

Idekabtagen-vikleucel vid myelom

Tidig bedömningsrapport 2020-11-13

Läkemedlet	
Substans (läkemedel)	Idekabtagen-vikleucel, även kallat ide-cel eller bb2121
Nyhetsbeskrivning	Nytt läkemedel
Klassificering	ATC-kod: L01XX Biologiskt läkemedel <input type="checkbox"/> ATMP <input checked="" type="checkbox"/> Vaccin <input type="checkbox"/>
Företag	Bristol Myers Squibb (Celgene) och Bluebird bio
Indikation, förväntad	Myelom hos vuxna, som inte svarat på behandling eller med återfall efter tre behandlingar, inkluderat proteasomhämmare, immunmodulerare och anti-CD38-antikropp [1].
Verkningsmekanism	Idekabtagen-vikleucel (bb2121) betecknar en genetiskt modifierad chimär antigenreceptor (CAR) T-cells immunoterapi (CAR-T), som riktar sig mot ett antigen som inducerar mognaden av B-celler (B-cell maturation antigen/BCMA) [2].
Dosering, förväntad	Behandling ges vid ett tillfälle efter tre dagars kemoterapi med fludarabin och cyklofosamid. Antalet CAR-T-celler som tillförs har varit mellan 150–300 x 10 ⁶ .
Administreringsätt	Patientens egna, modifierade T-celler, återförs som intravenös infusion efter lymfodepleterande behandling.
Regulatorisk information	Tidpunkt för ansökan EMA: 2020 maj Tidpunkt för förväntat godkännande: 2020 november PRIME: <input checked="" type="checkbox"/> Särsläkemedelsstatus EU: <input type="checkbox"/> Accelererad assessment: <input checked="" type="checkbox"/> Godkänt på andra marknader: Nej <input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Var?
Berörd vårdverksamhet	Hematologer inom högspecialiserad slutenvård vid certifierade centra.
Försäljningsätt	Recept <input type="checkbox"/> Rekvisition <input checked="" type="checkbox"/> Smittskydd recept <input type="checkbox"/>
Resurspåverkan	
Pris/läkemedelskostnad	Prisuppgifter saknas. För närvarande är två preparat inom kategorin CAR-T-celler för immunologisk cancerbehandling godkända: tisagenlecleucel (Kymriah) och axikabatagenciloleucel (Yescarta). Kostnaden för de godkända behandlingarna ligger troligen på 3–4 miljoner kronor per behandling [3]. Inget talar emot att det blir annorlunda för idekabtagen-vikleucel. NT-rådet har haft prisförhandlingar med tillverkarna för de båda godkända behandlingarna, men det exakta priset efter förhandlingarna har inte offentliggjorts.
Annan påverkan	Behandlingsriktlinjer kan tänkas påverkas av att denna behandling blir godkänd. Det finns en ökad infektionsrisk. CAR-T-cellsbehandling kräver certifiering av behandlande enhet för varje enskilt läkemedel. Viss erfarenhet och struktur finns dock utvecklad utifrån de två tidigare godkända läkemedlen.



	<p>Två allvarliga biverkningar har noterats vid andra CAR-T-behandlingar. En av dessa 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 intensivvårdsresurser. 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[4]. En annan livshotande komplikation är neurologiska biverkningar som kan kräva intensivvård och som även kan vara dödliga.</p>
ATMP	
Särskilda krav för behandling	<p>Denna behandling ges inom slutenvård vid särskilt certifierade enheter. CAR-T-behandling sker på hematologiska enheter som även genomför transplantation av hematologiska stamceller.</p> <p>Det kommer bland annat att krävas olika avtal för certifiering, hantering av patientens celler utifrån ett GDPR-perspektiv, infrastruktur för hantering av celler.</p>
Teknik och hantering	<p>I samband med en aferes filtreras och separeras T-celler, som sedan skickas nedfrysade till ett speciallaboratorium i USA. Efter tillverkning av CAR-T-celler fryses cellerna ånyo ned och skickas tillbaka till kliniken. Cellerna tillförs sedan som infusion.</p>
Sjukdomen	
Förekomst	<p>Antal patienter aktuella för behandlingen: Myelom (eller multipelt myelom) är efter lymfom den vanligaste hematologiska tumörsjukdomen: incidens på cirka 6/100 000 invånare och år, det vill säga årligen cirka 600 nydiagnostiserade fall i Sverige[5].</p> <p>Antalet patienter med myelom som är trippelresistenta, det vill säga svarar varken på behandling med proteasomhämmare, immunmodulerare eller anti-CD38-antikropp och som kan bli aktuella för denna terapi i Sverige skulle kunna uppskattas utifrån antalet patienter som behandlats med daratumumab under de senaste 12 månaderna (registreras i det så kallade INCA-registret). En tredjedel av dessa patienter (cirka 50) skulle kunna bli aktuella för CAR-T-behandling [11]. Antalet patienter är dock svåruppskattat men är sannolikt betydligt lägre eftersom många patienter är i en åldersgrupp där denna typ av behandling ej är aktuell. [12].</p>
Sjukdomens svårighetsgrad	<p>Myelom är en malign tumörsjukdom i benmärgen orsakad av klonal proliferation av plasmaceller. Enligt det nationella vårdprogrammet är sjukdomen inte möjlig att bota, däremot kan sjukdomsaktiviteten dämpas på olika sätt.</p> <p>Behandlingen, och därmed överlevnaden, har kraftigt förbättrats med åren: år 2016 levde cirka 3 680 patienter med diagnostiserad myelomsjukdom i Sverige [5]. Myelom ligger bakom 15–20 procent av dödsfallen inom hematologisk cancer och utgör cirka två procent av alla dödsfall på grund av cancer. I Europa är den årliga incidensen 4,5–6,0 per 100 000 invånare och den årliga mortaliteten 4,1 per 100 000 [6].</p>



