

## **Ixazomib (Ninlaro) mot myelom**

### *En preliminär bedömning*

Datum för färdigställande av rapport: 2015-12-11

Datum för leverans: 2016-03-03

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för landstingens förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i detta dokument måste därför betraktas som preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte. Komplettering sker dock vad gäller viss regulatorisk information, såsom godkännandedatum för läkemedlet.

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

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

### **Rapport**

#### **Allmänt om substansen**

Ixazomib är den första proteasominhibitorn (PI) i tablettform där fas III-studier pågår och utvecklas av Takeda. Tänkt dosering av ixazomib är en tablett à 4 mg en gång i veckan, tre veckor i rad i 28 dagars cykler.

Resultat från fas I- och II-studier talar för att preparatet är vältolererat, ger djupa behandlingssvar och hög responsfrekvens när man behandlar i kombination med lenalidomid och dexametason [1, 2].

Indikationen är kombinationsbehandling med lenalidomid och dexametason till patienter som erhållit minst en tidigare behandlingslinje mot myelom. Ansökan bygger primärt på PFS-analysen av fas III-studien TOURMALINE-MM1. I denna internationella, randomiserade, dubbelblindade, placebokontrollerade prövning med 722 patienter undersöktes tillägg av ixazomib till lenalidomid och dexametason hos myelompatienter med “relapsed and/or refractory” sjukdom.

#### **Förväntat godkännande**

Takeda lämnade in ansökan om marknadsföringsgodkännande för ixazomib till Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) i augusti 2015. Ansökan fick ”accelerated assessment” och företaget uppskattar tidpunkt för godkännande till april/maj 2016. Den 15 juli 2015 lämnade företaget in ansökan till amerikanska Food and Drug Administration (FDA) och den 9 september 2015 blev ansökan bedömd som “priority review”. FDA godkände ixazomib 20 november 2015 [3].

#### **Kliniskt behov och patientpopulation**

Myelom är en tumorsjukdom i benmärgen orsakad av en klonal proliferation av plasmaceller som producerar ett immunglobulin, som kan detekteras i serum och/eller urin, så kallad M-komponent. Den vanligaste sjukdomsmanifestationen är skelettmärta på grund

av skelettnedbrytning, som också kan ge patologiska frakturer och förhöjd nivå av kalcium i serum. Andra följder av sjukdomen är anemi och upprepade bakteriella infektioner på grund av hämning av normalt humoralt immunsvär. Toxiska effekter av lätta immunglobulinkedjor kan orsaka njursvikt. Myelom är den vanligaste hematologiska tumörsjukdomen med en incidens i Sverige på cirka 6/100 000 invånare och år [4]. Den utgör cirka en procent av alla tumörer och 15 procent av hematologiska tumörer. Sjukdomen är ovanlig före 40-årsåldern och incidensen ökar snabbt med stigande ålder med en medianålder vid diagnos på omkring 72 år. Incidensen har under de senaste decennierna ökat i absoluta tal på grund av ökande medelålder hos befolkningen medan den åldersjusterade incidensen varit oförändrad [4].

Myelom är fortfarande en icke botbar sjukdom för i stort sett samtliga patienter. Modern myelombehandling kan dock ge patienter remissioner med förbättrad livskvalitet och förlängning av överlevnaden. Den senaste 10-årsperioden har introduktion av så kallade immunmodulerande medel (IMiD) och proteasomhämmare förbättrat prognosen. Observerad medianöverlevnad från det Svenska nationella kvalitetsregistret för myelom, är cirka tre år för symptomatiska myelom [4, 5].

### **Förskrivarkategori**

Initiering av behandling och uppföljning bör ske av specialistläkare inom hematologi.

### **Rekommenderad behandling idag**

#### *Första linjens behandling*

Myelom kan idag inte botas. Målet med behandlingen är att minska antalet tumörceller och åstadkomma en remission samt att behålla den så länge som möjligt [5]. Patientens ålder och komorbiditet bestämmer primär behandling. Hos en mindre del av patienterna (cirka 14 procent) upptäcks sjukdomen i så tidigt skede att man kan avvakta med behandlingsstart (så kallade asymptomatiska myelom).

