



## Ciltakabtagen-autoleucel (cilta-cel) vid myelom

Tidig bedömningsrapport 2021-10-06

Läkemedlet	
<b>Substans (läkemedel)</b>	Ciltakabtagen-autoleucel, <i>alias cilta-cel, JNJ-68284528, JNJ-4528, LCAR-B38M</i>
<b>Nyhetsbeskrivning</b>	Nytt läkemedel
<b>Klassificering</b>	ATC-kod: L01XX ATMP <input checked="" type="checkbox"/>
<b>Företag</b>	Janssen Biotech; Legend Biotech, Nanjing Legend Biotech [1]
<b>Indikation, förväntad</b>	Behandling av vuxna patienter med återfall eller refraktärt multipelt myelom, vars tidigare behandlingsregim inkluderat en proteasomhämmare, immunmodulerare och anti-CD38-antikropp och som hade sjukdomsprogress på senaste regimen [2].
<b>Verkningsmekanism</b>	Vid CAR-T-cellsbehandling med ciltakabtagen-autoleucel tillförs en gen till patientens egna T-celler (som tidigare har tagit ut i samband med aferes). Detta sker med så kallad lentiviral vektorteknologi. Efter att dessa T-cellerna har återförts producerar de en receptor mot BCMA (B-cell maturation antigen), som presenteras cellytan. Ciltakabtagen-autoleucel binder till två olika BCMA epitoper [3, 4].
<b>Dosering, förväntad</b>	Engångsdos efter prekonditionering med cytostatika. Förväntad dosering 0,75 x 10 <sup>6</sup> T-celler/kg.
<b>Administreringsätt</b>	Intravenös infusion
<b>Regulatorisk information</b>	Tidpunkt för ansökan EMA: 2021- 04 Tidpunkt för förväntat godkännande: 2021–11 PRIME: <input checked="" type="checkbox"/> Särsläkemedelsstatus EU: <input checked="" type="checkbox"/> Accelerated assessment: <input checked="" type="checkbox"/> Godkänt på andra marknader: Nej <input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/>
<b>Berörd vårdverksamhet</b>	Hematologer inom högspecialiserad slutenvård vid certifierade centra.
<b>Försäljningsätt</b>	Recept <input type="checkbox"/> Rekvisition <input checked="" type="checkbox"/> Smittskydd recept <input type="checkbox"/>
Resurspåverkan	
<b>Läkemedelskostnad</b>	Prisuppgifter saknas. Vi antar att kostnaden för ciltakabtagen-autoleucel kommer att vara i samma storleksordning som för andra CAR-T-cellsbehandlingar, såsom tisagenlecleucel (Kymriah) och axikabatagen-ciloleucel (Yescarta).  Vid den hälsoekonomiska värderingen utgick TLV ifrån ett pris mellan 3,25 och 3,5 miljoner kronor per behandling för dessa behandlingar [5, 6]. Enligt uppgift från NT-rådet har man inom ramen för nationell samverkan tecknat avtal som innebär återbäring av en del av kostnaden för Yescarta [7]. För Kymriah har regionerna haft möjlighet att teckna motsvarande avtal [8].
<b>Annan påverkan</b>	Revision av behandlingsriktlinjer kan bli aktuell. Erfarenhet och struktur från annan CAR-T-cellsbehandling är relevant även för detta preparat. Detta inkluderar rutiner för handläggning av "cytokine release syndrome" (CRS) eller cytokinstorm, som sker i samband med att T-cellerna dödar tumörcellerna. Svårighetsgraden vid CRS varierar från influensaliknande



