

# Medicinrådets anbefaling vedr. talquetamab til behandling af patienter med knoglemarvskræft, som har fået mindst tre tidligere behandlingslinjer

- herunder et immunmodulerende middel, en proteasomhæmmer og et anti-CD38-antistof, og som har vist sygdomsprogression under den sidste behandlingslinje

# Anbef



### Dokumentoplysninger

**Godkendt** 23. oktober 2024

**Ikrafttrædelsesdato** 23. oktober 2024

**Dokumentnummer** 202036

**Versionsnummer** 1.0

### Sagsoplysninger

**Lægemiddel** Talquetamab (Talvey)

**Indikation** Talquetamab er indiceret som monoterapi til behandling af voksne patienter med recidiverende og refraktær myelomatose, som har fået mindst tre tidligere behandlinger, herunder med et immunmodulerende middel, en proteasomhæmmer og et anti-CD38-antistof, og som har vist sygdomsprogression under den sidste behandling

**Lægemiddelfirma** Janssen-Cilag A/S

**ATC-kode** L01FX29

### Sagsbehandling

**Anmodning modtaget fra ansøger** 16. maj 2023

**Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0)** 17. juni 2024

**Medicinrådet har anmodet ansøger om supplerende information** 16. februar 2024

**Supplerende information fra ansøger modtaget** 26. juni 2024: Opdateret ansøgning, version 5  
8. juli 2024: Opdateret ansøgning, version 6  
27. august 2024: Opdateret ansøgning, version 7

**Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden** 13. september 2024

**Rådets anbefaling** 23. oktober 2024

**Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage)** 18 uger og 2 dage (92 arbejdsdage)

**Fagudvalg** Fagudvalget vedrørende knoglemarvskræft



## Anbefaling

Medicinerådet **anbefaler ikke** talquetamab til voksne patienter med recidiverende og refraktær knoglemarvskræft (myelomatose), som har fået mindst tre tidligere behandlinger, herunder et immunmodulerende lægemiddel, en proteasomhæmmer samt et anti-CD38-antistof, og som har haft sygdomsprogression under seneste behandling.

Medicinerådet vurderer, at effekten og bivirkningsbyrden af talquetamab ikke er dårligere end teclistamab, som er nuværende standardbehandling. Både talquetamab og teclistamab kan forlænge overlevelsen og udskyde tiden til sygdomsforværring. Det er dog meget usikkert, hvor meget overlevelsen og tiden til sygdomsprogression forlænges ved begge behandlinger, fordi de endnu kun er undersøgt i ukontrollerede studier, dvs. uden direkte sammenligning med andre behandlingsmuligheder.

Der er risiko for alvorlige bivirkninger ved begge behandlinger, omend typen af bivirkninger er forskellig.

Behandling med talquetamab er dyrere end den nuværende standardbehandling. Samlet set vurderer Medicinerådet derfor, at omkostningerne ikke er rimelige i forhold til effekten, særligt når usikkerheden om effekten tages i betragtning. Medicinerådet opfordrer lægemiddelvirksomheden til at sænke prisen.

©Medicinerådet, 2024  
Publikationen kan frit refereres  
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinerådet, 24. oktober 2024



# Opsummering

## Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet talquetamab til behandling af voksne patienter med relaps/refraktær myelomatose (RRMM), som har fået mindst tre tidligere behandlingslinjer, som er eksponeret for de tre lægemiddelklasser: immunmodulerende stoffer, proteasomhæmmere og anti-CD38-antistoffer, og som har udvist sygdomsprogression under den seneste behandlingslinje.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Janssen-Cilag.

## Myelomatose

Knoglemarvskræft (myelomatose) er en uhelbredelig, livstruende og livsforkortende, men behandlingsfølsom hæmatologisk kræftsygdom. Det anslås at ca. 2.300 patienter lever med sygdommen i Danmark. Der diagnosticeres ca. 380 behandlingskrævende patienter om året, og medianalder ved diagnose er ca. 71 år [1].

De seneste overlevelsesdata på danske patienter er senest opdateret i henhold til Dansk Myelomatose Studiegruppens (DMSG) årsrapport fra 2021: en 3-års overlevelse på 82 %, 58 % og 69 % for henholdsvis yngre patienter (< 70 år), ældre patienter (> 70 år) og hele patientgruppen. 5-års overlevelsen for de samme patientgrupper er 69 %, 40 % og 53 % [4]. Der findes ikke danske opgørelser for patienter i 4. behandlingslinje. Prospektive opgørelser indikerer, at medianrestlevetiden på dette stadie er omkring 12 måneder [2,3], mens de som på dette stadie er refraktære overfor de fem vigtigste lægemidler (penta-drug refraktære patienter) og har en median restlevetid på ca. 6 måneder [4,5]. Med Medicinrådets anbefaling af teclistamab som mulig standard behandling 21. februar 2024 forventes overlevelsen at være forøget i fremtidige opgørelser, men det er endnu usikkert.

## Talquetamab

Talquetamab (Talvey) er et bispecifikt antistof, som binder sig til CD3-receptoren udtrykt på overfladen af T-celler (en særlig type immunceller) og til (GPC5D) på kræftcellerne. Herved får talquetamab aktiveret T-cellerne (som er en særlig type immunceller) og præsenterer dem for kræftceller. T-cellerne genkender og tilintetgør kræftcellerne ved udskillelse af sekreter (perforin og forskellige granzzymer).

Talquetamab administreres som subkutan injektion. Den anbefalede dosis er 0.8 mg/kg hver 2. uge efter en uges optrappingsforløb i 4 trin ved behandlingsstart. Behandlingen fortsættes frem til progression eller uacceptabel toksicitet.

Talquetamab har status af *orphan medicine* i EMA og har modtaget en betinget godkendelse af EMA. Det betyder, at ansøger inden april 2027 skal bekræfte effekt og sikkerhed ved at indsende resultater for fase III-studiet MonumenTAL-3 (64407564MMY3002). I MonumenTAL-3 sammenlignes talquetamab i kombination med



daratumumab og pomalidomid (TalDaraPom) eller talquetamab i kombination med daratumumab overfor daratumumab, pomalidomid og dexamethason (DaraPomDex) i patientpopulationen RRMM, der har fået  $\geq 1$  tidligere behandlingslinje. Desuden har EMA krav om en opdateret sikkerhedsrapport fra MonumentTAL-1 studiet inden september 2024.

#### **Nuværende behandling i Danmark**

Myelomatose er en behandlingsfølsom sygdom, hvor behandlingen tilrettelægges med forskellige behandlingskombinationer og i flere behandlingslinjer. Behandlingerne er en kombination af kemo- og immunterapi eventuelt kombineret med autolog stamcellestøtte. Hver behandlingslinje gives som udgangspunkt kontinuerligt frem til sygdomsprogression. For patienter, der har fået mindst 3 tidligere behandlingslinjer, og som fortsat er i god almentilstand, er det bispecifikke antistof teclistamab den nuværende standardbehandling (siden Medicinrådets anbefaling fra 21. februar 2024). Det forventes, at ca. 50 patienter årligt vil blive tilbudt teclistamab, og dermed også kandiderer til behandling med talquetamab. Øvrige patienter vil komme i betragtning til behandling med pomalidomid i kombination med dexamethason (PomDex) eller carfilzomab i kombination med dexamethason (CarDex) og ellers i klinisk protokolleret behandling, palliation eller cytoreducerende behandling.

#### **Effekt og sikkerhed**

Datagrundlaget for Medicinrådets vurdering af talquetamab til RRMM består af en uforankret indirekte sammenligning af et ukontrolleret enkeltarmet klinisk fase 1/2 studie MonumenTAL-1 for de patienter, der fik 0,8 mg/kg Q2W SC (n=145) overfor MajesTEC-1, som ligeledes er et ukontrolleret enkeltarmet klinisk studie. Der er generelt stor usikkerhed forbundet med den kliniske effekt, idet alle analyser er uforankrede indirekte sammenligninger. Dertil er både talquetamab og teclistamab bispecifikke antistoffer, som udgør nye behandlingsmodaliteter indenfor myelomatose. Erfaringen med langtidseffekt og sikkerhed er derfor begrænset.

Den mediane samlede overlevelse (OS) var for patienter behandlet med talquetamab i MonumenTAL-1 ikke nået (95 % CI: 20,1; NE) vs. 21, 9 (95 % CI: 16,0; NE) måneder for teclistamab i MajesTEC-1. Den progressionsfri overlevelse (PFS) var på 14,2 (95 % CI: 9,6; NE) måneder for talquetamab vs. 11,3 (95 % CI: 8,8; 16,4) måneder for teclistamab. Ansøger har udover en naiv sammenligning udført en komparativ analyse, hvor populationen i MonumenTAL-1 blev vægtet, så patientkarakteristika blev tilnærmet MajesTEC-1. De justerede analyser inkluderede effektmålene respons på behandling, PFS og OS. Ansøgers analyser viser, at den relative forskel i OS mellem talquetamab og teclistamab giver en HR på [REDACTED] (95 % CI: [REDACTED]). Den relative forskel i PFS mellem talquetamab og teclistamab er estimeret til en HR på [REDACTED] (95 % CI: [REDACTED]).

Helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) blev evalueret ved en naiv sammenligning af EQ-5D-5L, og der var ingen indikation på, at der var forskel på HRQoL for patienter behandlet med talquetamab vs. teclistamab. Ved en naiv sammenligning af sikkerhedsdata var der generelt lidt flere uønskede hændelser af grad 3-4 forbundet med teclistamab vs. talquetamab. Omvendt var talquetamab forbundet med flere



neurologiske uønskede hændelser af grad 1-2 end teclistamab (29,7% vs. 15,8 %). For begge behandlinger var hæmatologiske bivirkninger de mest hyppige grad 3-4 uønskede hændelser, herunder anæmi (27,6 % vs. 37,6 %) og neutropeni (22,1 % vs. 65,5 %) og lymfopeni (26,9 % vs. 34,5 %). Infektionsrisikoen var også højest ved behandling med teclistamab, hvor 15,8 % havde behandlingskrævende hypogammaglobulinæmi vs. 3,7 % for talquetamab. Patienter i behandling med talquetamab oplevede i stor udstrækning hudreaktioner, negleproblemer/tab, smagsforstyrrelser, nedsat appetit og vægttab, hvilket ikke er bemærket ved behandling med teclistamab.

Det har muligvis haft indflydelse, at MajesTEC-1 forløb, mens covid-19-pandemien var på sit højeste (patientinklusion fra 2020), og at patienter blev inkluderet, før der var vaccination og behandling tilgængelig. Andelen af fatale covid-19 uønskede hændelser for patienter i behandling med teclistamab lå på 10,9 %, mens det var tilfældet for 0,7 % i behandling med talquetamab, hvor patientinklusionen i MonumentAL-1 først startede i 2021.

