



Beremagen-geparpavek (Vyjuvek) vid dystrofisk epidermolysis bullosa

Tidig bedömningsrapport 2023-11-10

Läkemedlet	
Substans (läkemedel)	Beremagen-geparpavek (Vyjuvek)
Nyhetsbeskrivning	Första topikala genterapin (1)
Klassificering	ATC-kod: Ej fastställd, D03 alternativt D11. Biologiskt läkemedel <input checked="" type="checkbox"/>
Företag	Krystal Biotech
Indikation, förväntad	Behandling av sår hos patienter 6 månader eller äldre med dystrofisk epidermolysis bullosa (DEB) (2)
Verkningsmekanism	Modifierad (oreplikerbar) herpes simplex virus typ 1 som levererar kollagen VII-genen (COL7A1) för att återställa funktionell kollagen VII-protein som är muterad vid DEB (3).
Dosering, förväntad	I studien som ligger till grund för ansökan applicerades gelen en gång i veckan i 26 veckor (4). Den amerikanska produktresumén anger ingen begränsning för maximal behandlingstid (5).
Administreringsätt	Topikal
Regulatorisk information	Tidpunkt för ansökan EMA: planerad slutet av 2023 (6) Tidpunkt för förväntat godkännande: andra halvan av 2024 (6) PRIME: <input checked="" type="checkbox"/> Särsläkemedelsstatus EU: <input checked="" type="checkbox"/> Accelerated assessment: <input checked="" type="checkbox"/> Godkänt på andra marknader: Nej <input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> USA (2023-05-19) (7)
Berörd vårdverksamhet	Hudklinik med särskild kunskap om epidermolysis bullosa (EB).
Försäljningsätt	Recept <input type="checkbox"/> Rekvisition <input checked="" type="checkbox"/> Smittskydd recept <input type="checkbox"/>
Resurspåverkan	
Läkemedelskostnad	Prisuppgifter för europeiska marknaden är okänd. I USA förväntas priset bli USD 24 250 per vial (1 ml, 5x10 ⁹ PFU/ml). Det kommer att finnas skillnader i mängden Vyjuvek som kommer att behövas beroende på behandlingsområdets storlek och nödvändig behandlingstid. Företaget uppskattar dock att den initiala mängden som krävs kommer att minska med tiden för att slutligen hamna på en genomsnittlig stabil kostnad på USD 631 500 per patient och år (8).
Behov av specifik diagnostika	Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Diagnos av DEB, inklusive genetisk verifiering kommer att krävas.
Annan påverkan	Enligt den amerikanska produktresumén behöver läkemedlet beredas genom att en biologisk suspension blandas med en gel-bas. Enligt denna ska även båda komponenterna förvaras frysta och behöver appliceras av vårdpersonal (5). Applicering kan ske i samband med såromläggning men beroende på var omläggning i dagsläget sker (exempelvis primärvård eller hemsjukvård) kan detta eventuellt behöva förflyttas till specialistvården. Frekvent uppföljning kommer troligtvis att behövas.
Sjukdomen	
Förekomst	Epidermolysis bullosa (EB) är ett samlingsnamn för flertalet ärftliga sjukdomar som förenklat kan delas in i fyra grupper, bland annat dystrofisk epidermolysis bullosa (DEB) som finns i både recessiv och



