



Lisokabtagen-maraleucel vid refraktära eller relapserande B-cells-non-Hodgkins lymfom

Tidig bedömningsrapport 2020-12-21

Läkemedlet	
Substans (läkemedel)	Lisokabtagen-maraleucel, JCAR017 (Breyanzi ?)
Nyhetsbeskrivning	Detta är den tredje anti-CD19 CAR-T-produkten mot DLBCL. I skillnad från tidigare CAR-T-produkter består denna av såväl CD4+ och CD8+ CAR-T-celler som har transducerats och expanderats separat [1].
Klassificering	ATC-kod: L01XX Biologiskt läkemedel <input type="checkbox"/> ATMP <input checked="" type="checkbox"/> Vaccin <input type="checkbox"/>
Företag	Bristol-Myers Squibb, Celgene, Juno Therapeutics
Indikation, förväntad	Vuxna patienter med storcelliga B-cellslymfom, diffusa storcelliga och primärt mediastinala B-cellslymfom (DLBCL och PMBCL), follikulära lymfom grad 3b (FL 3B) – med återfall eller progressiv sjukdom efter minst två tidigare terapier.
Verkningsmekanism	Lisokabtagen-maraleucel betecknar en genetiskt modifierad chimär antigenreceptor (CAR)-T-cells immunoterapi (CAR-T), som riktar sig mot CD19 och består av såväl CD4+ som CD8+ CAR-T-celler i förhållande 1:1 [2]. Syftet med att tillföra två olika cellpopulationer är en förbättrad CAR-T-cellsexpansion och -persistens samt optimerad antitumoral effekt [3].
Dosering, förväntad	Engångsdos efter prekonditionering med cytostatika. Förväntad dosering 100 x 10 ⁶ CAR-T-celler [4].
Administreringsätt	Patientens egna, modifierade T-celler, återförs som sekventiell intravenös infusion av CD4+ och CD8+ CAR-T-celler efter tre dagars kemoterapi med fludarabin och cyklofosamid.
Regulatorisk information	Tidpunkt för ansökan EMA: 2020-07 Tidpunkt för förväntat godkännande: 2021-01 PRIME: <input checked="" type="checkbox"/> Särmläkemedelsstatus EU: <input checked="" type="checkbox"/> Accelerated assessment: <input checked="" type="checkbox"/> Godkänt på andra marknader: Nej <input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Var? –
Berörd vårdverksamhet	Hematologer, onkologer inom specialiserad slutenvård vid certifierade centra.
Försäljningsätt	Recept <input type="checkbox"/> Rekvisition <input checked="" type="checkbox"/> Smittskydd recept <input type="checkbox"/>
Resurspåverkan	
Läkemedelskostnad	Prisuppgifter saknas. Eftersom det tillverkas såväl CD4+ som CD8+ CAR-T-celler borde produktionskostnaderna vara högre än för CAR-T-preparat som består av endast en typ av en celltyp, till exempel axikabtagen-ciloleucel (Yescarta). Den hälsoekonomiska värderingen för Yescarta som publicerades av TLV och NT-rådet baseras på en kostnad av 3,5 mkr [5, 6], ett belopp som är inom samma storleksordning som i USA [7].



