlingssyklus 10 opplevde 40,5 % av pasientene en meningsfull forbedring i nyttevekt (definert som en forandring på ≥0,1517 enheter) sammenliknet med ved baseline. Etterlevelsesraten var 77 % ved baselinjen og forble høy ut syklus 12 (≥76%).



Figur 5: Gjennomsnittlig EQ-5D-5L A) nyttevekt og B) VAS skår fra baseline til behandlingssyklus 12 (Kilde: Janssen).

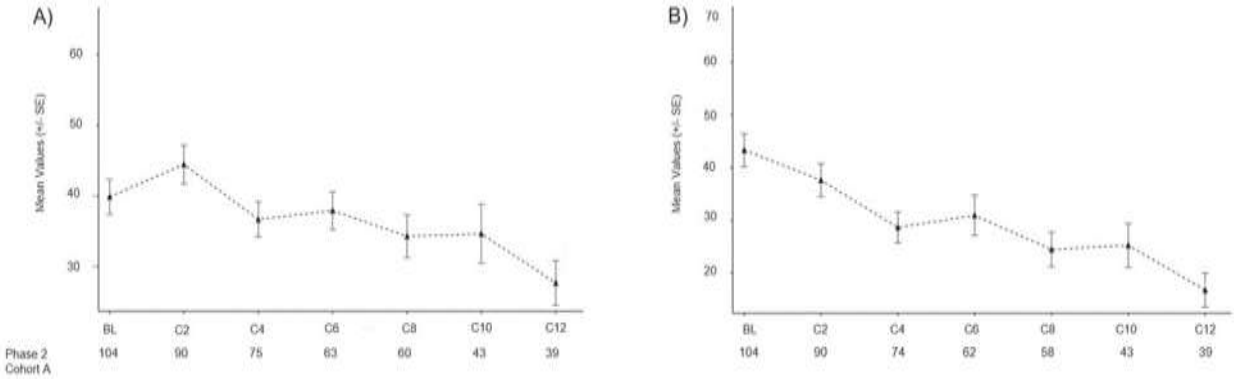
<u>EORTC-QLQ-C30</u>

Som for EQ-5D, rapporterte flertallet pasienter en meningsfull forbedring (≥10-poeng) i MM symptomer fra baseline og til behandlingssyklus 12. Ved behandlingssyklus 12 ble det observert meningsfull forbedring hos en andel av pasientene for global helse status (GHS) (49 %), fysisk funksjon (36 %), smerte (85 %), og trøtthet (87 %). Etterlevelse ved baseline var høy (83 %) og forble høy ut syklus 12 (≥74 %). Gjennomsnittlig EORTC QLQ-C30 skår fra baseline til behandlingssyklus 12 er presentert i Figur 6 og Figur 7.



Abbreviations: BL = baseline; C = cycle; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30 Item; GHS = global health status; SE = standard error.

Figur 6: Gjennomsnittlig EORTC QLQ-C30 skår for A) GHS og B) fysisk funksjon fra baseline til behandlingssyklus 12 (Kilde: Janssen).



Abbreviations: BL = baseline; C = cycle; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30 Item; SE = standard error.

Figur 7: Gjennomsnittlig EORTC QLQ-C30 skår for A) trøtthet og B) smerte fra baseline til behandlingssyklus 12 (Kilde: Janssen).

2.1.5 Legemiddelverkets vurdering av innsendt dokumentasjon

Dokumentasjonen for teklistamab består av en ukontrollert, åpen, fase 1/2 studie (MajesTEC-1), der 165 pasienter, trippeleksponert for IMiD, PI og anti-CD38 mAb, ble behandlet fra 4. linje med teklistamab 1,5 mg/kg kroppsvekt en gang per uke til sykdomsprogresjon eller død.