För yngre patienter (< 65-70 år) är den vanligaste primärbehandlingen tre till fyra kurer med bortezomib, cyklofosamid och dexametason (VCD) eller bortezomib, talidomid och dexametason (VTD). Man genomför sedan en stamcellsskörd följt av högdosbehandling med melfalan och autolog stamcellstransplantation (ASCT). Ungefär 30 procent av patienterna med myelom får denna behandling [4, 5].

Äldre patienter (> 65-70 år) eller patienter som inte vill eller bedöms klara av stamcellstransplantation på grund av komorbiditet, behandlas med en kombination av cytostatiska, kortikosteroider och proteasominhibitorer eller immunmodulerande terapi. Dessa behandlingar utgörs till exempel av melfalan, prednisolon och talidomid (MPT), bortezomib, melfalan och prednisolon (VMP), lenalidomid, dexametason (Rd) eller bortezomid, talidomid och dexametason (VTD) [5].

#### *Behandling vid relaps och refraktär sjukdom*

Majoriteten av patienter med myelom får så småningom återfall, då sjukdomen åter är aktiv och ger symtom eller hotar att ge symtom. Behandlingsstrategin baseras på responslängd och biverkningar av tidigare given behandling. Om responslängden är > två år kan man ofta ge samma behandling som tidigare givits. Är responslängden kortare bör man byta preparatgrupp jämfört med tidigare behandling. Huvuddelen av myelompatienterna idag kommer därför att behandlas med flera olika kurer under olika tidsperioder. Kurerna är antingen trippelkombinationer eller kombinationer med proteasominhibitorer eller immunmodulerare och kortikosteroider.

## Klinisk effekt

### 1. Fas I-studier

1.1) Ixazomib som singelbehandling, två gånger i veckan, har studerats hos 60 patienter med relapsed/refractory myelomsjukdom för att fastställa maximal tolererad dos (median fyra tidigare behandlingslinjer; bortezomib, lenalidomid, talidomid och karfilzomib/marizomib i respektive 88 %, 88 %, 62 %, och 5 %). Två patienter fick dosbegränsande toxicitet, grad 3 hudutslag och grad 4 trombocytopeni vid 2,23 mg/m<sup>2</sup>. Maximal tolererad dos bestämdes till 2,0 mg/m<sup>2</sup>. Studien utvidgades och 40 patienter i studien fick denna dos. Behandlingslängden var i median fyra cykler (1-39), 18 % fick  $\geq$  12 cykler.

Av patienterna hade 88 % någon typ av studieläkemedelsorsakad adverse event (AE) så som, illamående (42 %), trombocytopeni (42 %), trötthet (40 %) och hudutslag (40 %). Två patienter dog under studien (bedömdes som ej relaterade till studiebehandlingen).

Farmakokinetiskt var terminal halveringstid av ixazomib 3,3 till 7,4 dagar; plasmaexponering ökade proportionellt med dos (0,48-2,23 mg/m<sup>2</sup>). Av 55 evaluerbara patienter uppnådde 15 % partiell respons (PR) eller bättre och 76 % stabil sjukdom eller bättre. Studien är registrerad på ClinicalTrials.gov, NCT00932698 [6].

1.2) Ixazomib som singelbehandling, en gång i veckan (3 av 4 veckor) till relapsed/refractory patienter med myelom har studerats hos 60 patienter. Maximal tolererad dos bestämdes till 2,97 mg/m<sup>2</sup>. Dosbegränsande toxicitet av grad 3 var illamående, kräkningar och diarré hos två patienter och hudutslag hos en patient. Vanliga studieläkemedelsorsakade biverkningar var trombocytopeni (43 %), diarré (38 %), illamående (38 %), trötthet (37 %), och kräkningar (35 %). Perifer neuropati fick 20 %, men bara en av dessa var grad 3. Nio (18 %) patienter fick PR eller bättre och av de som fick MTD-dos var det 8 av 30 (27 %) som svarade på behandlingen. Farmakokinetiskt sågs en lång terminal halveringstid på 3,6 till 11,3 dagar, vilket gör en dos i veckan lämpligt. Studien är registrerad på ClinicalTrials.gov, NCT00963820 [7].