	Inom ramen för nationell samverkan har sekretessbelagda avtal tecknats, som innebär återbäring av en del av kostnaden för Yescarta till regionerna. Liknande förhandlingar skulle kunna bli aktuella även för lisokabtagen-maraleucel.
Annan påverkan	<p>Behandlingsriktlinjer kan tänkas påverkas av att denna behandling blir godkänd. CAR-T-cellsbehandling kräver certifiering av behandlande enhet för varje enskilt läkemedel. Rutiner och erfarenhet med andra CAR-T-cellsbehandlingar borde även kunna tillämpas för detta preparat.</p> <p>En allvarlig biverkan, som har noterats vid andra CAR-T-cellsbehandlingar kallas cytokinstorm (cytokine release syndrome/CRS), som sker i samband med att T-cellerna dödar tumörcellerna. Svårighetsgraden varierar från influensaliknande till livshotande organskador som kräver intensivvårds-resurser [8]. Eftersom frisättning av interleukin-6 verkar vara av betydelse för CRS har man ibland behandlat patienter med tocilizumab, en antikropp mot IL-6 som även ges vid inflammatoriska ledsjukdomar.</p>
ATMP	
Särskilda krav för behandling	Denna behandling ges vid särskilt certifierade enheter. CAR-T-cellsbehandling sker på hematologiska enheter som även genomför transplantation av hematologiska stamceller. Det kommer bland annat att krävas olika avtal för certifiering, hantering av patientens celler utifrån ett GDPR-perspektiv, infrastruktur för hantering av celler.
Teknik och hantering	Genom aferes filtreras och separeras T-cellerna och skickas nedfrysade till ett laboratorium i USA. Efter tillverkning av CD4+ och CD8+ CAR T-celler så fryses cellerna ned och skickas tillbaka till kliniken. Tillförsel av cellerna sker sedan i regel inom slutenvård, men även behandling inom öppenvård har beskrivits [9].
Sjukdomen	
Förekomst	I Sverige får mellan 500 och 600 individer diagnosen diffus storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) varje år (Svenska lymfomregistret, Rapport 2016) Medianåldern är 70 år. Något fler män än kvinnor drabbas. Cirka 10 patienter per år diagnosticeras med diagnosen Primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom (PMBCL). Medianåldern är cirka 35 år och majoriteten är kvinnor [10].
Sjukdomens svårighetsgrad	I SCHOLAR-1, en internationell retrospektiv multikohort studie omfattande 636 patienter med refraktär DLBCL, fann man komplett remission hos sju procent på nästa linjes behandling, positivt behandlingssvar (pooled objective respons) hos 26 procent och en medianöverlevnad på 6 månader [11].
Nuvarande behandling	<p>Behandlas barn <input type="checkbox"/> och/eller vuxna <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Vårdprogram/behandlingsriktlinjer: Aggressiva B-cellslymfom, Nationellt vårdprogram 4.0. 2019 Regionala cancercentrum i samverkan [10]. https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/lymfom/vardprogram/nationellt-vardprogram-aggressiva-b-cellslymfom.pdf</p>



Primärbehandlingen för DLBCL delas in enligt åldersjusterat Internationellt Prognostiskt Index (aaPI). Den primära behandlingen av DLBCL är R-CHOP-kurer, som består av en kombinationsbehandling med rituximab, cyklofosamid, doxorubicin, vinkristin och prednisolon. Vid återfall i DLBCL rekommenderas högdos cytostatika följt av autolog SCT till yngre patienter (vanligen inte äldre än 70 år).

Patienter som inte är aktuella för högdosbehandling rekommenderas cytostatikaregimer med R-GEMOX (rituximab, gemcitabin, oxaliplatin), RB (rituximab och bendamustin) och R-IME/IMVP (rituximab, ifosfamid, metotrexat och etoposid). Inklusion i en klinisk studie bör alltid övervägas inför behandlingsstart.



Vetenskaplig dokumentation	
	TRANSCEND NHL 001, NCT02631044 [4, 12, 13]
Typ av studie	Öppen Fas I/II
Status	Pågående
Antal patienter	269 patienter erhöill liso-cel: 174 män/ 95 kvinnor
Patientpopulation	Vuxna patienter storcelligt B-cells NHL, refraktär ellermed sjukdomsprogress efter systemisk kemoimmunoterapi. ECOG PS 0-2,
Inklusion, urval	
Exklusion, urval	Nedsatt organfunktion
Jämförelsearm	Utan kontrollarm
Interventionsbehandling	Dosnivå 1 (DL1): 50 x 10 ⁶ CAR-T-celler (n=51) Dosnivå 2 (DL2): 100 x 10 ⁶ CAR-T celler (n=177) Dosnivå 3 (DL3): 150 x 10 ⁶ CAR-T-celler (n=41) Sekventiell infusion av de två komponenterna (CD8+ respektive CD4+ CAR-T-celler) i förhållande 1:1.
Primär utfallsvariabel	Objektiv responskvot (ORR) enligt Luganokriterier [14] Samtliga patienter: 73 % (95 % KI: 66,8–78,0) DL1: 67,5 % (50,9–81,4) DL2: 74,0 % (66,7–80,4) DL3: 73,2 % (57,1–85,8)
Sekundära utfallsvariabler (urval)	Komplett behandlings svar/CR Samtliga patienter: 53,1 % (95% CI: 46,8 – 59,4) DL1: 60,0 % (43,3–75,1) DL2: 52,1 % (44,3–59,8) DL3: 51,2 % (35,1–67,1) Progressfri överlevnad (PFS) efter 12 månader 44,1 % (95 % KI: 37,3 –50,7) Total överlevnad (OS) efter 12 månader 57,9 (95 % KI: 51,3–63,8)
ATMP	Data över hur länge behandlingseffekten kvarstår är inte tillgängligt än.
Säkerhet	Biverkan med dödlig utgång: 3% (n=7) Diffus alveolar skada (n=1), Pulmonär blödning (n=1), Multiorgansvikt (n=1), Kardiomyopati (n=1), Leukoencefalopati (n=1), PML (n=1), Septisk chock (n=1) Biverkningar Grad 5: 3 % Grad 3–4: 79 % (neutropeni 60 %, anemi 37 %, trombocytopeni 27 %, leukopeni 14 %) Cytokine release syndrome/CRS: 42% Grad 5: 0 % Grad 3–4: 2 % (6/269) Två patienter dog under pågående CRS (septisk chock, pulmonär blödning – se ovan) Neurotoxicitet: 30 % (n=80), varav encefalopati 21 % (n=57), Grad 5: 0 % Grad 3–4: 10 % (n=27), varav encefalopati 7 % (n=18) CRS eller neurotoxicitet grad 5 noterades ej.