Pasientpopulasjonen i MajesTEC-1 studien var forenelig med pasienter i sen behandlingslinje; median antall tidligere linjer var 5 (fra 2-14) og majoriteten av pasientene var trippelrefraktære (78 %) og hadde tidligere gjennomgått stamcelletransplantasjon (82 %). Ifølge medisinske fageksperter Legemiddelverket har konsultert vil den etniske bakgrunnen være noe annerledes. Videre vil færre pasienter være eksponert for to IMiD (penta-drug exposure) og median antall tidligere behandlingslinjer vil være lavere ved bruk i norsk klinisk praksis. Sammenliknet med median alder ved sykdomsdebut i Norge (70 år) var pasientene i studien yngre (median alder 64 år). Videre hadde en større andel av pasientene lavrisiko sykdom (53 % med ISS stadium I) og pasientene var selektert på ECOG status (kun 0-1). Selv om en slik pasientseleksjon kan anses rimelig av sikkerhetshensyn, representerer den resulterende studiepopulasjonen en noe «utypisk» populasjon av relativt «unge og friske» men tungt behandlede pasienter i sen linje. Dette leder til usikkerhet mht. den eksterne validiteten av effekt og sikkerhets estimatene fra MajesTEC-1 studien.

Dosering av teklistamab i studien var iht. godkjent preparatomtale, og behandlingen ble gitt frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Legemiddelverket vurderer at behandlingsvarigheten av teklistamab i MajesTEC-1 studien, i hovedsak gjenspeiler forventet bruk i norsk klinisk praksis.

Det primære utfallsmålet (ORR) er standard for ukontrollerte onkologistudier. I den primære effektpopulasjonen var ORR 63 %, totalt 39 % av pasientene oppnådde CR/sCR og av disse hadde 46 % MRD negativ sykdom. Median responsvarighet var 18,4 måneder og 69 % av pasienten var i respons ved 12 måneder. Disse dataene anses som klinisk relevante for målpopulasjonen og bekrefter antitumoraktiviteten av teklistamab. Subgruppe analyser viste konsistent behandlingseffekt i de fleste subgruppene. Det ble observert en mulig trend til dårligere effekt blant pasienter med økt sykdomsbyrde (f.eks. høyere ISS stadium, høyere antall plasma celler i benmargen og ekstramedullær sykdom). Pga. det begrensede pasientantallet går det imidlertid ikke å trekke noen sikre konklusjoner vedrørende effektstørrelsen i de ulike subgruppene.

Pasientrapporterte livskvalitetsdata (EORTC QLQ-C30 og EQ-5D-5L) ble også inkludert i innsendt dokumentasjon og viste en meningsfull forbedring fra baselinjen hos en andel av pasientene i løpet av de første 12 syklene. Helserelaterte livskvalitetsmål anses viktige i RRMM populasjonen, der både sykdomsbyrde, symptomer og toksisitet kan være betydelig. PRO data i en ukontrollert åpen studie er imidlertid av begrenset verdi, da det ikke er mulig å ekskludere klinisk relevant bias.

De sekundære endepunktene, PFS og OS var basert på relativt kort oppfølgingstid (14 måneder) og data er noe umodne (52 % respektive 41 % av hendelsene var nådd ved datakutt). Median PFS var estimert til 11,3 måneder med en PFS-rate ved 12 måneder på 48 %. For OS var median overlevelse 18,3 måneder og 12 måneders OS-raten var 63 %. Umodne data og tidlig sensurering tilfører usikkerhet til tid-til-hendelse-estimatene. Videre er det, grunnet det ukontrollerte studiedesignet ikke mulig å isolere behandlingseffekten fra effekten av pasientrelaterte faktorer, noe som vanskeligjør tolkningen av PFS og OS. Behandlingsnytten er dermed primært dokumentert gjennom responsrater støttet av responsvarighet.

Sikkerhetsprofilen for teklistamab var ikke-neglisjerbar, med en høy insidens av alvorlige (grad 3 og 4) bivirkninger. De vanligste bivirkningene var kategorisert under blod og lymfesystem og infeksjoner og infestasjoner. Cytokin release syndrom var vanlig forekommende, men som regel av lav grad og kort durasjon. Nivået på bivirkninger ble av EMA vurdert som akseptabelt, men grunnet begrenset eksponeringstid og størrelse på populasjonen vil det være behov for ytterligere sikkerhetsdata (10).

2.1.6 Pågående kliniske studier

Pågående kliniske studier med teklistamab er presentert i Tabell 10.

Tabell 10: Pågående kliniske studier med teklistamab (Kilde: Janssen).