1.3) Kombinationen ixazomib/lenalidomid/dexametason till patienter med nydiagnostiserat myelom har undersökt i en fas I/II-studie [2]. Av de 64 utvärderbara patienterna uppnådde 37 patienter (58 %, 95 % CI 45-70) very good partial response (VGPR) eller bättre respons. Fem patienter avslutade studien på grund av biverkningar. Grad 3 eller högre biverkningar sågs hos 41 (63 %) av patienterna. Vanligast var hudbiverkningar (11 patienter, 17 %), neutropeni (8 patienter, 12 %), och trombocytopeni (5 patienter, 8 %) och neuropati (4 patienter, 6 %). Studien är registrerad på ClinicalTrials.gov, NCT01217957 [2].

### 2. Fas II-studier

2.1) Ixazomib som singelbehandling eller i kombination med dexametason har undersökts hos 33 patienter med relapsed/refractory myelom som tidigare ej behandlats med proteasom-inhibitor. Ixazomib (5,5 mg) gavs en gång i veckan under tre av fyra veckor. Dexametason lades till vid uteblivens respons. Medianålder var 69 år, median antal tidigare behandlingar var två (range 1-7). Grad 3 eller 4 AE som var minst "possibly" relaterad till studiemedicinen sågs hos 19 (59 %) respektive 6 (19 %) av patienterna. Vanligaste biverkan var trombocytopeni, fatigue, illamående och diarré. Dexametason startades hos 22 (67 %) patienter, varav 17 patienter på grund av ej uppnådd respons och fem på grund av progress. Respons ( $\geq$  PR) på singelbehandling med ixazomib sågs hos fem patienter inom fyra cykler (tre patienter med PR, en med komplett respons (CR) och en med stringent komplett respons (sCR)). Ytterligare sex patienter uppnådde PR efter tillägg med dexametason. Overall respons blev då 34 %. Studien är registrerad på ClinicalTrials.gov, NCT01415882 [8].

### 3. Fas III-studie

3.1) Ixazomib, lenalidomid, dexametason (IRd) jämfördes i denna internationella, randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade multicenterstudie (C16010) med placebo, lenalidomid, dexametason (Rd). Patienterna som inkluderades (722 stycken) hade tidigare behandlats med 1-3 tidigare behandlingslinjer. Randomiseringen stratifierades baserat på antal tidigare behandlingar, tidigare exponering för proteasomihämmare, och sjukdomsstadium enligt ISS score. Primär endpoint var PFS, sekundär endpoint overall survival (OS) och OS hos högriskpatienter. Resultat från interimanalys 1A presenterades på American Society of Hematology congress i Orlando i början av december 2015 [9].

Studien uppnådde sin primära endpoint vid interimanalys 1A då en 35%-ig förbättring av PFS kunde registreras mellan behandlingsarmarna IRd och Rd. Dessutom noterades att PFS hos patienter med högrisksjukdom (patienter med 17p deletion) var samma som för hela gruppen vilket skulle kunna tala för att kombinationen IRd kan upphäva den negativa effekt högrisksjukdomen normalt ger. OS-data finns ännu ej för denna studie då man bara gjort interimanalys 1A. Responsdata återfinns i tabell 1.

Patienterna i studien fick i median 13 (1–26) respektive 12 (1–25) cykler av IRd och Rd; 55 % respektive 52 % av patienterna är under fortsatt behandling.

Biverkningar av grad  $\geq 3$  sågs hos 68 % samt 61 % av patienterna med IRd respektive Rd. 40 % respektive 44 % hade allvarliga AEs, 13 % respektive 11 % avbröt behandling på grund av AEs och 3 % respektive 5 % dog under behandling. AEs som observerades vid IRd avvek inte från tidigare rapporterade säkerhetsprofiler för de ingående läkemedlen.