	<p>dominant form där den recessiva formen är vanligare än den dominant (9,10). Estimerad incidens och prevalens för EB varierar i olika källor från ca 20 - 40 respektive 10 – 50 personer per 1 miljon (9,11,12). För DEB varierar estimerad incidens i olika källor mellan 5 – 14 per 1 miljon och prevalens mellan 8 – 20 personer per 1 million (10–12). Grovt räknat skulle detta innebära att det finns mellan 80–200 patienter i Sverige med DEB och som potentiellt skulle kunna vara aktuella för behandlingen.</p>
Sjukdomens svårighetsgrad	<p>DEB inkluderar många heterogena varianter där det finns stor variation i svårighetsgraden, men de recessiva formerna är oftast svårare än de dominant. Patienter med DEB har en tydlig skörhet i huden som resulterar i blåsor, antingen spontant eller vid lätt friktion eller trauma, med efterföljande ärrbildningar. Även extrakutana symtom förekommer, inklusive slemhinneengagemang vilket kan bidra till malnutrition. Personer med svåra former av sjukdomen lever med daglig smärta från olika delar av kroppen, inklusive huden. Mottagligheten för infektioner är ökad. Vissa former med återkommande blås- och sårbildning på händer och fötter kan leda till sammanväxningar mellan fingrar och tår.</p> <p>Många med svår EB har symtom redan från födsel medan de med lindrigare former ofta får symtom senare men det motsatta kan också gälla, det vill säga att symtomen kan vara relativt lindriga men förvärras med tiden. Kroniska och återkommande sår kan vid DEB öka risken för att utvecklas skivepitelcancer. För vissa former av EB är även skivepitelcancer den vanligaste dödsorsaken (9,12).</p>
Nuvarande behandling	<p>Behandlas barn <input checked="" type="checkbox"/> och/eller vuxna <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Sjukdomen saknar botande behandling och behandlas idag symtomlindrande och förebyggande. Förutom det nyligen godkända växtbaserade läkemedlet Filsuvez finns det ingen behandling med formell indikation mot DEB.</p> <p>Insatserna vid EB består främst av att lägga skyddande förband, behandling av eventuella komplikationer och att motverka infektioner. Målet är att såren ska läka. En omläggning av omfattande sår kräver planering och kan ta flera timmar och kräva flera personer (9,12).</p>
Vetenskaplig dokumentation	
	GEM-3, NCT04491604 (4)
Typ av studie	Fas III, placebokontrollerad, blindad, randomiserad. Patienten är sin egen kontroll där två sår hos samma patient jämförs.
Status	Avslutad
Antal patienter	31 patienter (62 sår) varav 65 % manligt kön. Medianålder 16 år (range 1–44 år). 39 % av patienterna var över 18 år och 32 % under 12 år.
Patientpopulation Inklusion, urval	<ul style="list-style-type: none"> • 6 månader eller äldre • Genetiskt bekräftad DEB (dominant eller recessiv form). • Patienterna skulle ha två sår som kunde matchas enligt storlek, lokalisering och utseende. Såren skulle vara rena med adekvat granulationsvävnad, god vaskularisering och ej vara infekterade.



Exklusion, urval	<ul style="list-style-type: none"> • Skivepitelcancer (SCC) eller anamnes på SCC i området tänkt att behandlas. • Pågående kemo- eller immunoterapi. • Hudtransplanterad senaste 3 månaderna. • Vid tidigare deltagande i fas I/II-studien skulle det ha gått ett år sedan senaste dos.
Interventions-behandling	Gel beremagen-geparpavek med veckovis applikation i upp till 26 veckor. Mängd gel per tillfälle bestämdes innan behandlingsstart beroende på sårets storlek vid studiestart och på patientens ålder. Dosering varierade från 4×10^8 till 1.2×10^9 PFU (plackbildande enheter). Vid komplett sårhäkning så gjordes uppehåll av behandling dock med möjlighet till återstart vid såröppning.
Jämförelsearm /-ar	Placebo (gel utan aktiv substans) med dosering som motsvarade interventionsbehandlingen.
Resultat Primär utfallsvariabel	Vid 6 månader hade komplett sårhäkning skett i 67 % av såren som behandlats med beremagen-geparpavek jämfört med 22 % som exponerats för placebo (skillnad på 46 procentenheter; (95% konfidensintervall, 24 - 68; P=0,002).
Sekundär utfallsvariabel (urval)	<p>Vid 3 månader hade komplett sårhäkning skett i 71 % av såren som behandlats med beremagen-geparpavek jämfört med 20 % som exponerats för placebo.</p> <p>Smärtskattning vid såromläggning, mätt på en VAS-skala (0–10), vid 22, 24 och 26 veckor minskade i genomsnitt med 0,88, 0,64 respektive 0,63 för sår behandlade med aktiv substans jämfört med 0,71, 0,08 och 0,38 för sår behandlade med placebo. Denna smärtskattning genomfördes enbart av patienter över 6 år (n=24).</p>
Säkerhet	<p>58 % (18 patienter) fick minst en biverkning, varav majoriteten bedömdes som milda eller måttliga i allvarlighetsgrad*. Inga biverkningar ledde till avbrytande av behandling. De vanligaste rapporterade biverkningarna var klåda (n=3), köldfrossa ("chills") (n=3) och skivepitelcancer (n=3). Inget fall av skivepitelcancer uppstod runt sår som hade exponerats för intervention- eller placebobehandling.</p> <p>Fem fall av sjukhusinläggningar (hos sammanlagt tre patienter) rapporterades. Ingen av fallen (diarré, anemi, cellulit och infektion relaterad till hemodialys) bedömdes av vara relaterade till aktiv behandling eller placebo.</p> <p>Av 31 inkluderade patienter slutförde 28 patienter hela studien. Ingen av bortfallen var behandlingsorsakade.</p> <p>För att undersöka immunogenicitet mättes antikroppar mot HSV-1 och kollagen VII vid baslinjen samt vid studieavslut. Majoriteten av de som inte hade antikroppar mot HSV-1 och/eller kollagen VII, och där antikropsstatus fanns tillgängliga vid båda mättillfällena, utvecklade antikroppar. Författarna anger dock att kliniska responsen inte var associerad med serologistatus för HSV-1 vid baslinjen eller vid serokonversion mot kollagen VII.</p>