Title of the study and RCT (clinical-trials.gov)	Objective of the study (patient pop., etc.)	Intervention and comparator	Outcome	Status
MajesTEC-3 *Randomized Phase 3* *NCT05083169*	Patients aged ≥18 years with MM according to IMWG diagnostic criteria and measurable disease at screening who have received 1-3 prior lines of treatment including a PI and lenalidomide (participants with only 1 prior lines of treatment must be lenalidomide refractory), documented evidence of PD, ECOG performance status grade of 0,1 or 2, and clinical laboratory values within specified range	Teclistamab-D DPd DVd	Primary: PFS Secondary: ORR, ≥VGPR, ≥CR, MRD-negativity, PFS on next line of therapy, OS, TTNT, Aes by severity, serum concentration of tec, ADAs to teclistamab and D, time to worsening symptoms, change from baseline in symptoms, functioning, and overall HRQoL as assessed by EORTC QLQ-C30, MySlm-Q, PROMIS PF 8c, PRO-CTCAE, EQ-5D-5L, PGI-S, PFS and depth of response in participants with high-risk molecular features	Recruiting
Combination talquetamab and teclistamab *Open label* *Phase 1* *NCT04586426*	Patients aged ≥18 years with MM according to IMWG diagnostic criteria based on documented medical history who could not tolerate or has disease that is relapsed or refractory to established therapies, including last lines of treatment, and ECOG performance status grade of 0 or 1 Tal+Teclistamab: prior lines of treatment must include a PI, an ImiD, and an anti-CD38 mAb D+Tal+Teclistamab: prior lines of treatment must include a PI and an ImiD. Treatment with an anti-CD38 mAb is allowed ≥90 days prior to the study treatment if the participant did not discontinue prior treatment due to AE related to anti-CD38 therapy	Tal+ Teclistamab D+Tal +Teclistamab	Primary: DLT and severity of DLT assessed by NCI-CTCAE (Part 1 only); AE and SAE incidence/severity (Part 2 only) Secondary: serum concentrations of tal, teclistamab, and D, anti-drug antibodies to tal, teclistamab, and D, ORR, VGPR, CR, sCR, DOR, TTR	Recruiting
MajesTEC-2 Teclistamab combination therapy *Open label* *Phase 1* *NCT04722146*	Patients aged ≥18 years with MM according to IMWG diagnostic criteria and measurable disease at screening Teclistamab + DP regimen: participant has RRMM and has received 1-3 prior lines of treatment, including exposure to a PI and R Teclistamab + DRV regimen: participant has newly diagnosed MM or RRMM and is naïve to treatment with R Teclistamab-nirogacestat regimen: participant has RRMM and received ≥3 prior lines of treatment or is double refractory to a PI and an ImiD and triple exposed to a PI, ImiD, and CD38 mAb Teclistamab + R regimen: participant has MM and has received ≥2 prior lines of treatment, including exposure to a PI, an ImiD, and an anti-CD38 mAb Teclisramab + DR regimen: participant has MM and has received 1-3 prior lines of treatment, including exposure to a PI and an ImiD	Teclistamab + DP Teclistamab + DRV Teclistamab +nirogacestat Teclistamab + R Teclistamab + DR	Primary: Aes incidence & severity, abnormalities in laboratory values, DLT Secondary: ORR, VGPR, CR, sCR, DOR, TTR, serum concentrations of Teclistamab, d, and nirogacestat, anti-drug antibodies to tec, d, and rHuPH20	Recruiting

Daratumumab regimens in combination with bispecific T cell redirection antibodies *Open label* *Phase 1b* *NCT04108195*	Patients aged ≥18 years with MM according to IMWG diagnostic criteria and measurable disease at screening Must have either received ≥3 prior lines of treatment including a PI (≥2 cycles or 2 mo of treatment) and an ImiD ((≥2 cycles or 2 mo of treatment) or disease that is double refractory to a PI and an ImiD ECOG performance status of 0 or 1 at screening Cannot have been treated in the prior 3 mo with any anti-CD38 therapy or discontinuation of a prior anti-CD38 therapy at any time due to an AE related to the anti-CD38.	Teclistamab + D TalD Teclistamab + PD TalPD	Primary: DLT incidence and severity, AE and SAE by incidence and severity Secondary: serum concentration of D, teclistamab and tal, biomarker assessment of D, teclistamab, and tal, anti-drug antibodies to D, tec, and tal, ORR, CBR, DOR, TTR	Recruiting
Teclistamab in Japanese population *Open label* *Phase 2* *NCT04696809*	Patients aged ≥20 years with MM according to IMWG diagnostic criteria and measurable disease at screening Must be relapsed or refractory to established therapies with known clinical benefit in RRMM or be intolerant to established MM therapies and a candidate for teclistamab treatment in the opinion of the treating physician, and ECOG performance status grade of 0 or 1, Prior lines of treatment must include a PI, an ImiD, and an anti-CD38 mAb. Participants who could not tolerate PI, ImiDs, or anti-CD38 antibody are allowed.	Teclistamab	Primary: Include of Aes, SAEs, and DLT Secondary: serum concentration of teclistamab, systemic cytokine concentrations, patients with anti-teclistamab antibodies, ORR, DOR, TTR	Recruiting