	till livshotande organskador som kräver intensivvårdsresurser [9]. En annan livshotande komplikation till CAR-T-cellsbehandling är potentiellt dödliga neurologiska biverkningar som kan kräva intensivvård.
<b>ATMP</b>	
<b>Särskilda krav för behandling</b>	Denna behandling ges inom slutenvård 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.
<b>Teknik och hantering</b>	Vid 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.
<b>Sjukdomen</b>	
<b>Förekomst</b>	<p>Myelom (eller multipelt myelom) är efter lymfom den vanligaste hematologiska tumörsjukdomen med en incidens på cirka 6/100 000 invånare och år, eller cirka 600 nydiagnostiserade fall i Sverige per år [10].</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. Under förutsättning att en tillräckligt stor andel av patienterna med myelom som erhåller daratumumab har registreras, kan data ur det så kallade INCA-registret användas. En tredjedel av dessa patienter (cirka 50) skulle kunna bli aktuella för CAR-T-cellsbehandling [11].</p> <p>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>
<b>Sjukdomens svårighetsgrad</b>	<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 [10]. 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 invånare [13].</p>
<b>Nuvarande behandling</b>	<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.</p>



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. Behandlingen av äldre patienter omfattar inte högdosbehandling. Ett stort antal behandlingskombinationer av proteasomhämmare, immunmodulerare och anti-CD38- antikroppar listas i det nationella vårdprogrammet [10].

Nyligen godkändes behandling med CAR-T riktat mot ett antigen som inducerar mognaden av B-celler (B-cell maturation antigen/BCMA); idekabtagen-vikleucel. Behandlingen är godkänd i EU med indikationen myelom hos vuxna, som inte svarat på behandling eller med återfall efter tre behandlingar, inkluderat proteasomhämmare, immunmodulerare och anti-CD38-antikropp.

Vårdprogram/behandlingsriktlinjer: Myelom Nationellt vårdprogram  
<https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/myelom/vardprogram/>

## Vetenskaplig dokumentation

	<b>CARTITUDE-1, NCT03548207 [14-16]</b>	<b>LEGEND-2, NCT03090659 [4, 17]</b>
<b>Typ av studie</b>	Fas Ib/II, öppen, multicenterstudie	Fas I, öppen, multicenter (samtliga i Kina)
<b>Status</b>	Pågående, slutet planeras till början av 2022	Pågående
<b>Antal patienter</b>	Aktuellt inkluderade patienter: 126 Vid interimanalys: 97 (57 män)	Planerat: 100 Vid interimanalys: 57 (34 män) från ett studiecenter
<b>Patientpopulation</b> Inklusion, urval	Vuxna patienter med myelom enligt IMWG Refraktär myelomsjukdom enligt IMWG: Tre tidigare behandlingslinjer eller dubbelt refraktär mot immunmodulerande medel (IMiD) och proteasomhämmare (PI). Tidigare behandling med PI, en IMiD och en anti CD38-antikropp Sjukdomsprogress enligt IMWG inom 12 månader efter senaste behandlingen, eller uteblivet behandlingssvar inom 6 månader efter den senaste behandlingsregimen. ECOG grad 0 eller 1.	Vuxna patienter med myelom enligt IMWG BCMA måste påvisas på maligna plasmaceller Refraktär sjukdom efter minst tre tidigare behandlingsregimer, inklusive bortezomib eller enligt klinisk bedömning Återfallskriterier enligt NCCN clinical practice guidelines in Oncology: Multiple Myeloma (2016. V2)
Exklusion, urval	- Tidigare behandling med chimär antigenreceptor T (CAR-T) -terapi, - Tidigare behandling riktad mot BCMA - Särskilda hjärtsjukdomar - Behandling med högdoskortikosteroider sju dagar före aferes. - Nylig stamcellstransplantation  Aktiv, eller tidigare anamnes på, involvering av centrala nervsystemet (CNS)	- aktiv och okontrollerad infektion eller annan allvarlig okontrollerad sjukdom - Systemisk kortikosteroidsteroidterapi i dos överstigande motsvarande 5 mg prednison, två veckor innan behandling - CNS-metastaser eller symtomatisk CNS-involvering - Genomgången allogen stamcellstransplantation. - aktiv akut eller kronisk transplantat-mot-värd-sjukdom (GVHD) inom sex månader före behandling. - aktiva autoimmuna hudsjukdomar såsom psoriasis eller andra aktiva autoimmuna sjukdomar såsom reumatoid artrit.
<b>Interventions-behandling</b>	En infusion med måldos $0,75 \times 10^6$ /kg (intervall $0,5-1,0 \times 10^6$ /kg)	Mediandos: $0,5 \times 10^6$ celler/kg ( $0,07-2,1 \times 10^6$ ) uppdelat i 3 infusioner under loppet av 7 dagar (20, 30 och 50 % av totaldosen)
<b>Jämförelsearm</b>	utan kontrollarm	utan kontrollarm
<b>Resultat</b> Primär utfallsvariabel	Fas Ib biverkningsprofil/säkerhet <b>Interimresultat, median uppföljningstid 12,4 månader [16]</b> <u>Anti-myelomaktivitet enligt IMWG</u> Behandlingssvar som ORR 97 %	Biverkningsprofil/säkerhet Primär utfallsvariabel var säkerhet – se nedan.