### **Omkostningseffektivitet**

Medicinerådet har foretaget en scenarieanalyse, hvor scenarie 1 er af typen *cost-utility*, mens scenarie 2 er en omkostningsanalyse med ekstrapolerede data, hvor det antages, at behandlingerne er ligeværdige. Resultaterne af scenarie 1 og 2 ses i henholdsvis Tabel A og Tabel B.

Analyserne er baseret på en partitioned survival model, der for scenarie 1 estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med talquetamab sammenlignet med teclistamab, og i scenarie 2 benyttes til at beregne de inkrementelle omkostninger. Analyserne tager udgangspunkt i data for PFS, OS og behandlingslængde, samt livskvalitet i scenarie 1, fra studierne MonumentAL-1 og MajesTEC-1. Sammenligningen af de to lægemidler baseres dermed på enkelt-arm studier, og er en uforankret sammenligning med vægtning af MonumentAL-1 populationen.

Usikkerhed om datagrundlaget på baggrund af analyse- og studiedesignet udmønter sig i usikkerhed omkring forskellen i OS og PFS mellem de to behandlinger. Grundet denne usikkerhed udføres en scenarieanalyse, hvori OS, PFS og TTD i de to behandlingsarme sættes til at være ens og baseres på ekstrapolering af data fra MajesTEC-1, således at analysen i scenarie 2 reduceres til en omkostningsanalyse med ekstrapolerede data.

Da der ikke ses en statistisk signifikant forskel på PFS mellem talquetamab og teclistamab, udføres en følsomhedsanalyse i scenarie 1, hvor PFS sættes ens for de to behandlingsarme og ekstrapoleres på baggrund af individdata for teclistamab fra MajesTEC-1 studiet. Herudover udføres en probabilistisk sensitivitetanalyse, for at belyse den samlede parameterusikkerhed i scenarie 1.

De inkrementelle omkostninger er primært drevet af lægemiddelomkostninger forbundet med behandling med talquetamab, imens QALY-gevinsten er drevet af, hvorvidt talquetamab forlænger patienternes overlevelse sammenlignet med teclistamab.



De inkluderede følsomhedsanalyser for scenarie 1 viser, at resultatet er relativt robust overfor ændringer af antagelser vedrørende modellering og ekstrapolering af PFS på tværs af de to behandlingsarme, og at muligheden for deling af hætteglas samtidig har lille indvirkning på analysens resultat.

**Tabel A. Resultatet af Medicinrådets scenarie 1, diskonterede tal**

	Talquetamab	Teclistamab	Forskel
<b>Totale omkostninger</b>	■	■	■
<b>Totale leveår</b>	■	■	■
<b>Totale QALY</b>	■	■	■
<b>Forskel i omkostninger pr. vundet leveår</b>		Beregnet med AIP: 1.117.438 Beregnet med SAIP: ■	
<b>Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)</b>		Beregnet med AIP: 1.577.508 Beregnet med SAIP: ■	

**Tabel B. Resultatet af Medicinrådets scenarie 2, diskonterede tal**

	Talquetamab	Teclistamab	Forskel
Lægemiddelomkostninger	■	■	■
<b>Totale omkostninger</b>	■	■	■

### Budgetkonsekvenser

Medicinrådet vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af talquetamab som mulig standardbehandling vil være ca. ■ DKK og ■ DKK i år 5 baseret på hhv. Medicinrådets scenarie 1 og scenarie 2. Når analysen er udført med AIP, er budgetkonsekvenserne hhv. 46 mio. og 41 mio. DKK. Dette estimat er baseret på et patientoptag på 54 patienter om året.



# Indholdsfortegnelse

<b>1. Baggrund</b> .....	<b>13</b>
1.1 Om vurderingen .....	13
1.2 Knoglemarvskræft.....	13
1.3 Talquetamab .....	14
1.4 Nuværende behandling.....	15
<b>2. Effekt og sikkerhed</b> .....	<b>18</b>
2.1 Litteratursøgning.....	18
2.2 Kliniske studier .....	19
2.2.1 MonumentAL-1 .....	20
2.2.2 MajesTEC-1 .....	20
2.3 Population, intervention, komparator og effektmål.....	21
2.3.1 Population.....	22
2.3.2 Intervention .....	24
2.3.3 Komparator .....	24
2.3.4 Effektmål.....	24
2.4 Sammenligning af effekt .....	25
2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt.....	25
2.4.2 Samlet overlevelse (OS) .....	27
2.4.2.1 Ekstrapolering af OS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse .....	29
2.4.3 Progressionsfri overlevelse (PFS) .....	31
2.4.3.1 Ekstrapolering af PFS til brug for den sundhedsøkonomiske analyse .....	32
2.5 Helbredsrelateret livskvalitet.....	34
2.5.1.1 EQ-5D-5L.....	34
2.6 Sammenligning af sikkerhed .....	35
2.7 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed .....	40
<b>3. Sundhedsøkonomisk analyse</b> .....	<b>41</b>
3.1 Analyseperspektiv .....	41
3.2 Model.....	41
3.2.1 Ekstrapolering af TTD til brug for den sundhedsøkonomiske analyse .....	42
3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet.....	43
3.4 Omkostninger.....	48
3.4.1 Lægemedelomkostninger .....	48
3.4.2 Administrationsomkostninger .....	49
3.4.3 Monitoreringsomkostninger .....	50
3.4.4 Bivirkningsomkostninger.....	50
3.4.5 Efterfølgende behandlinger .....	52
3.4.5.1 Efterfølgende behandling med talquetamab og teclistamab .....	53
3.4.6 Patientomkostninger.....	53
3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse .....	54
3.6 Resultater.....	55
3.6.1 Resultat af Medicinrådets scenarieanalyser .....	55





3.6.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser .....	57
<b>4.</b>	<b>Budgetkonsekvenser .....</b>	<b>60</b>
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel .....	60
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen .....	61
<b>5.</b>	<b>Referencer .....</b>	<b>63</b>
<b>6.</b>	<b>Sammensætning af fagudvalg .....</b>	<b>66</b>
<b>7.</b>	<b>Versionslog.....</b>	<b>67</b>
<b>8.</b>	<b>Bilag.....</b>	<b>68</b>
8.1	IMWG-responskriterier .....	68
8.2	MonumentAL-1 studieoversigt.....	70
8.3	IPTW-analysen.....	70
8.4	EQ-5D-5L antal besvarelser ved de forskellige indsamlingstidspunkter ....	74
8.5	5Q-5D-5L forskel i nytteværdier mellem talquetamab og teclistamab.....	76
8.6	Alvorlige uønskede hændelser.....	77
8.7	PSA inputs .....	77



### Sådan udarbejder Medicinrådet sine anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Rådet træffer den endelige beslutning om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser. Anbefalingen fremgår forrest i rapporten. Fagudvalgene og sekretariatet samarbejder om vurderingen af lægemidlerne og det rapportudkast, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Fagudvalgene består af læger, patientrepræsentanter, lægemiddelfaglige akademikere og andre faglige eksperter, som bidrager med afgørende viden om og erfaring med sygdom, behandling og lægemidler. Sekretariatet bidrager med ekspertise inden for sundhedsvidenskabelig metode, biostatistik og sundhedsøkonomi.

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, bivirkninger og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbarehed til den danske patientpopulation og det nye lægemiddels eventuelle plads i behandlingen på området.

Sekretariatet faciliterer møderne med fagudvalgene og udarbejder den sundhedsøkonomiske analyse på baggrund af drøftelserne med fagudvalget. Sekretariatet sikrer, at vurderingsrapporten er udarbejdet efter de metodiske, biostatistiske og sundhedsøkonomiske standarder, som er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. Herudover bistår sekretariatet med juridiske kompetencer.

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

Rådet godkender rapporten, som efterfølgende offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingen.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på [www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk). Se fagudvalgets sammensætning på side 66.



# Begreber og forkortelser

<b>AIP:</b>	Apotekernes indkøbspris
<b>BCMA:</b>	<i>B-cell maturation antigen</i>
<b>BorLenDex:</b>	Bortezomib, lenalidomid og dexamethason
<b>BSA:</b>	Kropsoverfladeareal ( <i>body surface area</i> )
<b>CarCyDex:</b>	Carfilzomib, cyklofosamid og dexamethason
<b>CarDex:</b>	Carfilzomib og dexamethason
<b>CR:</b>	Komplet respons ( <i>complete response</i> )
<b>CRS:</b>	Cytokinfrigivelsessyndrom ( <i>cytokine release syndrome</i> )
<b>DaraBorDex:</b>	Daratumumab, bortezomib og dexamethason
<b>DaraBorMelPred:</b>	Daratumumab, bortezomib, melphalan og prednison
<b>DaraCarDex:</b>	Daratumumab, carfilzomib og dexamethason
<b>DaraLenDex:</b>	Daratumumab, lenalidomid og dexamethason
<b>DaraPomDex:</b>	Daratumumab, pomalidomid og dexamethason
<b>DMSG:</b>	Dansk Myelomatose Studiegruppe
<b>DOR:</b>	Responsvarighed ( <i>duration of response</i> )
<b>EMA:</b>	Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EORTC QLQ-C30:</b>	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life of Cancer Patients
<b>EPAR:</b>	European Public Assessment Report
<b>EQ-5D-5L:</b>	European Quality of Life – 5 Dimensions – 5 Levels
<b>GHS:</b>	Global livskvalitetsscore
<b>HDT:</b>	Højddosis kemoterapi med stamcellestøtte
<b>HR:</b>	<i>Hazard ratio</i>
<b>HRQoL:</b>	Helbredsrelateret livskvalitet ( <i>Health related quality of life</i> )



<b>ICANS:</b>	<i>"Immun syndrome celle associeret neurotoksitet syndrome" (Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome)</i>
<b>ICER:</b>	Inkrementelle omkostninger pr. vunden QALY ( <i>incremental cost effectiveness ratio</i> )
<b>ImiDs:</b>	Immunmodulerende lægemidler
<b>IMWG:</b>	<i>International Myeloma Working Group</i>
<b>IPTW:</b>	<i>Inverse probability weighting</i>
<b>ISS:</b>	<i>The Multiple Myeloma International Staging System</i>
<b>ITT:</b>	<i>Intention to treat</i>
<b>IxaLenDex:</b>	Ixazomib, lenalidomid og dexamethason
<b>IxaPomDex:</b>	Ixazomib, lenalidomid og dexamethason
<b>mAbs:</b>	Monoklonale antistoffer
<b>MDE:</b>	<i>Myeloma defining events</i>
<b>MRD:</b>	Minimal residual sygdom
<b>NDMM:</b>	Patienter med nydiagnosticeret myelomatose (NDMM)
<b>OR:</b>	<i>Odds ratio</i>
<b>OS:</b>	Samlet overlevelse ( <i>Overall survival</i> )
<b>PFS:</b>	Progressionsfri overlevelse ( <i>Progression-free survival</i> )
<b>PI:</b>	Proteasomhæmmere
<b>PICO:</b>	Population, intervention, komparator og effektmål ( <i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i> )
<b>PomBorDex:</b>	Pomalidomid, bortezomib og dexamethason
<b>PomCyDex:</b>	Pomalidomid, cyklofosamid og dexamethason
<b>PomDex:</b>	Pomalidomid og dexamethason
<b>PP:</b>	<i>Per Protocol</i>
<b>PR:</b>	<i>Partielt respons (partial response, at least 50% drop in monoclonal protein)</i>
<b>PSA:</b>	Probabilistisk følsomhedsanalyse