3 Oppsummering og diskusjon

Residiverende og refraktært multippelt myelom er en alvorlig sykdom som i de fleste tilfeller ikke lar seg helbrede. Sykdommen karakteriseres av stadige tilbakefall, der behandlingssvar og varighet reduseres med antall behandlingslinjer. Prognosen for pasienter med myelomatose har blitt stadig bedre, med 5-års relativ overlevelse økt fra under 40 % i 2002 til nesten 60 % i 2020. Det fins et antall legemiddelklasser for bruk i ulike behandlingsregimer. Tilbakefallsbehandling ved myelomatose er krevende, og tilpasses den enkelte pasient basert på en rekke ulike faktorer.

Teklistamab er et bispesifikt antistoff som binder til CD3 reseptoren uttrykt på overflaten av T-cellene og B celle modningsantigenet (BCMA) som er uttrykt på overflaten av maligne myelomceller. Denne bindingen stimulerer rekruttering og aktivering av immuneffektorceller som i sin tur leder til celledød. Teklistamab er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose, som har fått minst tre tidligere behandlingslinjer, inkludert et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff, og har vist sykdomsprogresjon under siste behandling.

For denne pasientpopulasjonen er behandlingsalternativene mer begrenset. Kompleksiteten både i medikamentkombinasjoner og antall behandlingssekvenser gjør at det allikevel er flere mulige behandlingsalternativer også for disse pasientene. Basert på godkjent bruksområde for teklistamab, gjeldende kliniske retningslinjer og innspill fra kliniske eksperter, vurderer Legemiddelverket at det primært vil være aktuelt å behandle pasienter i 4. linje med kombinasjoner som inkluderer pomalidomid (ca. 80 % av pasientene) eller karfilzomib (ca. 20 % av pasientene). Det fins også to BCMA-rettede CAR-T terapier godkjent i 4. linje (Abecma og Carvycti). Disse er per i dag ikke metodevurdert eller innført.

I henhold til gjeldende bestilling har Legemiddelverket oppsummert effekt og sikkerhet ved bruk av teklistamab ved godkjent indikasjon. Jansen sendte også inn en indirekte sammenlikning mot en ekstern kontrollarm for å belyse den relative effekten av teklistamab sammenliknet med dagens standard behandling. Denne indirekte sammenlikningen var ikke del av bestillingen fra Bestillerforum (løp D) og er ikke beskrevet i rapporten. På generelt grunnlag erfarer Legemiddelverket at det er vanskelig å få tilstrekkelig robuste data for å kunne kvantifisere en relativ effektstørrelse basert på en uankret indirekte sammenlikning. Det er videre noe usikkerhet knyttet til om effekt og sikkerhetsresultatene fra den pivotale studien er overførbare til relevant norsk pasientpopulasjon.

Legemiddelverket har vurdert effekt:
Effekten av tecistamab er evaluert basert på en ukontrollert, åpen, fase 1/2 multikohort studie, med effektdata fra 165 RRMM pasienter, trippeleksponert for IMiD, PI og CD-38 mAb og behandlet fra 4. linje (MajesTEC-1). Pasientpopulasjonen i studien var forenelig med pasienter behandlet i sen linje, og en høy andel av pasientene var trippelrefraktære. Pasientene var imidlertid noe yngre og hadde noe lavere sykdomsrisikoskår (ISS) og ECOG status enn det som forventes i norsk klinisk praksis. Dette leder til viss usikkerhet mht. den eksterne validiteten av effekt og sikkerhets estimatene fra studien.

Det primære utfallsmålet (ORR) er standard for ukontrollerte onkologistudier. Andelen respondere i studien var høy (ORR 63 %) mtp. den tungt forbehandlede pasientpopulasjonen (median 5 tidligere linjer). Nesten 40 % av pasientene oppnådde komplette responser og av disse hadde nesten halvparten MRD negativ sykdom. Median responsvarighet var 18,4 måneder og 69 % av pasienten var i respons ved 12 måneder. Disse dataene bekrefter antitumoraktiviteten av teklistamab i målpopulasjonen.