*Då alla patienter erhöll aktiv substans och placebo samtidigt går det inte utvärdera skillnader i systematiska biverkningar. I publikationen presenteras alla biverkningar per individ och det går således inte heller skilja på frekvens för lokala biverkningar mellan aktiv substans och placebo.



<p>Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen</p>	<p>Det finns en publicerad fas I/II studie (GEM-1, NCT03536143) med sammanlagt nio inkluderade patienter som inte presenteras i detalj här. Fem av dessa patienter inkluderades dessutom i fas III-studien, dock med behandling i andra sår (13).</p> <p>Den heterogena patientpopulationen, samtidigt som det är få inkluderade, gör att det inte utifrån nuvarande evidens går att uttala sig om en viss patientgrupp eller vissa typer av sår eventuellt skulle kunna få bättre eller sämre effekt av behandlingen. Exempelvis var såren som behandlades i fas III-studien i median ca 10,5 cm² (2,3–57,3 cm²) men enbart tre sår (två behandlade med aktiv substans och en med placebo) var mellan 40 – 60 cm² vilket gör att det inte med säkerhet går att uttala sig om effekt på större sår. Sårens placering redovisas inte heller i fas III-studien vilket gör att det inte heller går att säga om lokalisering eventuellt skulle kunna påverka effekten, exempelvis vid behandling av sår på utsatta områden (exempelvis händer eller fötter).</p> <p>50 procent av såren som behandlades med beremagen-geparpavek hade komplett sårsläkning vid både tre månader och vid sex månader jämfört med enbart sju procent av placebobehandlade såren. För att kunna uttala sig om effektens varaktighet, samt även långsiktiga risker och effekt vid upprepade behandlingar, behövs det dock längre studier. Det pågår en öppen förlängningsstudie till fas III-studien för att undersöka säkerhet och effekt vid längre tids behandling (ca två år) (14).</p> <p>Det finns ingen data på patienter under sex månader och det går således inte uttala sig om behandlingens effekt och risker för nyfödda med symtom.</p> <p>Även om patienter med både dominant och recessiva formerna av DEB kunde delta i studierna så var det enbart en patient med dominant typ som inkluderades. Denna patient uppnådde komplett sårsläkning vid sex månader i såret behandlat med beremagen-geparpavek men inte i såret behandlat med placebo (4).</p>
<p>Pipeline</p>	
<p>Andra läkemedel med aktuell indikation</p>	<p>Det pågår studier för andra genterapier som syftar till att återställa normal kollagen VII-funktion vid DEB. Fas III-studier pågår för den topikala patchen prademagen-zamikeracel (EB-101) och för den intradermala injektionen dabocemagen-autoficel (D-Fi) (15,16).</p>
<p>Andra indikationer för läkemedlet</p>	<p>Inga studier på andra indikationer har kunnat återfinnas.</p>
<p>Övrigt</p>	
<p>Flera terapier för att återställa normal kollagen VII-funktion har tidigare prövats. Dessa har dock krävt sjukhusinläggning eller insamling och bearbetning av patientens celler, varit förknippade med hög mortalitet (stamcellstransplantation) eller haft stor interindividuell effektvariation samt oklar eller minskad effekt över tid (13).</p>	



Författare

Daniel Pouragheli, specialistläkare
Klinisk farmakologi
Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Författaren har lämnat jävsdeklaration. Bedömningen är att jäv inte föreligger.