Nuvarande behandling	<p>Behandlas barn <input type="checkbox"/> och/eller vuxna <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Behandlingsriktlinjer: Valet av primärbehandling vid myelom baseras huvudsakligen på ålder och till mindre del på komorbiditet. Behandlingen av patienter upp till 65–70 års ålder, där det inte föreligger väsentlig komorbiditet, är inriktad på induktionsbehandling följt av högdosbehandling med autolog stamcellstransplantation.</p> <p>Behandlingen av äldre patienter omfattar inte högdosbehandling. Ett stort antal behandlingskombinationer av proteasomhämmare, immunmodulerare och anti-CD38- antikroppar listas i det nationella vårdprogrammet [5].</p> <p>Vårdprogram/behandlingsriktlinjer: Myelom Nationellt vårdprogram https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/myelom/vardprogram/</p>
-----------------------------	---

Vetenskaplig dokumentation		
	KarMMa [7, 8] NCT03361748	CRB401 [2, 9] NCT02658929
Typ av studie	Fas II öppen	Fas I öppen, tvådelad: 1) doseskalering respektive 2) doseexpansion
Status	Pågående	pågående
Antal patienter	128	33
Patientpopulation	Vuxna patienter med myelom och sjukdomsprogress inom 60 dagar efter minst tre föregående behandlingar med proteasomhämmare, immunmodulerare och anti-CD38-antikropp.	Vuxna patienter med myelom, ECOG 0–1, $\geq 30\%$ plasmaceller i benmärg, minst tre tidigare behandlingslinjer, inkluderande såväl proteasomhämmare som immunmodulerare. För doseexpansionsfasen skulle man även ha provat anti-CD38-antikroppen daratumumab. Under doseskaleringsfasen krävdes även att $\geq 50\%$ av plasmaceller i benmärg skulle uttrycka BCMA.
Jämförelsearm/-ar	utan kontrollarm	utan kontrollarm
Interventionsbehandling	En infusion med 150 x 10 ⁶ CAR-T-celler (n=4) 300 x 10 ⁶ CAR-T-celler (n=70) 450 x 10 ⁶ CAR-T-celler (n=54)	En infusion med 50x10 ⁶ CAR-T-celler (n=3) 150x10 ⁶ CAR-T-celler (n=8) 450x10 ⁶ CAR-T-celler (n=19) 800x10 ⁶ CAR-T-celler (n=3)
Resultat Primär utfallsvariabel	Positivt behandlingssvar (overall response rate/ ORR): 50 % (2/4) 150 x 10 ⁶ CAR-T celler 68,6 % (48/70) 300 x 10 ⁶ CAR-T celler 81,5 % (44/54) 450 x 10 ⁶ CAR-T celler	Säkerhet: se nedan
Sekundära utfallsvariabler	Komplett behandlingssvar/CR: 25 % (1/4) 150 x 10 ⁶ CAR-T celler 28,6 % (20/70) 300 x 10 ⁶ CAR-T celler 35,2 % (19/54) 450 x 10 ⁶ CAR-T celler Progressfri överlevnad/PFS 5,8 månader 300 x 10 ⁶ CAR-T celler 11,3 månader 450 x 10 ⁶ CAR-T celler	Positivt behandlingssvar objective response rate/ ORR : 85 % (28/33) 50-800 x 10 ⁶ CAR-T celler Komplett behandlingssvar/CR: 45 % (15/33) 50–800 x 10 ⁶ CAR-T celler Progressfri överlevnad/PFS (median): 11,8 månader 50–800 x 10 ⁶ CAR-T celler
Säkerhet	Cytokine release syndrome/CRS: 83.6 % (107/128)	Cytokine release syndrome/CRS: 76 % (25/33)



	CRS ≥ Grad 3: 5,5 % (7 /128), varav en dödlig CRS Neurotoxicitet 18 % (23/128) Neurotoxicitet ≥ Grad 3 3,1 % (4/128)	CRS ≥ Grad 3: 6 % (2/33), Neurotoxicitet 42 % (14/33) Neurotoxicitet ≥ Grad 3 3 % (1/33)
--	--	--

Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen	<p>Data från den pivotala studien KarMMa är endast publicerade i ett pressmeddelande [7]. Information rörande doseringen 150 x 10⁶ CAR-T-celler från denna studie är osäker eftersom endast fyra patienter ingick i den gruppen.</p> <p>Information om studien CRB401 är inte komplett då publikationen bygger på de första 33 patienterna och observationstiden var begränsad eftersom data-cutoff var 6,2 månader efter den sista infusionen [2]. I denna studie stratifierades patienter med <50 % BCMA (n=8) och >50 % BCMA (n=11). Någon större skillnad i behandlingseffekt noterades ej. Det förefaller som om tillförsel av 50 x 10⁶ CAR-T celler är suboptimal och att 800 x 10⁶ CAR-T celler inte säkert är bättre än 450 x 10⁶ CAR-T celler. Båda dessa slutsatser bygger dock endast på tre patienter vardera och bör tolkas med försiktighet.</p>
---	--

Pipeline

Andra läkemedel med indikationen	Ett flertal terapier mot myelom, som på olika sätt verkar via BCMA, är under utveckling [10]: <ul style="list-style-type: none"> • “BiTE® (bispecific T-cell engager) immuno-onkologiterapi AMG 420 • antikropps-läkemedelskonjugat GSK2857916 • fas I-studier pågår eller har avslutats för olika varianter av CAR-T-behandlingar.
Andra indikationer för läkemedlet	Under Clinicaltrials.gov listas 20 studier för idekabtagen-vicleucel (under benämningen bb2121) varav 19 med enbart myelom. En fas I/fas II-studie som har påbörjat rekrytering avser att inkludera patienter med såväl myelom, B-cellsleukemi eller B-cellslymfom.

Övrigt

I fas I-studien CRB401 lyckades tillverkningen av idekabtagen-vicleucel för 100 procent av patienterna. [2]

Referenser

1. Bristol Myers Squibb. *Press release March 31: Bristol Myers Squibb and bluebird bio Announce Submission of Biologics License Application (BLA) for Anti-BCMA CAR T Cell Therapy Idecabtagene Vicleucel (Ide-cel, bb2121) to FDA.* 2020 [cited 2020-05-04]; Available from: <https://news.bms.com/press-release/celltherapy/bristol-myers-squibb-and-bluebird-bio-announce-submission-biologics-licens>.
2. Raje, N., et al., *Anti-BCMA CAR T-Cell Therapy bb2121 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.* N Engl J Med, 2019. **380**(18): p. 1726-1737.
3. Hagberg, H. *CAR-T-celler, immunologisk cancerbehandling.* 2020 [cited 2020-05-08]; Available from: <https://www.internetmedicin.se/page.aspx?id=7165>.
4. Frey, N. and D. Porter, *Cytokine Release Syndrome with Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy.* Biol Blood Marrow Transplant, 2019. **25**(4): p. e123-e127.



5. Regionala cancercentrum i samverkan. *Myelom Nationellt vårdprogram*, . 2020 [cited 2020-05-04]; Available from: <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/myelom/varldprogram/nationellt-varldprogram-myelom.pdf>.
6. NHS National Institute for Health Research. *bb2121 for relapsed and refractory multiple myeloma* 2020 [cited 2020-05-04]; Available from: <http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2018/02/19353-bb2121-for-Multiple-myeloma-V1.0-FEB2018-NONCONF.pdf>.
7. Bristol Myers Squibb. *Press release December 6: Bristol-Myers Squibb and bluebird bio Announce Positive Top-line Results from the Pivotal Phase 2 KarMMa Study of Ide-cel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma* 2019 [cited 2020-05-04]; Available from: <https://news.bms.com/press-release/corporatefinancial-news/bristol-myers-squibb-and-bluebird-bio-announce-positive-top-li>.
8. Clinicaltrials.gov. *NCT03361748 Efficacy and Safety Study of bb2121 in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (KarMMa) (KarMMa)*. 2020 [cited 2020-05-04]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03361748?term=BCMA&recrs=dehi&cond=multi+myeloma&draw=1&rank=11>.
9. Clinicaltrials.gov. *NCT02658929 Study of bb2121 in Multiple Myeloma*. 2019 [cited 2020-05-04]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02658929?term=BCMA&recrs=dehi&cond=multi+myeloma&draw=2&rank=9>.
10. Shah, N., et al., *B-cell maturation antigen (BCMA) in multiple myeloma: rationale for targeting and current therapeutic approaches*. *Leukemia*, 2020. **34**(4): p. 985-1005.
11. Bedömning vid personlig kommunikation med Honar Cherif, hematolog på Akademiska sjukhuset i Uppsala. 2020-05-25
12. Per Ljungman, professor emeritus, överläkare, Medicinsk enhet Cellterapi och allogen stamcellstransplantation vid Karolinska universitetssjukhuset. Personlig kommunikation 2020-09-24.

Författare

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

Författaren har lämnat jävsdeklaration.

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.