De sekundære endepunktene, PFS og OS var basert på relativt kort oppfølgingstid (14 måneder). Median PFS og OS var estimert til 11,3 respektive 18,3 måneder, ved 52 % respektive 41 % av hendelsene nådd. Umodne data med noe tidlig sensurering tilfører usikkerhet til tid-til-hendelse estimatene. Videre er det, grunnet det ukontrollerte studiedesignet ikke mulig å isolere behandlingseffekten fra effekten av pasientrelaterte faktorer, noe som vanskeligjør tolkningen av PFS og OS og umuliggjør en direkte kvantifisering av effektgevinsten sammenlignet med annen behandling. Behandlingsnytten er dermed primært dokumentert gjennom responsrater støttet av responsvarighet. Effektstørrelsen på disse endepunktene anses som klinisk relevant i målpopulasjonen.

Legemiddelverket har vurdert sikkerhet:
Sikkerhetsprofilen for teklistamab var ikke-neglisjerbar, med en høy insidens av alvorlige (grad 3 og 4) bivirkninger. De vanligste bivirkningene var kategorisert under blod og lymfesystem og infeksjoner og infestasjoner. Cytokin release syndrom var vanlig forekommende, men som regel av lav grad og kort varighet. Nivået på bivirkninger ble av EMA vurdert som akseptabelt, men grunnet begrenset eksponeringstid og størrelse på populasjonen vil det være behov for ytterligere sikkerhetsdata (10).

Bekreftende data fra pågående studier:
Teklistamab er innvilget en betinget markedsføringstillatelse (MT) som forplikter MT-innehaver til å levere komplette data i etterkant av godkjenningen. Dataene som skal leveres inkluderer den endelige studierapporten fra den pivotale studien (MajesTEC-1) samt bekreftende data fra en randomisert fase 3-studie som sammenligner teklistamab i kombinasjon med daratumumab mot daratumumab, pomalidomid og deksametason (DPd) eller daratumumab, bortezomib og deksametason (DVd) hos pasienter med RRMM etter 1-3 tidligere behandlinger. Forfallsdato for disse forpliktelsen er 2028. Resultatene fra fase 3-studien vil trolig kunne danne grunnlag for å beregne kostnadseffektivitet for teklistamab hos pasienter som har mottatt 1-3 tidligere behandlingslinjer.

Statens legemiddelverk, 20-03-2023

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Helga Olsen
saksutreder

Referanser

1. European Medicines Agency. Preparatomtale - Teclistamab https://www.ema.europa.eu/ [
2. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol. 2022;97(8):1086-107.
3. Norsk Helseinformatikk. Myelomatose 2021. https://nhi.no/sykdommer/blod/beinmargssykdommer/myelomatose/?page=1. [
4. Helsenorge. Benmargskreft (myelomatose) 2021. https://www.helsenorge.no/sykdom/kreft/benmargskreft-myelomatose/. [
5. Kreftregisteret. Cancer in Norway, 2021. https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2021/cin_report.pdf [
6. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(†). Ann Oncol. 2021;32(3):309-22.
7. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer. 2021. https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer-handlingsprogram [
8. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten. 2022. Kombinasjonsbehandling med pomalidomid og deksametason for behandling av voksne pasienter med tilbakevendende og refraktær myelomatose som har fått minst to tidligere behandlinger https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2019_137_Isatuksimab_Sarclisa_kombinasjon_myelomatose%203%20linje_metodevurdering_offentlig%20versjon.pdf [
9. Usmani SZ, Garfall AL, van de Donk N, Nahi H, San-Miguel JF, Oriol A, et al. Teclistamab, a B-cell maturation antigen × 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(10301):665-74.
10. European Medicines Agency. European Public Assessment Report - Teclistamab, 2022. https://www.ema.europa.eu/ [
11. Nye Metoder. Finn metode. Availble at https://nyemetoder.no/metoder. 2022.
12. Baz RC, Martin III TG, Lin H-Y, Zhao X, Shain KH, Cho HJ, et al. Randomized multicenter phase 2 study of pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed refractory myeloma. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2016;127(21):2561-8.
13. EMA. SmPC Imnovid. Availble at: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imnovid. 2022.
14. EMA. SmPC Darzalex. Availble at: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/darzalex. 2022.
15. Pennipede D, Mohyuddin GR, Hawkins R, Ganguly S, Shune L, Ahmed N, et al. Carfilzomib, cyclophosphamide, and dexamethasone (KCd) for the treatment of triple-class relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). European Journal of Haematology. 2021;107(6):602-8.
16. EMA. SmPC Kyprolis. Availble at: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kyprolis. 2022.