ECOG PS: Funktionsstatus [15], PML: Progressiv multifocal leukoencefalopati



<p>Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen</p>	<p>De tre undersökta dosnivåerna resulterade i en likartad effekt, men med den högsta dosnivån noterades en högre andel med grad 1–2 CRS. Av 344 patienter som genomgick leukaferes, erhöll 50 patienter inga CAR-T-celler, 33 av dessa patienter överlevde inte väntetiden. 25 patienter erhöll en CAR-T-behandling som inte uppfyllde kvalitetskraven [4].</p> <p>Den låga incidensen av CRS grad ≥ 3 är anmärkningsvärd inte minst med tanke på att endast 18 procent (48 patienter) erhöll tocilizumab med eller utan kombination med kortikosteroider. Fyra patienter erhöll dialys och fem patienter intuberades. Tolv patienter (4 %) intensivvårdades på grund av CRS, neurotoxicitet eller initialt efter lisokabtagen-maraleucel infusion.</p> <p>En jämförelse med resultat från studier med de två andra CAR-T-cellsbehandlingarna (axikabtagen-ciloleucel respektive tisagenlekleucel) ger intrycket av en bättre säkerhetsprofil [16-18]. När det gäller jämförelse av CRS försvåras den indirekta jämförelsen mot tisagenlekleucel av att delvis olika skattningsskalor har använts [17]. På grund av skillnader mellan studierna av axikabtagen-ciloleucel respektive tisagenlekleucel är indirekta jämförelser osäkra [19]. Endast randomiserade studier kan avgöra om och i vilken utsträckning lisokabtagen-maraleucel medför en bättre antitumoral effekt och mindre biverkningar än de andra preparaten borde randomiserade studier.</p>
<p>Pipeline</p>	
<p>Andra läkemedel med indikationen</p>	<p>Följande CAR-T-preparat befinner sig i pipeline på indikationen diffusa storcelliga B-cells lymfom (DLBCL) och/eller follikulärt lymfom (FL) enligt Pharmaprojects 2020-09-30:</p> <p>Fas II <i>Riktat mot CD19</i> ALLO-501, AUTO-3 (bispecific mot CD19 och CD22), JCAR-014, JWCAR029, pCAR-19B cells Chongqing Precision Biotech <i>Riktat mot CD20</i> CAR-T CD20 Biomedic Group</p> <p>Fas I <i>Riktat mot CD19</i> CD19 CAR-T celltherapy PersonGen Biomedicine, CTA-101 <i>Riktat mot CD22</i> RD-102</p> <p>Övriga preparat mot DLBCL med andra verkningsmekanismer: Ibrutinib Fas-III (Brutons tyrosinkinashämmare) Zanubrutinib fas III (Brutons tyrosinkinashämmare) Acalabrutinib fas II (Brutons tyrosinkinashämmare) Orelabrutinib fas II (Brutons tyrosinkinashämmare)</p> <p>Umbralisib fas III (PI3 kinase delta och CK1-epsilon-hämmare)</p>