Referenser

1. Conger K. Gene therapy gel heals decades-old wounds in trial for blistering skin disease [Internet]. Stanford Medicine News Center. 2022 [citerad 18 april 2023]. Tillgänglig vid: <http://med.stanford.edu/news/all-news/2022/12/epidermolysis-bullosa-gel.html>
2. Krystal Biotech Announces Fourth Quarter and Full Year 2022 Financial Results and Operational Progress | Krystal Biotech [Internet]. [citerad 12 april 2023]. Tillgänglig vid: <https://ir.krystalbio.com/news-releases/news-release-details/krystal-biotech-announces-fourth-quarter-and-full-year-2022>
3. Topline GEM-3 Trial Results Call [Internet]. 2021 [citerad 18 april 2023]. Tillgänglig vid: <https://ir.krystalbio.com/static-files/e6f347b3-0c14-43d9-b7d3-c9a274267294>
4. Guide SV, Gonzalez ME, Bağcı IS, Agostini B, Chen H, Feeney G, m.fl. Trial of Beremagene Geperpavec (B-VEC) for Dystrophic Epidermolysis Bullosa. N Engl J Med. 15 december 2022;387(24):2211–9.
5. VYJUVEK. Food Drug Adm FDA [Internet]. 19 maj 2023 [citerad 29 maj 2023]; Tillgänglig vid: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vyjuvek>
6. FDA okays Krystal's Vyjuvek as first topical gene therapy for dystrophic epidermolysis bullosa [Internet]. [citerad 29 maj 2023]. Tillgänglig vid: <https://firstwordpharma.com/story/5742501>
7. FDA Approves First Topical Gene Therapy for Treatment of Wounds in Patients with Dystrophic Epidermolysis Bullosa [Internet]. FDA. 2023 [citerad 29 maj 2023]. Tillgänglig vid: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-topical-gene-therapy-treatment-wounds-patients-dystrophic-epidermolysis-bullosa>
8. Vinluan F. FDA Approves First Drug for Rare Skin Disorder, and It's a Redosable Gene Therapy [Internet]. MedCity News. 2023 [citerad 14 juni 2023]. Tillgänglig vid: <https://medcitynews.com/2023/05/fda-approval-skin-disorder-rare-disease-gene-therapy/>
9. Epidermolysis bullosa [Internet]. Socialstyrelsen. 2021 [citerad 12 april 2023]. Tillgänglig vid: <https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/omraden/sallsynta-halsotillstand/epidermolysis-bullosa/>
10. Has C, Bauer JW, Bodemer C, Bolling MC, Bruckner-Tuderman L, Diem A, m.fl. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. Br J Dermatol. oktober 2020;183(4):614–27.
11. Baardman R, Yenamandra VK, Duipmans JC, Pasmooij AMG, Jonkman MF, van den Akker PC, m.fl. Novel insights into the epidemiology of epidermolysis bullosa (EB) from the Dutch EB Registry: EB



more common than previously assumed? J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV. april 2021;35(4):995–1006.

- 12.[UpToDate], Laimer M, Baur J, Murrell DF. Epidermolysis bullosa: Epidemiology, pathogenesis, classification, and clinical features. I: Hand JL, redaktör. UpToDate [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2022 [citerad 12 april 2023]. Tillgänglig vid: www.uptodate.com
- 13.Gurevich I, Agarwal P, Zhang P, Dolorito JA, Oliver S, Liu H, m.fl. In vivo topical gene therapy for recessive dystrophic epidermolysis bullosa: a phase 1 and 2 trial. Nat Med. 2022;28(4):780–8.
- 14.Krystal Biotech, Inc. Open Label Treatment of Beremagene Geperpavec (B-VEC) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2023 apr [citerad 22 maj 2023]. Report No.: NCT04917874. Tillgänglig vid: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04917874>
- 15.EB 101 - AdisInsight [Internet]. [citerad 24 maj 2023]. Tillgänglig vid: <https://adisinsight.springer.com/drugs/800047486>
- 16.Dabocemagene autoficel - Fibrocell Science - AdisInsight [Internet]. [citerad 24 maj 2023]. Tillgänglig vid: <https://adisinsight.springer.com/drugs/800045578>

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.