**Tabell 1. Effektdata från interimanalys 1A**

	<b>IRd</b>	<b>Rd</b>	<b>HR/OR</b>
<b>Median PFS (mån)</b>	20,6	14,7	HR 0,742; 95 % CI: 0,587–0,939; p=0,012
<b>ORR* (%)</b>	78,3	71,5	OR 1,44; p=0,035
<b>CR (%)</b>	11,7	6,6	OR 1,87; p=0,019
<b><math>\geq</math>VGPR (%)</b>	48,1	39,0	OR 1,45; p=0,014
<b>Median time to first response (ITT**) (mån)</b>	1,1	1,9	
<b>Median duration of response (<math>\geq</math> PR) (mån)</b>	20,5	15,0	

\*ORR = Overall Response Rate

\*\* Intention To Treat population

### Kliniska observanda

Ixazomib ter sig som ett vältolererat läkemedel jämfört med andra myelomläkemedel. I fas III-studien där tillägg av ixazomib till lenalidomid och dexametason jämfördes med placebo var både biverkningsmönstret och svårighetsgraderna av biverkningarna mycket likartat [2,6,7,8]. En mer omfattande beskrivning av biverkningar tas upp ovan under stycket ”Klinisk effekt”.

### Andra avslutade och pågående studier med aktuell substans

Enligt [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) finns det 56 studier registrerade där ixazomib ingår, varav 32 inkluderar patienter med myelom. Här nedan presenteras ett urval av studierna.

C16019 och C16021: Randomiserade, dubbelblinda fas III-studier med ixazomib vs placebo som underhållsbehandling efter högdosbehandling hos yngre patienter respektive efter

avslutad standardbehandling för äldre patienter. Inklusion avslutas 2016, resultat under 2017-2018.

C16020: Fas II-studie där kombinationen ixazomib, cyklofosfamid, dexametason undersöks som primärbehandling och återfallsbehandling. Inklusionen avslutad våren 2015 och första preliminära rapport kommer december 2015.

NMSG20/HOVON216: Prövarinitierad studie som undersöker läkemedelskombinationen ixazomib/talidomid/dexametason som primärbehandling hos äldre patienter med myelom. Efter att patienterna avslutat nio induktionskuror kommer de att randomiseras dubbelblint till underhåll med ixazomib eller placebo. Inklusionen avslutas under 2016. Resultat 2018.

### **Andra substanser i pipeline för samma indikation**

Karfilzomib är också en proteasominhibitor som, till skillnad från bortezomib och ixazomib, binder irreversibelt till proteasomen. Karfilzomib är en effektiv proteasominhibitor som visat bättre progressionsfri överlevnad jämfört med bortezomib i en randomiserad prövning. Karfilzomib är också vältolererat men ges som en korttidsinfusion två gånger i veckan. Läkemedlet godkändes av Europeiska kommissionen under produktnamnet Kyprolis 19 november 2015. Andra lovande preparat under utveckling är monoklonala antikroppar (så som elotuzumab, SAR och daratumumab).

### **Kostnad**

Bortezomib (Velcade) i kombination med dexametason vid progressivt myelom kostar cirka 45 000 kr per person och cykel à fem veckor med fyra doseringstillfällen. Behandlingsdurationen är ofta till bästa respons + två cykler eller som kontinuerlig behandling, vanligen då en gång per vecka. Vid svar utan fullständig remission bör totalt åtta cykler ges, vilket innebär en läkemedelskostnad på 350 000 kr för nio månaders behandling.

Lenalidomid (Revlimid) ges dag 1-21 i 28-dagarscykler i kombination med dexametason. Receptkostnad för en cykel lenalidomid är 52 256 kr. Dexametason 40 mg (Dexametason Abcur 10 x 4 mg) vid fyra doseringstillfällen per 28-dagarscykel kostar 500 kr per cykel. Ges till bästa respons + två cykler eller kontinuerligt. Ett års behandling kostar 642 000 kr.