<b>QALY:</b>	Kvalitetsjusteret leveår ( <i>Quality adusted life year</i> )
<b>RCT:</b>	Randomiseret kontrolleret studie ( <i>Randomised Controlled Trial</i> )
<b>rMM:</b>	Recidiverende myelomatose
<b>RR:</b>	Relativ risiko
<b>RRMM:</b>	Relaps/refraktær multiple myeloma
<b>SAIP:</b>	<i>Sygehusapotekernes indkøbspris</i>
<b>SCR:</b>	Stringent komplet respons ( <i>stringent complete response</i> )
<b>SMD:</b>	<i>Standardized Mean Difference</i>
<b>SOC:</b>	Standardbehandling ( <i>Standard of care</i> )
<b>TCE:</b>	<i>Triple class exposed</i>
<b>TCR:</b>	<i>T-cell rediction therapies</i>
<b>VGPR:</b>	<i>Meget godt partielt respons (very good partial response)</i>



# 1. Baggrund

## 1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet talquetamab til behandling af voksne patienter med recidiverende og refraktær knoglemarvskræft (RRMM), som har fået mindst tre tidligere behandlingslinjer, herunder mindst ét immunmodulerende middel, én proteasomhæmmer og ét anti-CD38-antistof, og som har udvist sygdomsprogression under den sidste behandlingslinje.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Janssen-Cilag A/S.

Janssen-Cilag A/S fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 21. september 2023.

Vurderingen er baseret på dokumentation indsendt af Janssen-Cilag. Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende Knoglemarvskræft og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

## 1.2 Knoglemarvskræft

Knoglemarvskræft (myelomatose) er på nuværende tidspunkt en uhelbredelig, livstruende og livsforkortende sygdom. Nuværende behandlingsmuligheder gør det dog muligt at holde sygdommen nede igennem flere år. Myelomatose udgår fra knoglemarvens plasmaceller og kan påvirke en række forskellige organsystemer. Et typisk tegn på sygdomsudvikling er skeletdestruktion, der kan vise sig ved brud på knoglerne, sammenfald af ryghvirvlerne og forhøjet kalk i blodet. Maligne plasmaceller fortrænger knoglemarvens raske væv og kan resultere i et svækket immunforsvar og blodmangel. Maligne plasmaceller producerer et ikke-funktionelt antistof (M-komponent) og/eller dele heraf (frie lette kæder). De frie lette kæder kan aflejre sig i nyrerne, hvilket kan give nyresvigt. M-komponenten og de frie, lette kæder kan måles i blod og urin og bidrager til at stille diagnosen og følge sygdommens udvikling.

Der diagnosticeres ca. 380 patienter om året i Danmark, og medianalderen ved diagnose er ca. 71 år. Det anslås, at der totalt er ca. 2.300 danske myelomatose patienter [1]. Risikoen for at få knoglemarvskræft stiger med alderen og forekommer lidt hyppigere hos mænd end hos kvinder [8]. Prævalensen er stigende, i takt med at prognosen er blevet bedre.

Indførsel af højdosis kemoterapi med autolog stamcellestøtte (HDM/ASCT) i begyndelsen af 1990'erne har haft stor betydning for prognosen hos yngre patienter. Sidenhen er der kommet nye behandlinger til, der yderligere har forbedret prognosen for både yngre og ældre patienter de seneste år. De primære nye lægemiddelklasser består af proteasomhæmmere (PI), immunmodulerende lægemidler (IMiDs) og monoklonale antistoffer (mAbs). Med dem er 5-års overlevelsen steget mere end 10 %-



point i løbet af de sidste 5 år. De seneste danske tal fra Dansk Myelomatose Studiegruppe (DMSG) er tilbage fra årsrapporten 2021. Siden da har der været omlægning til et nyt indberetningssystem, hvilket har forsinket opdateringen af tallene [6]. I årsrapport 2021 er 3-års overlevelsen opgjort til 82 %, 58 % og 69 % for henholdsvis yngre patienter (< 70 år), ældre patienter (> 70 år) og hele patientgruppen. 5-års overlevelsen for yngre patienter, ældre patienter og hele patientgruppen er hhv. 69 %, 40 % og 53 % [7].

Myelomatose diagnosticeres ved blodprøver, urinprøve, knoglemarvsundersøgelse og CT-scanning af skelettet. De diagnostiske kriterier, som anvendes i Danmark, er anbefalet af International Myeloma Working Group (IMWG) [3] og fremgår af bilag 8.1. Myelomatose viser sig behandlingskrævende, når der er tegn på organpåvirkning, herunder skeletskade, nyrepåvirkning, forhøjet kalk i blodet og blodmangel (*myeloma defining events*, MDE-kriterier). Hos en undergruppe med sygdoms karakteristika, der medfører øget risiko for sygdomsudvikling, bør behandling ligeledes overvejes [8].

I de maligne celler findes der en række forskellige kromosomforandringer (cytogenetiske afvigelser), der har betydning ift. prognosen, og hvordan lægemidlerne virker. På den baggrund opdeles sygdommen i højrisiko eller standardrisiko cytogenetik [2,3,8].

Ud over den cytogenetiske risikoprofil inddrages følgende faktorer i den prognostiske vurdering: The Multiple Myeloma International Staging System (ISS) og niveauet af laktatdehydrogenase. Alle faktorer inddrages for at vurdere, om patienten har en højrisikoprofil. I Danmark anvendes risikoprofilen til prognostisering og kan have betydning ved deltagelse i forskning, men anvendes ikke rutinemæssigt til behandlingsmæssige beslutninger. Forventningen er dog, at risikoprofil på sigt kan få betydning for behandlingsvalg.

### 1.3 Talquetamab

Talquetamab (Talvey) er et bispecifikt antistof. Bispecifikke antistoffer er kendetegnet ved at have to variable regioner. Talquetamab targeterer CD3-receptoren udtrykt på overfladen af T-Celler og til *antigenet G protein-coupled receptor class C group 5 membrane D (GPCR5D)*, der udtrykkes i særlig grad af maligne plasmaceller i myelomatose. Herved får talquetamab aktiveret immunceller og præsenterer dem for de maligne plasmaceller, som derved får bedre mulighed for at reagere på dem [8–10].

Talquetamab har status af orphan medicine i EMA og har modtaget en betinget godkendelse af EMA. Det betyder, at ansøger inden april 2027 skal bekræfte effekt og sikkerhed ved at indsende resultater for fase III-studiet MonumentAL-3 (64407564MMY3002). I MonumentAL-3 sammenlignes talquetamab i kombination med daratumumab og pomalidomid (Tal-DP) eller talquetamab i kombination med daratumumab (Tal-D) overfor daratumumab, pomalidomid og dexametason (DPd) i patientpopulationen RRMM, der har fået  $\geq 1$  tidligere behandlingslinje. Desuden er der krav om en opdateret sikkerhedsrapport, indsendt til EMA for MonumentAL-1 studiet inden september 2024.

Talquetamab administreres som subkutan injektion. Den anbefalede dosis er 0,8 mg/kg en gang hver 2. uge efter en uges dosisoptrapning med tre "Step-up" enkeltdoser forud for første vedligeholdelsesdosis (se Tabel 1-1). Som udgangspunkt er patienterne indlagt



under opstart af behandling, men det formodes, at det på sigt kan klares ambulant for en del af patienterne. Behandlingen administreres på de hæmatologiske afdelinger og kan fortsætte frem til progression eller uacceptabel toksicitet.

**Tabel 1-1. Talquetamab doseringskema for "step-up" dosisoptræning ved behandlingsstart jævnfør Produktresuméet [11]**

Doseringsplan		
Step-up doseringsplan		
Step-up-dosis 1	Dag 1	0,01 mg/kg s.c enkeltdosis
Step-up-dosis 2	Dag 3 <sup>a</sup>	0,06 mg/kg s.c. enkeltdosis
Step-up-dosis 3	Dag 5 <sup>a</sup>	0,4 mg/kg s.c. enkeltdosis
Første vedligeholdelsesdosis	Dag 7 <sup>a</sup>	0,8 mg/kg s.c enkeltdosis
Efterfølgende vedligeholdelsesdoser		
Doseringsplan, hver anden uge	0,8 mg/kg s.c én gang hver 2. uge.	

<sup>a</sup>Dosis kan administreres mellem 2 til 4 dage efter den foregående dosis og kan gives op til 7 dage efter den foregående dosis for at give tid til resolution af bivirkninger.

## 1.4 Nuværende behandling

Den nuværende behandling ved diagnosticeret myelomatose initieres med en kombination af kemo- og immunterapi, der gives i forskellige behandlingsregimer, og som hovedregel kontinuerligt frem til sygdomsprogression. De vigtigste fem lægemidler indenfor myelomatose i dansk klinisk praksis fordeler sig på tre lægemiddelklasser:

- Immunmodulerende lægemidler (immune modulatory drugs (IMiDs): Lenalidomid og pomalidomid.
- Proteasomhæmmere (proteasome inhibitors (PI): Bortezomib og carfilzomib.
- Anti-CD38 monoklonale antistoffer: Daratumumab.