	<p>Linperlisib fas II (PI3-delta kinashämmare) ME-401 fas II (PI3-delta kinashämmare) Parsaclisib Fas II (PI3-delta kinashämmare)</p> <p>Glofitamab fas III (anti CD20/CD3 antikropp) Ofatumumab fas III (anti CD20 antikropp) Odronextamab fas II (anti CD20/CD3 antikropp) Mosunetuzumab fas II (anti CD20 antikropp)</p> <p>Magrolimab fas III (Anti CD47 antikropp) Loncastuximab tesirine Fas II (Anti CD19 antikropp) Nivolumab fas II (antikropp mot PD-1) Venetoclax fas II (Bcl-2 hämmare)</p>
Andra indikationer för läkemedlet	<p>Det pågår fas II-studier på kronisk lymfocytisk leukemi [20] och fas I/II-studier på Non-Hodgkin's lymfom. Dessutom pågår studier på precursor B-cell lymfoblastisk leukemi-lymfom på barn [21].</p>

Övrigt

Enligt pressmeddelandet från BMS [22] baseras ansökan till EMA även på data från den pågående TRANSCEND WORLD studien (NCT03484702) som genomförs i Europa och Japan [23]. Författaren har efterfrågat men ej erhållit data från denna studie. Data kommer att presenteras december - 20/januari -21 [24].

Författare

Författaren har lämnat jävsdeklaration.

Carl-Olav Stiller
Docent, överläkare
Klinisk farmakologi
Karolinska Universitetssjukhuset
Stockholm

Referenser

1. Abramson JS, *Anti-CD19 CAR T-Cell Therapy for B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma*. *Transfus Med Rev*, 2020. **34**(1): p. 29-33.
2. Abramson JS, Gordon LI, Palomba ML, Lunning MA et al. *Updated safety and long term clinical outcomes in TRANSCEND NHL 001, pivotal trial of lisocabtagene maraleucel (JCAR017) in R/R aggressive NHL*. *Journal of Clinical Oncology* - published online before print June 1, 2018 2018 [cited 2020-09-18]; Available from: https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.7505.
3. Sommermeyer D, Hudecek M, Kosasih PL, Gogishvili T et al., *Chimeric antigen receptor-modified T cells derived from defined CD8+ and CD4+ subsets confer superior antitumor reactivity in vivo*. *Leukemia*, 2016. **30**(2): p. 492-500.
4. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, Lunning MA et al., *Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study*. *Lancet*, 2020. **Published online September 1, 2020** [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31366-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31366-0).