Ixazomib är ännu ej godkänt i Europa. FDA godkände ixazomib 20 november 2015. Försäljningspriset i USA är \$8670 per cykel. Indikationen kommer att bli en kombinationsbehandling med lenalidomid och kortikosteroider vilket redan i sig är en dyr behandling.

### **Kostnadsmässiga och andra konsekvenser för vården**

Då ixazomib är en per oral proteasominhibitor som i vissa fall kan ersätta injektioner med bortezomib kommer ixazomibbehandling i sig inte att öka belastningen på vården. Då behandlingen är vältolererad och inte ger någon neuropati kommer behandlingstiderna att bli längre. Vid förlängd överlevnad kommer också prevalensen av myelom öka, vilket leder till ökat behov av resurser för att genomföra stödjande behandling och uppföljning.

### **Uppföljningsmöjligheter**

Befintliga nationella kvalitetsregister, myelomregistret. Läkemedelsverkets biverkningsenhet.

### **Troliga framtida försäljningsargument**

Vältolererat och oralt behandlingsalternativ. Visat god effekt avseende PFS i fas III-studie där ixazomib kombinerats med lenalidomid och dexametason.

**Författare**

Markus Hansson  
docent, överläkare

Ingemar Turesson  
docent, överläkare

Hematologkliniken  
Skånes Universitetssjukhus

**Potentiella bindningar eller jävsförhållanden**

MH har deltagit i advisory board möte med Amgen, Janssen och Takeda.

IT har under 2013 deltagit i en internationell workshop rörande myelom. Celgene finansierade del av resan och boende.

## Referenser

1. Gupta N, Goh YT, Min CK, Lee JH, Kim K, Wong RS, et al. Pharmacokinetics and safety of ixazomib plus lenalidomide-dexamethasone in Asian patients with relapsed/refractory myeloma: a phase 1 study. *J Hematol Oncol*. 2015;8:103.
2. Kumar SK, Berdeja JG, Niesvizky R, Lonial S, Laubach JP, Hamadani M, et al. Safety and tolerability of ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with previously untreated multiple myeloma: an open-label phase 1/2 study. *Lancet Oncol*. 2014;15:1503-12.
3. FDA. FDA approves Ninlaro, new oral medication to treat multiple myeloma. 2015 [cited; Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm473771.htm>
4. Myelom, Nationell rapport för anmälningar 2008–2011 och ett års uppföljning av 2008–2010 från Nationellt kvalitetsregister för myelom. Regionalt Cancercentrum Väst. 2013 [cited; Available from: <http://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/myelom/arsrapport-myelom-2013.pdf>
5. Nationella riktlinjer myelom. Svenska plasmacellsgruppen. 2013 [cited; Available from: [http://www.sfhem.se/Files.aspx?f\\_id=91555](http://www.sfhem.se/Files.aspx?f_id=91555)
6. Richardson PG, Baz R, Wang M, Jakubowiak AJ, Laubach JP, Harvey RD, et al. Phase 1 study of twice-weekly ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in relapsed/refractory multiple myeloma patients. *Blood*. 2014;124:1038-46.
7. Kumar SK, Bensinger WI, Zimmerman TM, Reeder CB, Berenson JR, Berg D, et al. Phase 1 study of weekly dosing with the investigational oral proteasome inhibitor ixazomib in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood*. 2014;124:1047-55.
8. Kumar SK, LaPlant B, Roy V, Reeder CB, Lacy MQ, Gertz MA, et al. Phase 2 trial of ixazomib in patients with relapsed multiple myeloma not refractory to bortezomib. *Blood Cancer J*. 2015;5:e338.
9. Moreau P, Tamás M, Grzasko N, Bahlis N, Hansson M, Pour L, et al. Ixazomib, an Investigational Oral Proteasome Inhibitor (PI), in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone (IRd), Significantly Extends Progression-Free Survival (PFS) for Patients (Pts) with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM): The Phase 3 Tourmaline-MM1 Study (NCT01564537) 57th ASH Annual Meeting & Exposition; 2015; Orlando FL; 2015. p. Abstract 727.