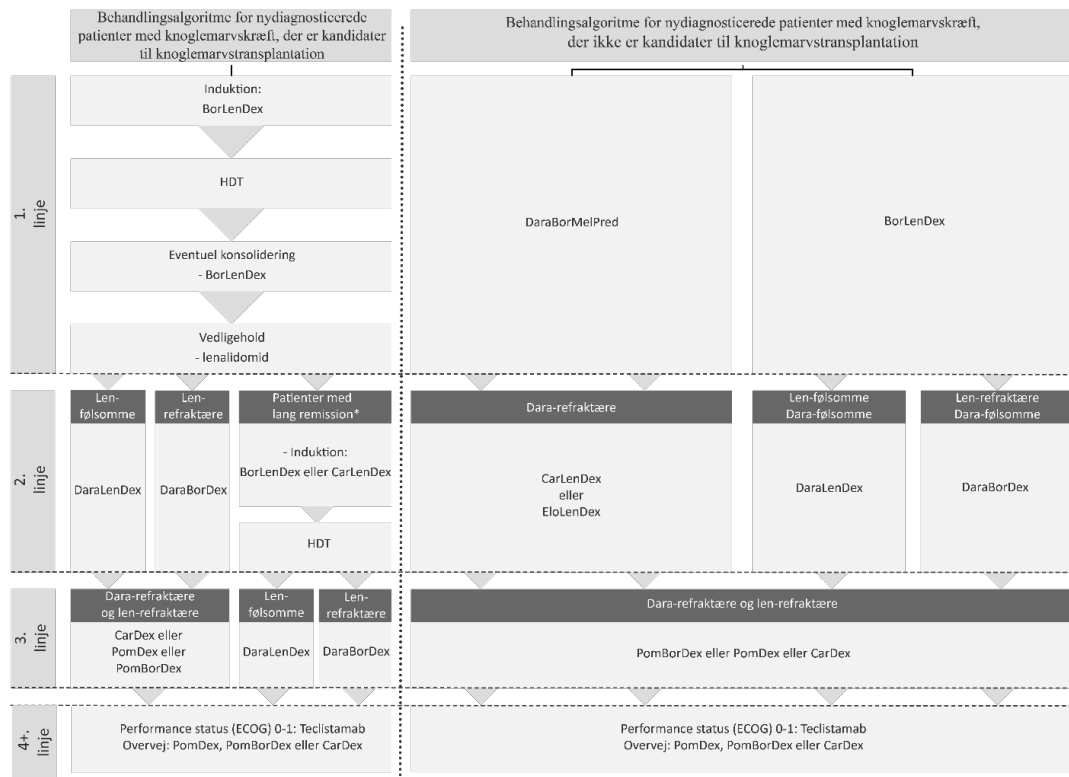
De bispecifikke antistoffer som fx teclistamab udgør en ny lægemiddelklasse, der indtil videre har opnået betinget markedsføringstilladelse (*conditional approval*) hos EMA som monoterapi til patienter, der har fået mindst 3 tidligere behandling og eksponeret for alle tre lægemiddelklasser (triple-class exposed, TCE).

Behandlingsvalget for myelomatosepatienter sker under hensyn til fx performance status og komorbiditet. Uanset hvilken behandling der vælges, bliver sygdommen på et tidspunkt refraktær over for den givne behandling, og patienten får behov for en anden behandlingskombination. De forskellige behandlingslinjer i dansk klinisk praksis er skitseret i behandlingsalgoritmen, der er anbefalet af Medicinrådet (se Figur 1) og nedenstående beskrives behandlingslinjerne. Dog skal dette ikke ses som en udtømmende liste, da behandlingen er kompleks, og der tages en række individuelle hensyn, ligesom antallet af mulige behandlingslinjer varierer alt efter





behandlingsfølsomhed og om højdosis kemoterapi med højdosis melphalan og stamcellestøtte (HDT) er en mulighed.



\* For patienter i vedligeholdelsesbehandling er lang remission > 3 år. Uden vedligeholdelsesbehandling er lang remission = 1,5 år. Induktionsbehandling tilpasses til de patienter, som er lenalidomid refraktære.

**Figur 1. Oversigt over nuværende behandlingsalgoritme for patienter med myelomatose**

### Behandlingsalgoritme

Behandlingsalgoritmen fremgår i Figur 1. Talquetamab er indiceret til 4. og efterfølgende linje (patienter, der har modtaget mindst 3 forudgående behandlinger). 4.

linjebehandling: Patienter, der når 4. linjebehandling, er en heterogen gruppe af patienter. Patienterne er på dette stadie er som regel allerede TCE. Samtlige patienter er refraktære overfor 3-5 lægemidler på dette stadie. Derudover vil en større andel af patienterne have en dårlig almentilstand (PS > 1). Teclistamab er her førstevalget til patienter i god almentilstand (ECOG-performance status ≤ 1). Yderligere vil en andel af patienterne komme i betragtning til PomDex, PomBorDex eller CarDex, såfremt de fortsat tåler en af kombinationerne og ikke er refraktære.

For patienter, der er refraktære overfor 5 lægemidler (de *penta-drug* refraktære patienter), og som ikke kandidater til teclistamab, er behandlingsmulighederne begrænsede. Patienterne vil afhængig af performance status, komorbiditet og andet enten modtage protokollert behandling, palliation eller cytoreducerende behandling. Prospektive *Real-world* studier indikerer, at den mediane restlevetid for denne gruppe er ca. 6 måneder [3,12].

Antallet af patienter, der når de forskellige behandlingslinjer, er estimeret ud fra den årlige DMSG-rapport [1] for 1. og 2. linjebehandling. Det skønnes, at der i 1. linje er ca. 380 patienter/år, 2. linje ca. 320 patienter/år og 3. linje ca. 150 patienter/år. Det



skønnes, at ca. 90 patienter når til 4. behandlingslinje. Heraf forventes det, at ca. 50 patienter fortsat er i god almentilstand og derved kandiderer til behandling med bispecifikke antistoffer som teclistamab eller talquetamab.

Teclistamab er den relevante komparator i indeværende vurdering, idet teclistamab er det nuværende førstevalg til patienter i god almentilstand, der har fået mindst 3 tidligere behandlingslinjer.

Hvis talquetamab anbefales som standardbehandling, er forventningen, at en del af patienterne kandiderer til efterfølgende/forudgående behandling med teclistamab.

Teclistamab har ligesom talquetamab foreløbigt opnået en betinget EMA markedsføringstilladelse. Inden marts 2028 skal effekt og sikkerhed for teclistamab bekræftes ved indsendelse af resultater for fase III-studiet 64007957MMY3001 (MajesTEC-3) [13]. Teclistamab har i Danmark været anbefalet som mulig standardbehandling af Medicinrådet siden den 21. februar 2024, under forudsætning af at der følges op på effekt og sikkerhed. Medicinrådet vil herefter se på sagen igen efter hhv. 12 og 24 måneder [14].

Teclistamab er et bispecifikt antistof, som targeterer CD3-receptoren udtrykt på overfladen af T-Celler og til antigenet *B-cell maturation antigen* (BCMA), der udtrykkes af B-celler. Teclistamab administreres som subkutan injektion i en dosis af 1,5 mg/kg én gang ugentligt efter en 3-trins dosisoptræning ved behandlingsstart, som skitseret herunder i Tabel 1-2. Som udgangspunkt er patienterne indlagt under opstart af behandling, men det formodes, at det på sigt kan klares ambulant for en del af patienterne. For patienter, som oplever komplet respons eller bedre i mindst 6 måneder, kan administrationsfrekvensen reduceres til hver 2. uge. Behandlingen administreres på de hæmatologiske afdelinger og kan fortsætte frem til progression eller uacceptabel toksicitet.

**Tabel 1-2. Teclistamab doseringskema for "step-up" dosisoptræning ved behandlingsstart**

Doseringsplan	Dag	Dosis	
<b>Alle patienter</b>			
Step-up-doseringsplan	Dag 1	Step-up-dosis 1	0,06 mg/kg s.c. enkeltdosis
	Dag 3	Step-up-dosis 2	0,3 mg/kg s.c. enkeltdosis
	Dag 5	Første vedligeholdelsesdosis	1,5 mg/kg s.c.
Ugentlig doseringsplan	En uge efter første vedligeholdelsesdosis og derefter ugentligt	Efterfølgende vedligeholdelsesdoser	1,5 mg/kg én gang om ugen
<b>Patienter med komplet respons eller bedre i mindst 6 måneder</b>			
Doseringsplan, hver anden uge	Overvej at reducere dosering til 1,5 mg/kg s.c. hver anden uge.		



## 2. Effekt og sikkerhed

### 2.1 Litteratursøgning

Ansøger har ikke udført en systematisk litteratursøgning (SLR). Datagrundlaget tager for interventionen alene udgangspunkt i det kliniske fase 1/2-studie MonumentTAL-1 (NCT03399799, NCT04634552) som datagrundlaget for effekt og sikkerhed af talquetamab. Datagrundlaget for komparator er baseret på effekt og sikkerhed fra MajesTEC-1 (NCT03145181, NCT04557098), som evaluerer effekt og sikkerhed for teclistamab.



## 2.2 Kliniske studier

Medicinerådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på følgende studier som fremgår af Tabel 2-1.

**Tabel 2-1. Kliniske studier der indgår i vurderingen**

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
MonumentAL-1 NCT03399799, NCT04634552	Patienter med RRMM, som tidligere eksponeret for de tre lægemiddelklasser: et immunmodulerende middel, en proteasomhæmmer og et anti-CD38-antistof, og som har udvist sygdomsprogression jf. IMWG-kriterierne siden sidste behandlingslinje.  Studiet består af tre kohorter (A, B og C). Vurderingen tager udgangspunkt i kohorte C, hvor dosis er som forventet i dansk klinisk praksis for patienter, som ikke tidligere er eksponeret til T-celle terapi (CAR-T eller bispecifik antistoffer).	Enkeltarmet: Talquetamab  Talquetamab 0,8 mg/kg hver 2. uge (efter optrappings- dosering)	Enkeltarmet:  Ingen komparator	Primære effekt mål: ORR  Sekundære effekt mål: sCR, CR, VGPR, DOR, TTR, MRD- status, PFS, OS, HRQoL og sikkerhed.	OS, PFS, uønskede hændelser grad $\geq 3$ og helbredsrelateret livskvalitet
MajesTEC-1 NCT03399799, NCT04634552	Patienter med RRMM, som tidligere eksponeret for de tre lægemiddelklasser: et immunmodulerende middel, en proteasomhæmmer og et anti-CD38-antistof, og som har udvist sygdomsprogression jf. IMWG-kriterierne siden sidste behandlingslinje.	Enkeltarmet: teclistamab	Enkeltarmet:  Ingen komparator	Primære effekt mål: ORR  Sekundære effekt mål: sCR, CR, VGPR, DOR, TTR, MRD- status, PFS, OS, HRQoL og sikkerhed.	OS, PFS, uønskede hændelser grad $\geq 3$ og helbredsrelateret livskvalitet

Forkortelser: ORR: samlet responsrate, DOR: responsvarighed, HRQoL: helbredsrelateret livskvalitet, MRD: minimal restsygdom, PFS: progressionsfri overlevelse, OS: samlet overlevelse, sCR: stringent komplet respons, komplet respons, RRMM: recidiverende eller refraktær myelomatose, IMWG: International myeloma working group, SOC: *standard of care*, TTR: tid til respons VGPR: respons med > 90 % reduktion af M-protein (very good partial responsen).



### 2.2.1 MonumentAL-1

MonumentAL-1 (NCT03399799, NCT04634552) er et fase 1/2 enkeltarmet, open-label studie designet til at evaluere sikkerhed og effekt af talquetamab. Patienterne er i ECOG PS 0 eller 1 ved inklusion, og de er TCE. Der er tre kohorter i studiet: A, B og C. I kohorte A og C var patienterne naive i forhold til T-celleterapi (enten CAR-T eller bispecifikke antistoffer), mens kohorte B tidligere har modtaget T-celleterapi. Doseringen for Kohorte A og B var hhv. 400 µg/kg S.C. ugentligt, mens kohorte C fik 800 µg/kg S.C.: hver 2. uge (Q2W) (se studieoversigt bilag 9.2). Ansøger forventer, at doseringen i dansk klinisk praksis bliver svarende til doseringen i kohorte C, hvorfor der i ansøgningen er taget udgangspunkt i kohorte C alene.