5. TLV. *Underlag för beslut i landstingen: Yescarta (axicabtagene ciloleucel) Dnr 0051/2018* 2018 [cited 2020-08-25]; Available from: https://www.tlv.se/download/18.192533fa166f516fb27bb5ab/1542290744988/bes181107_underlag_yescarta.pdf.
6. NT-rådets yttrande till regionerna. *Yescarta (axikabtagenciloleucel) vid diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) och primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom (PMBCL)*. 2019 [cited 2020-09-03]; Available from: [https://www.janusinfo.se/download/18.2e2250bc16d03ce47629547/1567756961040/Axikabtagenciloceucel-\(Yescarta\)-190906.pdf](https://www.janusinfo.se/download/18.2e2250bc16d03ce47629547/1567756961040/Axikabtagenciloceucel-(Yescarta)-190906.pdf).
7. Fiorenza S, Ritchie DS, Ramsey SD, Turtle CJ et al., *Value and affordability of CAR T-cell therapy in the United States*. Bone Marrow Transplant, 2020. **55**(9): p. 1706-1715.
8. Frey N and Porter D, *Cytokine Release Syndrome with Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy*. Biol Blood Marrow Transplant, 2019. **25**(4): p. e123-e127.
9. Bachier CG, J. Andreadis, C. et al. . *Outpatient treatment with lisocabtagene maraleucel (liso-cel) across a variety of clinical sites from three ongoing clinical studies in relapsed/refractory (R/R) large Bcell lymphoma (LBCL) [Poster]*. in *American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; May 29-31 2020*. Virtual Meeting.
10. Regionala cancercentrum i samverkan. *Aggressiva B-cellslymfom, Nationellt vårdprogram 4.0*. 2019 [cited 2020-08-14]; Available from: <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/lymfom/varprogram/nationellt-varprogram-aggressiva-b-cellslymfom.pdf>.
11. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E et al., *Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study*. Blood, 2017. **130**(16): p. 1800-1808.
12. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, Lunning MA et al. *Pivotal safety and efficacy results from Transcend NHL 001, a multicenter phase 1 study of lisocabtagene maraleucel (liso-cel) in relapsed/refractory (R/R) large B cell lymphomas*. American Society of Hematology Washington, DC (ASH) 2019 [cited 2020-10-01]; [Abstract 241]. Available from: https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/241/426207/Pivotal-Safety-and-Efficacy-Results-from-Transcend.
13. Clinicaltrials.gov. *NCT02631044 Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of JCAR017 in B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (TRANSCEND-NHL-001)*. 2020 [cited 2020-07-14]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02631044?term=Lisocabtagene+maraleucel&draw=1&rank=7>.
14. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F et al., *Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification*. J Clin Oncol, 2014. **32**(27): p. 3059-68.
15. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J et al., *Toxicity and Response Criteria of the Eastern-Cooperative-Oncology-Group*. American Journal of Clinical Oncology-Cancer Clinical Trials, 1982. **5**(6): p. 649-655.
16. Halim L and Maher J, *CAR T-cell immunotherapy of B-cell malignancy: the story so far*. Ther Adv Vaccines Immunother, 2020. **8**: p. 2515135520927164.
17. Frigault MJ and Maus MV, *State of the art in CAR T cell therapy for CD19(+) B cell malignancies*. Journal of Clinical Investigation, 2020. **130**(4): p. 1586-1594.



18. Johnson PC and Abramson JS, *Patient selection for chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for aggressive B-cell non-Hodgkin lymphomas*. *Leuk Lymphoma*, 2020: p. 1-7.
19. Zhang J, Li JL, Ma QF, Yang HB et al., *A Review of Two Regulatory Approved Anti-CD19 CAR T-Cell Therapies in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Why Are Indirect Treatment Comparisons Not Feasible?* *Advances in Therapy*, 2020. **37**(7): p. 3040-3058.
20. Clinicaltrials.gov. *NCT03331198 Study Evaluating Safety and Efficacy of JCAR017 in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL)*. 2020 [cited 2020-07-14]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03331198?term=Lisocabtagene+maraleu cel&draw=1&rank=8>.
21. Clinicaltrials.gov. *NCT03743246 A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of JCAR017 in Pediatric Subjects With Relapsed/Refractory (r/r) B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL) and B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (B-NHL)*. 2020 [cited 2020-07-14]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03743246?term=Lisocabtagene+maraleu cel&draw=1&rank=9>.
22. Bristol Myers Squibb. *Press release, 17 July: European Medicines Agency Validates Bristol Myers Squibb's Application for CAR T Cell Therapy Lisocabtagene Maraleucel (liso-cel)*. 2020 [cited 2020-09-17]; Available from: <https://news.bms.com/news/corporate-financial/2020/European-Medicines-Agency-Validates-Bristol-Myers-Squibbs-Application-for-CAR-T-Cell-Therapy-Lisocabtagene-Maraleucel-liso-cel/default.aspx>.
23. Clinicaltrials.gov. *NCT03484702 Trial to Determine the Efficacy and Safety of JCAR017 in Adult Subjects With Aggressive B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma (TRANSCENDWORLD)*. 2020 [cited 2020-07-14]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03484702?term=Lisocabtagene+maraleu cel&draw=1&rank=4>.
24. Personlig kommunikation Thomas Johansson, BMS 2020-10-02.

Om rapporten

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för regionernas förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i denna rapport är preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av de 4 regionerna (VGR, RÖ, RS, Region Stockholm) på uppdrag av Sveriges kommuner och regioner (SKR). Bedömningsrapporten är främst avsedd för läkemedelsstrategiskt arbete i SKR och regionerna men även TLV har tillgång till rapporterna. I de fall rapporten berör ett cancerläkemedel förmedlas den också vidare till NAC och RCC:s vårdprogramsgrupp.

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