Statens legemiddelverk

Vedlegg 1 Kommentarer fra produsent

1. **Fra innsendt dokumentasjon (lagt inn på forespørsel fra Janssen):**

Clinical Practice: Vial sharing and wastage
Janssen consulted three Norwegian clinical experts and all of them clearly stated that wastage will be avoided in Norwegian clinical practice, despite recommendations of the SPmC [69, 73, 74]. Vial sharing is a common and widely used practice in hospitals, particularly if economic gains are possible [73, 74].

In practice, patients are called in at the same day in order to bundle vial volumes and limit wastage as much as possible: Patient coordinators at hospitals may coordinate appointments accordingly. Hospitals wait for patients to arrive and before arrival hospital pharmacy are requested to produce ready-to-use syringes, to avoid wastage further, in case a patient misses an appointment. Doses are prepared for each patient, marked with patient name and/or code and can be stored up to 20 hours according to SPC. Hospitals are also sharing best practices with regards to limiting wastage, and maximize yield per vial [74]. A clinician also confirmed that the patient population eligible for treatment with teclistamab will be large enough to allow for efficient vial sharing. Vial sharing (no wastage) is therefore an assumption for this assessment [73].

References:
69. Norwegian clinical expert 1, Norwegian clinical expert interview. 2022.
73. Norwegian clinical expert 2, Norwegian clinical expert interview. 2022.
74. Dehli Kristiansen, J., Interview with Jørn Dehli Kristiansen, Oslo University hospital, hematology department. 2022.

Svar fra klinisk ekspert konsultert av Legemiddelverket:
«Når det gjelder deling av hetteglass så er dette noe som kan bli gjort. Det forutsetter selvsagt at det aktuelle sykehuset har flere pasienter som får Teclistamab. Jeg vil tro at avdelinger vi tilstrebe å koordinere disse slik at de får behandling på samme dag -også for å kunne muliggjøre deling av hetteglass.»

2. **<u>Janssens kommentarer til ID2022_113 Metodevurdering av Tecvayli, Oslo den 16. februar 2023</u>**

Janssen takker for SLV sin rapport og ønsker å benytte oss av innspillsmuligheten.

Det er bra at SLV og andre aktører i systemet Nye metoder har tatt grep for å effektivisere saksbehandling og metodevurdering.[i] Tiltakene vil bidra til redusert saksbehandlingskø og en mer effektive prosesser rundt metodevurderingene. Dette er positivt fordi det kan bidra til at norske pasienter får raskere tilgang til effektiv og livsforlengende behandling.[ii]

Det er viktig for Janssen å påpeke at vår forståelse av bakgrunnen for hvorfor det ble gjennomført en forenklet metodevurdering på Tecvayli (og ikke en mer omfattende kostnads-nytte vurdering, tilsvarende det vi har sett i andre metodevurderinger på samme indikasjon), var et behov i systemet om å forenkle og

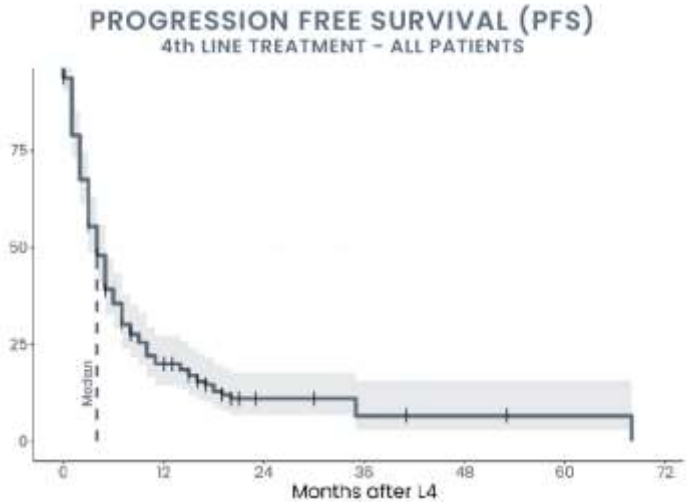
gjøre selve metodevurderingsprosessen raskere. Beslutningen om forenklet metodevurdering ble derfor ikke tatt på grunn av manglende tilgjengelig dokumentasjon for å beregne selve kostnadseffektiviteten. Dette inntrykket forsterkes av at det for en annen metodevurdering (ID2021_143), med tilsvarende dokumentasjonsgrunnlag og innen tilsvarende indikasjon nettopp ble bestilt en kostnads-nytte analyse. En tydelig begrunnelse rundt valg av metodevurderingsløp vil være nyttig informasjon og skape økt forståelse hos andre aktører i den videre saksgangen i NyeMetoder.