I alt er der 145 patienter i kohorte C. Heraf indgår 36 i den tidlige fase 1 del af studiet (med henblik på dosiseskalering) og de øvrige 109 i fase 2 delen. Første patient blev inkluderet til fase 1 delen af MonumentAL-1 3. januar 2018. Den første patient, der fik 800 µg/kg subkutant hver anden uge, blev dog først inkluderet marts 2021. Kohorte C fase 2-delen (109 ud af de 145 patienter) blev tilføjet til studieprotokollen juni 2021 [15], og den første patient blev ifølge ansøger inkluderet i oktober 2021. Patienterne er rekrutteret fra 45 forskellige centre fordelt i Europa (56,6 %), Nordamerika (40,7 %) og Asien (2,8 %).

Indeværende vurdering er baseret på opdaterede data med data-cut fra januar 2023 med en median opfølgningstid på 12,7 måneder (spænd: 0,2 til 26,1 måneder) for kohorte C. På tidspunkt for data-cut var 41,4 % af patienter fortsat i behandling med en median behandlingsvarighed på 8,8 måneder (spænd < 0,1 til 25,7 måneder).

Det primære effektmål er responsrate (ORR, *overall response rate*). Sekundære effektmål inkluderer stringent komplet respons (sCR), komplet respons (CR), meget godt partielt respons (VGPR), minimal residual sygdomsstatus (MRD-status), tid til respons (TTR), responsvarighed (DOR), PFS og OS. Uønskede hændelser blev evalueret efter *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Terminology* (version 4.03), med undtagelse af *cytokine release syndrome* (CRS) og *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome* evalueret efter kriterierne for *American Society for Transplantation and Cellular Therapy* (ASCT).

### 2.2.2 MajesTEC-1

MajesTEC-1 (64007957MMY1001) [8,16] er et fase 1b/2 enkeltarmet, open-label studie designet til at evaluere sikkerhed og effekt af teclistamab. Patienterne er i ECOG PS 0 eller 1 ved inklusion, og de er TCE. I alt er 165 patienter, som modtog fase 2-dosis på 1,5 mg/kg teclistamab, inkluderet fra 3. marts 2020 til 13. august 2021. Patienterne er rekrutteret fra 35 forskellige centre fordelt på ni lande, her var 49,7 % af patienterne fra EU-lande. Af dem er 40 patienter fra fase 1 og 125 fra fase 2.

Data publiceret af Moreau et al. [17] er fra data-cut marts 2022 med en median opfølgningstid på 14,1 måneder. Indeværende vurdering er baseret på opdaterede data præsenteret ved ASCO-kongressen 2023 [18] med data-cut fra januar 2023 med en median opfølgningstid på 22,8 måneder (spænd 0,3-33,6 måneder). På det tidspunkt var



47 patienter fortsat i behandling, og den mediane behandlingsvarighed var da på 9,3 måneder (spænd 0,2-33,6 måneder).

Det primære effektmål er responsrate (ORR, *overall response rate*). Sekundære effektmål inkluderer stringent komplet respons (sCR), komplet respons (CR), meget godt partielt respons (VGPR), minimal residual sygdomsstatus (MRD-status), tid til respons (TTR), responsvarighed (DOR), PFS og OS. Uønskede hændelser blev evalueret efter *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Terminology* (version 4.03), med undtagelse af *cytokine release syndrome* (CRS) og *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome* evalueret efter kriterierne fra *American Society for Transplantation and Cellular Therapy*.

## 2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 2-2. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
<b>Population</b>	Patienter med myelomatose, der havde modtaget mindst tre tidligere behandlinger, der inkluderede et immunmodulerende lægemiddel, en proteasomhæmmer og et anti-CD38 antistof.	Medicinrådet vurderer, der er nogenlunde overensstemmelse mellem patientpopulationen og de patienter, der forventes at kandidere til behandlingen i en dansk kontekst.	Svarende til studiepopulationerne, med gennemsnitsalderen opjusteret fra ca. 65 til 68 år.
<b>Intervention</b>	Talquetamab		Talquetamab
<b>Komparator</b>	Teclistamab	Komparator vurderes at være i overensstemmelse med dansk klinisk praksis	Teclistamab
<b>Effektmål</b>	ORR VGPR, DOR, MRD, negativitetsrate, TTR, PFS, OS, HRQoL og sikkerhed	Medicinrådet vurderer, at OS, helbredsrelateret livskvalitet, PFS og sikkerhed er dækkende for vurderingen af effekt og sikkerhed.	PFS og OS fra IPTW-analysen. Sikkerhed (grad 3+ med frekvens > 5 % og livskvalitetsdata (EQ-5D-5L) fra ITT-populationen.

Forkortelser: DOR: responsvarighed (*duration of response*), HRQoL: helbredsrelateret livskvalitet, MRD: minimal residual sygdom (*minimal residual disease*), ORR: overall responsrate, OS: samlet overlevelse, VGPR: very good partial respons, PFS: progressionsfri overlevelse, RRMM: recidiverende/refraktær myelomatose, TCE: *triple class exposed*, TTR: tid til respons (*time to response*).



### 2.3.1 Population

Baselinekarakteristika for studiepopulationerne fremgår af Tabel 2-3.

**Tabel 2-3. Patientkarakteristika ved baseline fra MonumentAL-1 og ITT-populationen fra MajesTEC-1**

	Talquetamab MonumenTAL-1, n (%)	Teclistamab MajesTEC-1, n (%)
Patientantal	145	165
Alder, median (SD), år	63,9 (9,6)	64,0 (33,0-84,0)
< 65	63 (43,4)	86 (52,1)
≥ 65	82 (56,6)	79 (47,9)
Mænd	78 (57,2)	96 (58,2)
Tid fra diagnose, år		
< 6	67 (42,2)	81 (49,1)
>6	78 (53,8)	84 (50,9)
Ekstramedulær plasmacytom*		
Ja	37 (25,5)	28 (18,0)
Nej	108 (74,5)	137 (83,0)
ISS stadie		
I	65 (44,8)	87 (52,7)
II	45 (31,0)	58 (35,2)
III	36 (24,1)	20 (12,1)
Baseline ECOG score		
0	56 (38,6)	55 (33,3)
1-2	89 (61,4)	110 (66,7)
Cytogenetisk profil		
Standard	91 (62,8)	110 (66,7)
Højrisiko	37 (25,5)	38 (23,0)
Ukendt	17 (11,7)	17 (10,3)
Myelomtype		
IgG	77 (53,1)	91 (55,2)
Non-IgG	68 (46,9)	74 (44,8)
Antal tidligere behandlingslinjer		
≤4	69 (47,6)	78 (47,3)
>4	76 (52,4)	87 (52,7)



	Talquetamab MonumenTAL-1, n (%)	Teclistamab MajesTEC-1, n (%)
Tidligere HDT		
Yes	114 (78,6)	135 (81,8)
No	31 (21,4)	30 (18,2)
Eksposering til tre lægemiddelklasser (Triple class exposed (TCE))		
Refraktær status:		
To lægemidler	45 (31,0)	37 (22,4)
Tre lægemidler	24 (16,6)	20 (12,1)
Fire lægemidler	41 (28,3)	58 (35,2)
Fem lægemidler	35 (24,1)	50 (30,3)
Behandlingsvarighed af tidligere behandlingslinjer, måneder		
<10	37 (25,5)	41 (24,8)
10-14	44 (24,9)	51 (30,9)
≥ 15	106 (59,9)	73 (44,2)
Tid til progression på sidste behandling, måneder		
< 3	41 (28,3)	50 (30,3)
≥ 3	104 (71,7)	115 (69,7)
Hæmoglobin (g/dL)		
< 12	113 (77,9)	124 (75,2)
≥ 12	32 (22,1)	41 (24,8)
LDH (enheder/L)		
< 280	111 (76,6)	123 (74,5)
≥ 280	34 (23,4)	42 (25,5)
Creatinine clearance		
<60	45 (31,0)	44 (26,7)
60 to <90	68 (46,9)	73 (44,2)
≥ 90	32 (22,1)	48 (29,1)

Ekstramedullære plasmacytomer referer for begge studier til blødt væv, som ikke er i kontakt med knoglen, og inkluderer derfor ikke plasmacytomer med knoglebaserede komponenter. Ansøger henviser til definitionerne som beskrevet af Caers et al. [19].





### Medicinerådets vurdering af population

Inklusionskriterierne i MonumentAL-1 og MajesTEC-1 er sammenlignelige, hvad angår størstedelen af de listede patientkarakteristika. Det bemærkes dog, at der er dobbelt så mange patienter med ISS-stadie III i MonumentAL-1 (24,1 %) sammenlignet med MajesTEC-1 (12,1 %), hvilket vurderes at være forbundet med en dårligere prognose. Til gengæld er andelen af patienter, som er refraktære til 4 og 5 lægemidler hver især 6-7 %-point højere i MajesTEC-1 sammenlignet med MonumentAL-1, hvilket ligeledes er forbundet med en dårlig prognose [3,4]. Ekstramedullær plasmacytom har også betydning for prognosen [20]. Og patientandelen med ekstramedullær plasmacytom var 7,5 %-point højere i MonumentAL-1 vs. MajesTEC-1. Erfaringsmæssigt kan definitionen for ekstracellulær sygdom godt variere mellem studier, hvor nogle anvender en bredere definition og inkluderer para-medullære plasmacytomer med en blødvævs-komponent (som det er set i MagnetisMM-3 [21,22]). Det er der dog ikke indikationer for i indværende vurdering af MonumentAL-1 og MajesTEC-1, hvor ansøger for begge studier henviser til definitionen som beskrevet af Caers et al [19].

Den danske patientpopulation forventes generelt at være lidt ældre, har mere komorbiditet og med en dårligere almentilstand i 4. linje end i studiepopulationen.

### 2.3.2 Intervention

Ansøger forventer talquetamab vil blive administreret som skitseret i afsnit 1.3 en gang hver anden uge subkutant ved 0,8 mg/kg legemsvægt med forudgående dosisoptrapning, som det fremgår af Tabel 1-1 (svarende til MonumentAL-1 kohorte C). Talquetamab er derudover godkendt af EMA 0,4 mg/kg én gang ugentligt (svarende til MonumentAL-1 kohorte A, se studieoversigt 9.2).

### Medicinerådets vurdering af intervention

Medicinerådet har ingen bemærkninger til ansøgers antagelser vedr. interventionens behandlingsforløb i forhold til dosiseskalering og administrationsfrekvens.