<p>Sekundär utfallsvariabel (urval)</p>	<p><b>Interimsresultat, median uppföljningstid 12,4 månader [16]</b>  Komplett respons (CR) 67 %  Mycket bra partiellt svar (VGPR) 26 %  Partiellt svar (PR) 4 %</p> <p><b>Median progressfri överlevnad (PFS, månader)</b>  Uppföljningstiden är inte tillräckligt lång för att beräkna medianvärde för PFS</p> <p><b>12-månaders andel med progressionsfri överlevnad (PFS)</b>  77 % (95% KI: 66–84)</p> <p><b>12-månaders andel total överlevnad (OS)</b>  89% (95 % KI: 80–94)</p>	<p><b>Interimsresultat, median uppföljningstid 8 månader</b>  Anti-myelom aktivitet enligt IMWG</p> <p>ORR 88% (95% KI: 76–95)  CR 68% (95% KI: 55–80)  VGPR 5% (95% KI: 1–15)  PR 14% (95% KI: 6–26)</p> <p><b>Median PFS</b>  15 månader (95% KI, 11 – ej uppnått)</p>
<p>ATMP</p>	<p>I median tog det cirka en till två månader att se förbättring. Försämring inträffade i median knappt en månad senare. Drygt ett år efter behandling var ORR 97%.</p>	<p>Mediantiden till initial respons var 1 månad (spann, 0,4 till 3,5). Efter en median uppföljningstid var ORR 88 %.</p>
<p><b>Säkerhet</b></p>	<p><b>14 dödsfall:</b> Sjukdomsprogress n=5, AML n=2, pneumoni n=1, sepsis/septisk chock n=2, neurotoxicitet n=1, andningssvikt n=1, lungabscess n=1, CRS/HLH n=1</p> <p><b>CRS (cytokine release syndrome) noterades hos 95 % av patienterna</b>  Mediantid till CRS-uppkomst var 7 dagar (intervall 1–12 dagar).  CRS grad 1–2 95 % (n=87)  CRS grad 3 3 % (n=4)  CRS grad 4 1 % (n=1)  CRS grad 5 1 % (n=1)</p> <p><b>Övriga biverkningar grad 3 eller högre</b>  Neutropeni 100 %  Trombocytopeni 69 %  Leukopeni 66 %  Neurotoxicitet 10 %</p>	<p><b>Ett dödsfall:</b> Grad 5 AE (CRS, lungemboli och akut koronarsyndrom)</p> <p><b>CRS noterades hos 90 % av patienterna</b>  Mediantiden till CRS-uppkomst 9 dagar (intervall 1–19)  CRS grad 1–2 83 %  CRS grad 3 7 %</p> <p><b>Biverkningar grad 3 eller högre: 65% (37/57)</b>  Leukopeni 30% (17/57)  Trombocytopeni 23% (13/57)  ASAT-stegring 21% (12/57)  Neurotoxicitet 2 % (1/57)</p>

**IMWG:** International Myeloma Working Group; **ORR:** Overall response rate, motsvarar behandlingsvar; **CRS/HLH:** CRS med en bild som liknar hemofagocytisk lymfhohistiocytos (HLH)