Benmargskreft er fortsatt, til tross for nye behandlingsmuligheter, en sykdom som reduserer livskvalitet og livslengde hos de aller fleste pasienter. I evalueringsrapporten til Tecvayli fra det europeiske legemiddelbyrået (EPAR fra EMA) presiseres følgende: "*Despite the significant improvement in patients' survival over the past 20 years, only 10%-15% of patients achieve or exceed expected survival compared with the matched general population.*". Videre skriver EMA at "*[…] there remains a significant and critical unmet need for new therapeutic options directed at alternative mechanisms of action that can better control the disease; provide deeper, more sustained responses; and yield better long-term outcomes including maintenance of HRQoL.*"[iii]

Janssen har gjennomført en global RWE studie som undersøkte hvordan det går med benmargskreftspasienter som i dag får standardbehandling. Denne studien, som heter LocoMMotion viste etter oppfølgingstid på 11 måneder at pasienter som har gjennomgått minst 3 tidligere behandlinger kun oppnår en median progresjonsfri periode (PFS) på 4.6 måneder med dagens standardbehandling. Tilsvarende var median overlevelse i denne gruppa kun 12,4 måneder.[iv]

Lokale norske registerdata fra Myelomatoseregisteret i Midt-Norge bekrefter funnene i LocoMMotion og viser at pasienter som har gjennomgått 3 tidligere behandlinger oppnår en median PFS på kun 4 måneder (Figur 1).[v]

Figur 1 – Progresjonsfri overlevelse av pasienter med benmargskreft i fjerde behandlingslinje



Kilde: Myeloma Registry of Central Norway, annual report 2022.

Registerdata fra LocoMMotion og fra Myelomatoseregisteret i Midt-Norge bekrefter at det er et stort medisinsk behov for nye og effektive behandlinger som forbedrer prognosen og reduserer sykdomsbyrden for benmargskreftspasienter som har hatt sykdomsprogresjon til tross for at de har fått flere tidligere behandinger.

Norske klinikere har i ulike sammenhenger uttalt seg om at studiedata av Tecvayli er svært gode[vi], og vil være praksisendrende for tungt forbehandlete pasienter med myelomatose.[vii]

Vi ser frem til frem til videre dialog med aktørene i Nye metoder med mål om å gjøre Tecvayli tilgjengelig i Norge.

Referanser:

[i] https://nyemetoder.no/om-systemet/videreutvikling-av-nye-metoder-oppfolging-etter-evalueringen.
[ii] https://legemiddelverket.no/nyheter/enklere-beslutningsgrunnlag-til-nye-metoder.
[iii] European Medicines Agency, Tecvayli : EPAR – Public Assessment Report, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecvayli-epar-public-assessment-report_en.pdf.
[iv] Mateos et. Al, LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma, Leukemia, 2022 May, 36(5):1371-1376.
[v] NB: Pasientpopulasjonen tilsvarer ikke populasjonen I MajesTec-1, ettersom disse ikke nødvendigvis har brukt et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff. Median antall tidligere behandlinger i MajesTec-1 er 5 behandlinger.
[vi] https://www.healthtalk.no/beslutningsforum-einar-andreassen-fredrik-schjesvold/lang-ventetid-pa-nye-legemidler-men-na-tror-legemiddelverket-pa-bedring/162503, sist åpnet 13. februar 2023.
[vii] Healthtal, https://play.acast.com/s/healthtalk/ash-oppsummertcar-t-med-imponerende-langtidsdata, minutt: 2:33; åpnet 13. februar 2023.