### 2.3.3 Komparator

Teclistamab administreres én gang ugentligt subkutant ved 1,5 mg/kg legemsvægt. Behandlingsforløbet opstartes med dosiseskalering i tre trin bestående af én dosis på 0,06 mg/kg, 0,3 mg/kg og 1,5 mg/kg på hhv. dag 1, 3 og 5. For patienter med komplet respons eller bedre i mindst 6 måneder kan dosisfrekvensen reduceres til hver 14. dag (fortsat 1,5 mg/kg s.c. injektion) (se Tabel 1-2)

### Medicinerådets vurdering af komparator

Ansøgers beskrivelse af komparator svarer til Medicinerådets forventning til behandlingsforløb både i forhold til dosiseskalering og administrationsfrekvens.

### 2.3.4 Effektmål

Ansøger har indsendt data for responsrate (ORR, *overall response rate*), meget godt partielt respons (VGPR, *very good partial response*), responsvarighed (DOR, *duration of response*), minimal residual sygdoms (MRD, *minimal residual disease*) negativitetsrate, tid til respons (TTR, *time to response*), PFS, OS, HRQoL og sikkerhed.



### Medicinerådets vurdering af effektmål

Medicinerådet anser OS, PFS og HRQoL for dækkende for evalueringen af talquetamabs effekt i kombination med sikkerhedsdata. Data vedrørende ORR, VGPR, DOR, MRD negativitetsrate og TTR indgår derfor ikke i vurderingen

## 2.4 Sammenligning af effekt

### 2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

#### Ansøgers valg af analysemetode

Evidensgrundlaget for både talquetamab og teclistamab består af ukontrollerede studier med kun én behandlingsarm, og det er derfor nødvendigt med en uforankret indirekte sammenligning af MonumentAL-1 vs. MajesTEC-1. Effektmålene helbredsrelateret livskvalitet og sikkerhed er alene vurderet ved naiv sammenstilling.

Udover en naiv sammenligning har ansøger udført justerede analyser ved hjælp af *inverse probability weighting* (IPTW) for PFS og OS. Formålet med IPTW-metoden er at skabe balance mellem MonumentAL-1 og MajesTEC-1 således, at den estimerede effekt ikke er biased af forskelle i effektmodifikatorer eller prognostiske faktorer. I hovedanalysen indgår patienter fra MajesTEC-1 med vægten 1 (dvs. uvægtet), mens patienter fra MonumentAL-1 vægtes således, at den vægtede population ligner MajesTEC-1. Ansøger har anvendt (*average treatment effect among treated* (ATT) vægtning). I alt har ansøger inkluderet følgende 15 kovariater i hovedanalysen rangeret på samme vis som for Medicinerådets vurdering af teclistamab [14], som det fremgår af Tabel 2-4. De inkluderede kovariater bruges til at estimere vægtene til vægtningen. Yderligere detaljer vedrørende populationen før og efter vægtning fremgår af bilag 8.2.

I tillæg hertil er der udført to følsomhedsanalyser, hvoraf den ene er udført så patienterne fra MonumentAL-1 indgår med vægten 1, og populationen fra MajesTEC-1 justeres med ATC-vægtning (*average treatment effect among controls*). Ansøger har i den anden følsomhedsanalyse yderligere inkluderet kovariaterne race og cytogenetisk status til de prognostiske faktorer, samt en bemærkning om, at data ikke var tilgængeligt for alle patienter i populationen.

**Tabel 2-4. Prognostiske faktorer samt rangering inkluderet i IPTW-justeret hovedanalyse**

Prognostisk faktor	Rangering	Kategori
Refraktær status	1	≤ To lægemidler
		Tre lægemidler
		Fire lægemidler
		Fem lægemidler
ISS sygdomsstadie	2	I
		II
		III



Prognostisk faktor	Rangering	Kategori
Tid til progression (forrige behandlingslinje)	3	< 3 måneder ≥ 3 måneder
Ekstramedullær sygdom	4	Ja Nej
Antal tidligere behandlingslinjer	5	≤ 4 4+
År siden diagnose	6	< 6 6 +
Gennemsnitlig varighed i måneder af tidligere behandlingslinjer	7	< 10 10-14 ≥ 15
Alder	8	< 65 år 65 + år
Hæmoglobin (g/dL)	9	<12 12 +
LDH (enheder/L)	10	<280 280 +
Creatinin clearance (mL/min)	11	< 60 60 - < 90 ≥ 90 +
ECOG PS	12	0 1
Køn	13	Mand Kvinde
Myelomatose Type	14	IgG Non-IgG
Tidligere HDT	15	Ja Nej

#### Medicinrådets vurdering af analysemetode

Medicinrådet vurderer overordnet, at analysen er forbundet med høj risiko for bias, idet sammenligningen er en uforankret indirekte sammenligning. Medicinrådet vurderer, at de 15 udvalgte kovariater, der er medtaget i den IPTW-justerede hovedanalyse er relevante og klinisk meningsfulde uden væsentlige mangler. Det bemærkes, at det kunne være relevant også at matche på cytogenetisk status. Justeringen for race og cytogenetisk profil i følsomhedsanalysen lader til at have begrænset betydning for effektestimaterne, og følsomhedsanalysen er derfor ikke medtaget i den videre



vurdering. Justeringen for de udvalgte faktorer garanterer ikke, at de to populationer er tilstrækkelige ens mellem MonumentAL-1 og MajeTEC-1. Fx indeles alder i kategorierne "over 65" og "under 65 år". Det kan således ikke på det foreliggende datagrundlag vurderes, om selve aldersfordelingen er forskellig mellem de to patientpopulationer. Endelig bemærkes det, at hvis der er andre væsentlige forskelle, som ikke er udtrykt ved de 15 kovariater, så kan dette ligeledes medføre bias i sammenligningen. Patientkarakteristika for populationerne fra MonumentAL-1 og MajesTEC-1 er meget sammenlignelige, og justeringen lader kun til at være mindre betydende for resultaterne i analysen. I hovedanalysen betyder justeringen for den vægtede population i MonumentAL-1 bliver 1) lidt mere refraktær overfor både 4 og 5 lægemidler; 2) Højere andel med sygdomsstadie (ISS score) I-II og 3) med en lidt mindre andel patienter, som har ekstramedullært-plasmacytom.

Det ukontrollerede enkeltarmede design af både MonumentAL-1 og MajesTEC-1 og det forhold, at studierne har kørt forskudt i tid (hvilket har haft betydning i forhold til corona epidemien) er en usikkerhed, som der ikke kan justeres for ved IPTW-justeringen.

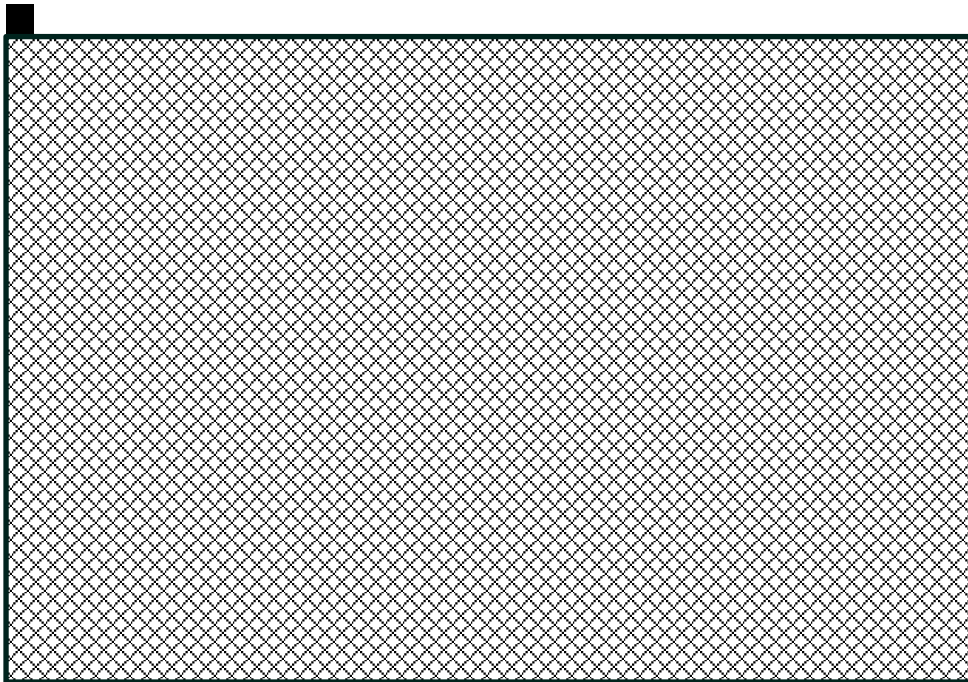
#### 2.4.2 Samlet overlevelse (OS)

Ved seneste data-cut for MonumentAL-1 den 17. januar 2023 er der registreret 33 (22,76 %) hændelser. Den mediane OS er således endnu ikke nået (NE (95 % CI: 20,1; NE). Seksmåneders overlevelseshæftigheden er opgjort til 85,2 % (95 % CI: 78,2; 90,1) og 12-måneders overlevelseshæftigheden til 77,4 % (95 % CI: 69,1; 83,7 %).

Ved seneste data-cut 4. januar 2023 i MajesTEC-1 er den mediane OS blevet opgjort til 21,9 måneder (95 % CI: 16,0; NE) baseret på 84 (50,9 %) OS-hændelser. Seksmåneders overlevelseshæftigheden er opgjort til 77,8 % (95 % CI: 70,6; 83,1) og 12-måneders overlevelseshæftigheden til 64,0 % (95 % CI: 56,0; 80,7) og en 24-måneders overlevelseshæftigheden på 48,7 % (95 % CI: 40,5; 56,3).

I ansøgers justerede IPTW-ATC-analyse er HR for OS opgjort til: [redacted] (95 % CI: [redacted]), mens den ikke-justerede analyse resulterede i en HR for OS: [redacted] (95 % CI: [redacted]). Kaplan-Meier-data er afbilledet i Figur 2.

Af Tabel 2-5 fremgår Kaplan-Meier-estimer for den mediane OS opgjort i måneder samt 6, 12 og 24-måneders overlevelseshæftigheder for hhv. før og efter IPTW-justering.



Tabel 2-5. Kaplan-Meier-estimer for OS med og uden IPTW-justering samt Hazard ratioer

Studie/Analyse	Median OS, måneder (95 % CI)	6-måneders OS Rate, % (95 % CI)	12-måneder OS Rate, % (95 % CI)	24-måneders OS rate, % (95 % CI)	Relativ forskel, Hazard ratio (95 % CI)
Teclistamab	21,91 (16,0- NE)	77,8 (70,6-83,4)	64,0 (56,0-80,7)	48,7 (40,5-56,3)	-
Talquetamab (Ikke justeret)	NE (25,63; NE)	85,2 (78,2-90,1)	77,4 (69,1-83,7)	-	■
Talquetamab (justeret ved IPTW ATC)					■
<b>Følsomhedsanalyser</b>					
1. Multivariabel logistisk regression					■
2. Alternativ IPTW ATT-analyse hvor teclistamab-armen justeres					■



### Medicinrådets vurdering af OS

Ansøgers justerede analyse indikerer, at patienter, der behandles med talquetamab, lever længere end patienter, der behandles med teclistamab (HR: [REDACTED] (95 % CI [REDACTED])).