<b>Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen</b>	Eftersom de båda studierna, som kommenteras i detta dokument, fortfarande pågår och data från fas III-studien CARTITUDE-1 endast är publicerat som abstrakt på ASH konferens 2020 [15] försvåras bedömningen av effekt och biverkningar.
<b>Pipeline</b>	
<b>Andra läkemedel med indikationen</b>	Ett flertal terapier mot myelom, som på olika sätt verkar via BCMA, är under utveckling [18]: <ul style="list-style-type: none"> <li>• “BiTE® (bispecific T-cell engager) immunoonkologiterapi AMG 420</li> <li>• antikropps-läkemedelskonjugat GSK2857916</li> <li>• fas I-studier pågår eller har avslutats för olika varianter av CAR-T-cellsbehandlingar</li> </ul>
<b>Andra indikationer för läkemedlet</b>	Under Clinicaltrials.gov listas sju studier för ciltakabtagen- autoleucel (under benämningen LCAR-B38M eller JNJ-68284528), samtliga enbart för behandling av myelom. <p>En av dessa är en pågående fas III-studie (CARTITUDE-4) som jämför ciltakabtagen-autoleucel, med pomalidomid, bortezomib och dexametason (PVd) eller daratumumab, pomalidomid och sexametason (DPd) hos patienter (n ≈ 400) med återfall och refraktär myelom (NCT04181827). Patienterna skall ha fått en till tre tidigare behandlingslinjer inklusive en proteasomhämmare och ett immunmodulerande läkemedel [19].</p>
<b>Författare</b>	
<p>Alan Fotoohi PhD, överläkare Klinisk farmakologi Karolinska Universitetssjukhuset Stockholm</p> <p>Carl-Olav Stiller Docent, överläkare Klinisk farmakologi Karolinska Universitetssjukhuset Stockholm</p> <p>Författarna har lämnat jävsdeklaration.</p>	
<b>Referenser</b>	
<p>1. Johnson &amp; Johnson. <i>Press release, Dec 21: Janssen Enters Worldwide Collaboration and License Agreement with Chinese Company Legend Biotech to Develop Investigational CAR-T Anti-Cancer Therapy</i>. 2017 [cited 2021-04-22]; Available from: <a href="https://www.jnj.com/media-center/press-releases/janssen-enters-worldwide-collaboration-and-license-agreement-with-chinese-company-legend-biotech-to-develop-investigational-car-t-anti-cancer-therapy">https://www.jnj.com/media-center/press-releases/janssen-enters-worldwide-collaboration-and-license-agreement-with-chinese-company-legend-biotech-to-develop-investigational-car-t-anti-cancer-therapy</a>.</p>	