Medicinrådet bemærker, at der i sammenligningen ikke er taget højde for, at covid-19 pandemien kan have haft indflydelse på MajesTEC-1, da dette studie blev gennemført tidligere end MonumentAL-1-studiet. I MajesTEC-1 blev der registreret 18 (10,9 %) dødsfald som følge af covid-19, mens der kun er registreret et enkelt dødsfald (0,7 %) forårsaget af covid-19 i MonumentAL-1 kohorte C (se afsnit 2.5 vedr. sikkerhed). Der er risiko for, at OS for teclistamab kan være undervurderet sammenlignet med talquetamab som følge heraf. Dette tilføjer usikkerhed til effektestimaterne.

Der er derudover generel usikkerhed omkring forskellen i OS mellem de to behandlinger pga. analysedesignet med en uforankret indirekte sammenligning af to ukontrollerede kliniske studier. Dertil begrænses analysen af den korte opfølgningstid og med få events for behandling med talquetamab (20 %), som betyder, at OS-medianen endnu er ikke nået. Dette vanskeliggør egentlige konklusioner for, hvorvidt der er en overlevelsesgevinst, og hvor stor den i så fald vil være.

#### 2.4.2.1 Ekstrapolering af OS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

For at estimere de samlede forventede sundhedsgevinster og omkostninger forbundet med at anvende talquetamab er det nødvendigt at ekstrapolere det observerede OS-data, da opfølgningen i MonumentAL-1 og MajesTEC-1 er kortere end den anvendte tidshorisont.

Ansøger vurderer, at alle undersøgte parametriske modeller har et godt statistisk og visuelt fit til Kaplan-Meier-data fra MonumentAL-1 studiet ved modellering af OS i talquetamab-armen. Dog vurderer ansøger på baggrund af en hazardkurve med konstant hazard (eksponentielle fordeling), at denne ikke er passende, da den udglattede estimerede hazard fra MonumentAL-1 studiet viser en aftagende hazard over tid.

Ansøger argumenterer videre for, at fire af de undersøgte fordelinger er urealistiske, da disse estimerer en højere overlevelse for patienterne, end hvad Medicinrådet antog i vurdering af ciltacabtagene autoleucel til samme indikation. Hermed er der kun Weibull eller gammafordelingerne tilbage. Ansøger vælger at benytte en Weibull-fordeling til ekstrapolering af OS-kurven for talquetamab fremfor en gammafordeling, fordi overlevelsen ekstrapoleret med denne kurve er højere end teclistamab i længere tid end hvis overlevelsen ekstrapoleres med gammafordelingen. Begge OS-kurveforløb for talquetamab krydser den tilsvarende kurve for teclistamab, så OS-kurven for talquetamab falder under OS-kurven for teclistamab på langt sigt (se figur 6).

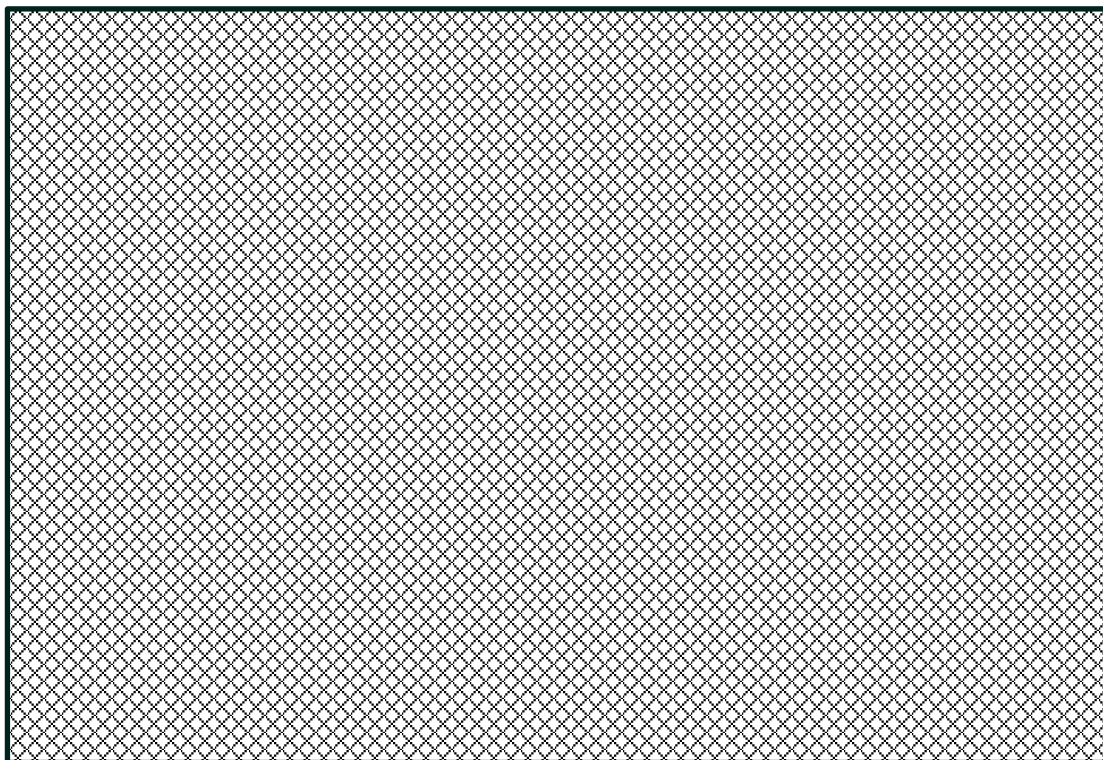
Ansøger vurderer, at der ikke er proportionelle hazards for OS mellem de to behandlingsarme. Derfor ekstrapoleres ansøger OS for teclistamab på baggrund af det mest optimistiske scenarie i Medicinrådets vurdering af teclistamab, hvor en lognormal distribution blev valgt til at ekstrapolere data fra MajesTEC-1 studiet (data cut-off januar



2023). I det pessimistiske scenarie ekstrapolerede Medicinrådet OS med en Weibull fordeling. Medicinrådet vurderede begge scenarier var lige klinisk plausible.

Ansøger korrigerer for krydsende OS-kurver mellem de to arme, da de ikke mener, at det er klinisk plausibelt, at OS for teclistamab vil være højere end talquetamab på langt sigt.

Sidst korrigerer ansøger OS for baggrundsødelighed. Se Figur 3 for ekstrapolerede OS-data benyttet i den sundhedsøkonomiske model.



#### **Medicinrådets vurdering af ekstrapolerede data for OS**

Medicinrådet ændrer i en scenarieanalyse ansøgers tilgang til ekstrapolering af OS på grund af usikre ekstrapoleringer, særligt overlevelseskurverne for talquetamab grundet umodne data fra MonumentAL-1-studiet. Samtidig er sammenligningen af OS for de to behandlingsarme baseret på vægtede data, hvilket medfører yderligere usikkerhed om den egentlige effekt i dansk klinisk praksis.

Medicinrådet vurderer, at det er usikkert, om der er en overlevelsesgevinst forbundet med talquetamab behandling, da forskellen i overlevelse kan skyldes, at MajesTEC-1 studiet blev gennemført under covid-pandemien. For at undersøge betydningen af usikkerhed forbundet med ekstrapolering af overlevelsesgevinsten i talquetamab-armen udfører Medicinrådet scenarieanalyser. I det ene scenarie antages en forskel i overlevelse mellem de to behandlinger, mens der i det andet scenarie antages, at behandlingerne kan være ligeværdige.



I Medicinrådets scenarie 2, hvor OS sættes lig hinanden i de to behandlingsarme, benyttes ekstrapoleringen af OS med brug af en lognormal distribution og data fra MajesTEC-1 til at modellere OS i begge behandlingsarme.

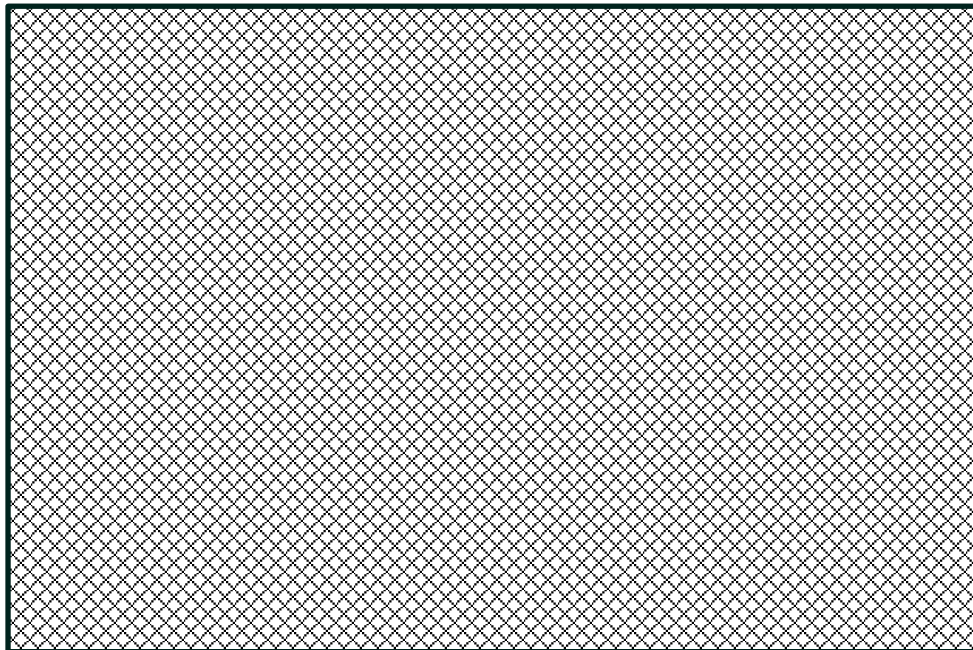
### 2.4.3 Progressionsfri overlevelse (PFS)

Ved seneste data-cut for MonumentAL-1 den 17. januar 2023 er den mediane PFS opgjort til 14,2 måneder (95 % CI: 9,6; NE). Seksmåneders PFS-raten er opgjort til 63,5 % (95 % CI: 54,9; 70,9) og 12-måneders overlevelseshraten til 54,4 % (95 % CI: 45,3; 62,6 %)

Ved seneste data-cut for MajesTEC-1 den 4. januar 2023 med en opfølgningstid på 22 måneder er den mediane PFS opgjort til 11,3 måneder (96 % CI: 8,8; 16,4) baseret på 102 (61,8 %) PFS-hændelser. Seksmåneders PFS-raten er opgjort til 64,4 % (95 % CI: 56,4; 71,3) og 12-måneders overlevelseshraten til 33,7 % (95 % CI: 25,9; 41,6 %).