2. EMA. Committee for medicinal products for human use (CHMP), *Agenda for the meeting on 25-29 January 2021* [cited 2021-05-06]; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-25-29-january-2021-meeting.pdf>
3. Johnson & Johnson. *Press release Dec 21: Janssen Initiates Rolling Submission of a Biologics License Application to U.S. FDA for BCMA CAR-T Therapy Ciltacabtagene Autoleucl (cilta-cel) for the Treatment of Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma*. 2020 [cited 2021-04-22]; Available from: <https://www.jnj.com/janssen-initiates-rolling-submission-of-a-biologics-license-application-to-u-s-fda-for-bcma-car-t-therapy-ciltacabtagene-autoleucl-cilta-cel-for-the-treatment-of-relapsed-and-or-refractory-multiple-myeloma>.
4. Zhao, W.H., et al., *A phase 1, open-label study of LCAR-B38M, a chimeric antigen receptor T cell therapy directed against B cell maturation antigen, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma*. *J Hematol Oncol*, 2018. **11**(1): p. 141.
5. TLV. *Underlag för beslut i landstingen, Yescarta (axicabtagene ciloleucl)*. 2018 [cited 2021-05-04]; Available from: [https://www.tlv.se/download/18.192533fa166f516fb27bb5ab/1542290744988/bes181107\\_underlag\\_yescarta.pdf](https://www.tlv.se/download/18.192533fa166f516fb27bb5ab/1542290744988/bes181107_underlag_yescarta.pdf).
6. TLV. *Underlag för beslut i regionerna Kymriah (tisagenlecleucl)*. 2020 [cited 2021-05-04]; Available from: [https://www.tlv.se/download/18.251649d416a53507077d50bb/1556888662947/bes\\_190415\\_underlag\\_kymriah\\_all.pdf](https://www.tlv.se/download/18.251649d416a53507077d50bb/1556888662947/bes_190415_underlag_kymriah_all.pdf).
7. NT-rådet. *Yescarta (axikabtagenciloleucl) vid diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) och primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom (PMBCL). NT-rådets yttrande till regionerna*. 2019 [cited 2021-05-04]; Available from: [https://janusinfo.se/download/18.2e2250bc16d03ce47629547/1567756961040/Axikabtagenciloleucl-\(Yescarta\)-190906.pdf](https://janusinfo.se/download/18.2e2250bc16d03ce47629547/1567756961040/Axikabtagenciloleucl-(Yescarta)-190906.pdf).
8. NT-rådet. *Kymriah (tisagenlecleucl) vid akut lymfatisk B-cellsleukemi. NT-rådets yttrande till regionerna* 2019 [cited 2021-05-04]; Available from: [https://janusinfo.se/download/18.171f9afa16aa413f4d7aff9e/1591007539678/Tisagenlecleucl-\(Kymriah\)-190517.pdf](https://janusinfo.se/download/18.171f9afa16aa413f4d7aff9e/1591007539678/Tisagenlecleucl-(Kymriah)-190517.pdf).
9. 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.
10. Regionala cancercentrum i samverkan. *Myelom Nationellt vårdprogram*. 2020 [cited 2021-04-22]; Available from: <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/myelom/vardprogram/nationellt-vardprogram-myelom.pdf>.
11. Personlig kommunikation, *Honar Cherif, hematolog på Akademiska sjukhuset i Uppsala*. 2021-03-25.
12. Personlig kommunikation, *Per Ljungman, professor emeritus, överläkare, Medicinsk enhet Cellterapi och allogen stamcellstransplantation vid Karolinska universitetssjukhuset*. 2020-09-24.
13. NHS National Institute for Health Research. *bb2121 for relapsed and refractory multiple myeloma*. 2020 [cited 2021-04-22]; Available from: <http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2018/02/19353-bb2121-for-Multiple-myeloma-V1.0-FEB2018-NONCONF.pdf>.
14. ClinicalTrials.gov. *NCT03548207 A Study of JNJ-68284528, a Chimeric Antigen Receptor T Cell (CAR-T) Therapy Directed Against B-Cell Maturation Antigen (BCMA) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (CARTITUDE-1)*. 2020 [cited 2021-04-22]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03548207>.



15. Jesus G. Berdeja, e.a. *Abstract 177, CARTITUDE-1: Phase 1b/2 Study of Ciltacabtagene Autoleuvel, a B-Cell Maturation Antigen–Directed Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy, in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma*. Ash 2020 2020 [cited 2021-04-23]; Available from: <https://ash.confex.com/ash/2020/webprogram/Paper136307.html>.
16. Adis Insight, 15 march 2021 : *Trial profile cilta-cel fas II*
17. ClinicalTrials.gov. *NCT03090659 LCAR-B38M Cells in Treating Relapsed/Refractory (R/R) Multiple Myeloma (LEGEND-2)*. 2021 [cited 2021-04-22]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03090659>.
18. 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.
19. ClinicalTrials.gov. *NCT04181827 A Study Comparing JNJ-68284528, a CAR-T Therapy Directed Against B-cell Maturation Antigen (BCMA), Versus Pomalidomide, Bortezomib and Dexamethasone (PvD) or Daratumumab, Pomalidomide and Dexamethasone (DPd) in Participants With Relapsed and Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma (CARTITUDE-4)*. 2021 [cited 2021-04-22]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04181827?term=LCAR-B38M&draw=2&rank=6>.

## 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.