I ansøgers justerede IPTW-ATC-analyse var HR for PFS: [REDACTED] (95% CI: [REDACTED]), mens den ikke-justerede analyse resulterede i en HR for PFS: [REDACTED] (95% CI: [REDACTED]). Kaplan-Meier-data for PFS fremgår af Figur 4.

Nedenfor af Tabel 2-6 fremgår Kaplan-Meier-estimer for den mediane PFS opgjort i måneder samt 6, 12 og 24-måneders PFS-rater for hhv. før og efter IPTW-justering for både hoved- og følsomhedsanalyser.



[REDACTED]





Tabel 2-6. Kaplan-Meier-estimer med og uden IPTW justering samt hazard ratioer for PFS

Studie/Analyse	Median PFS, måneder (95 % CI)	6-måneders PFS-rate, % (95 % CI)	12-måneders PFS-rate, % (95 % CI)	24-måneders PFS-rate, % (95 % CI)	Relativ forskel, Hazard ratio (95 % CI)
Teclistamab	11,3 (8,8;16,4)	64,4 (56,4; 71,35)	48,6 (40,5; 56,2)	33,7 (25,9; 41,6)	-
Talquetamab (Ikke justeret)	14,2 (9,6; NE)	63,5 (54,9; 70,9)	54,4 (45,3; 62,6)	-	■
Talquetamab (justeret ved IPTW-ATC)					■
<b>Følsomhedsanalyser</b>					
3. Multivariabel logistisk regression					■
4. Alternativ IPTW-ATT-analyse, hvor teclistamab-armen justeres					■

#### Medicinerådets vurdering af PFS

Ansøgers analyse (den naive såvel som den justerede) indikerer, at patienter, der behandles med talquetamab og teclistamab kan forvente en sammenlignelig PFS. De samme usikkerheder, som blev nævnt for OS i afsnit 2.4.2, gælder også for PFS.

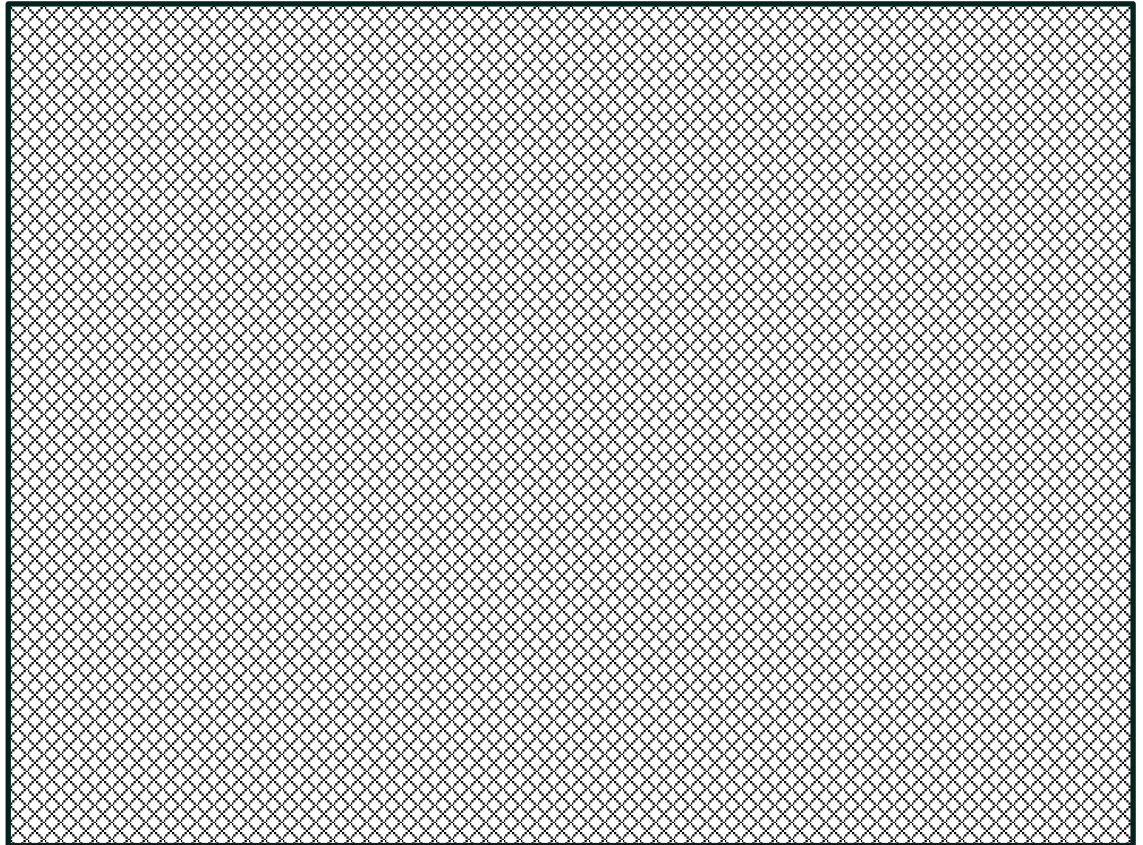
#### 2.4.3.1 Ekstrapolering af PFS til brug for den sundhedsøkonomiske analyse

Ansøger vurderer, at der ikke er proportionelle hazards for PFS imellem de to behandlingsarme, og ekstrapolerer PFS for teclistamab på baggrund af Medicinerådets valg af distribution i Medicinerådets vurdering af teclistamab, hvormed en lognormal distribution og data fra MajesTEC-1 benyttes.

Ansøger argumenterer for, at alle kurver har et godt visuelt fit til Kaplan-Meier-data fra MonumentAL-1 studiet, men kun generaliseret gamma og lognormal-distributionerne har et godt statistisk fit. Ansøger antager, at Weibull, eksponentiel og gamma-distributionerne ikke kan bruges til ekstrapolering af PFS for talquetamab, da alle disse resulterer i en PFS-kurve, som ligger under den tilsvarende kurve for teclistamab. Herudover antager ansøger, at generaliseret gamma og Gompertz distributioner ikke kunne bruges, da disse resulterede i højere PFS-kurver, end den kurve Medicinerådet benyttede til at modellere PFS for ciltacabtagene autoleucel i vurderingen af dette, jævnfør argumentationen i afsnit 3.2.1.1. Dermed vurderer ansøger, at kun lognormal og loglogistiske distributioner er relevante, og ansøger vælger at benytte lognormal



distribution, da denne havde bedst statistisk fit, og for at benytte samme distribution som benyttes til ekstrapolering af komparator-armen.



#### Medicinerådets vurdering af ekstrapolerede data for PFS

Medicinerådet accepterer ansøgers tilgang.

Eftersom der ikke er påvist en statistisk signifikant forskel i PFS mellem de to arme, udfører Medicinerådet en følsomhedsanalyse for scenarie 1, hvor PFS er ens for de to behandlinger og ekstrapoleres på baggrund af individdata for teclistamab fra MajesTEC-1 studiet, som har længst opfølgingsdata.

Resultaterne af Medicinerådets deterministiske følsomhedsanalyser ses i Tabel 3-12 og Tabel 3-13

**Tabel 2-7. Modelleret gennemsnitlig varighed af modelstadiernes behandling, PFS og OS i Scenarie 1, ikke diskonterede tal**

Behandling	Behandlingsvarighed	PFS	OS
Talquetamab	■	■	■
Teclistamab	■	■	■



Note: Progressionsfri overlevelse (PFS), samlet overlevelse (OS).

## 2.5 Helbredsrelateret livskvalitet

### 2.5.1.1 EQ-5D-5L

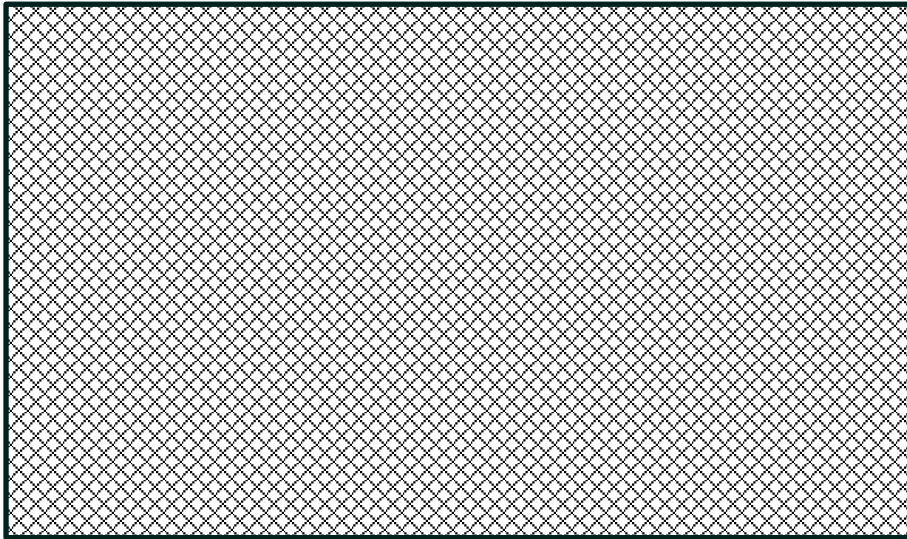
EQ-5D-5L er et mål for helbredsrelateret livskvalitet udviklet til evaluering af patientens selvrapporterede helbredstilstand. EQ-5D-5L evaluerer patienternes selvrapporterede tilstand vedr. bevægelighed, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter samt smerte/ubehag og angst/depression. I ansøgningens gennemgang af klinisk effekt og sikkerhed præsenteres upublicerede målinger fra EQ-5D-5L og den tilhørende EQ-5D VAS en visuel analog skala, der giver et aggregeret estimat på en skala fra 0 til 100 (svarende til det værst og det bedst tænkelige helbred). For MonumenTAL-1 blev EQ-5D-5L-besvarelserne blev indsamlet ved:

- Baseline
- dag 1 ved hver ulige behandlingsserie (fx dag 1 i serie 3, 5, 7 etc.)
- hver 16. uge (+/- 2 uger) efter progredieret sygdom eller endt behandling (alt efter hvad der kom først).

For MajesTEC-1 blev EQ-5D-5L indsamlet ved:

- Baseline
- dag 1 ved hver lige behandlingsserie (fx dag 1 i serie 2, 4, 6 etc.)
- hver 16. uge (+/- 2 uger) efter progredieret sygdom eller endt behandling (alt efter hvad der kom først).

De indsamlede besvarelser opgøres som nytteværdier justeret efter danske præferencevægte. I bilag 8.2 ses en opgørelse over, hvor mange besvarelser der er indkommet ved hvert indsamlingstidspunkt. Ansøger angiver, at forskellene i indsamlingstidspunkterne vanskeliggør sammenligningen mellem det to studier. Der er dog lavet en naiv sammenligning for den helbredsrelateret livskvalitet målt over tid, som vist i Figur 6. Sammenligningen er baseret på forskellen mellem justerede *least squares mean* (et statistisk mål, der bruges til at estimere gennemsnitsværdier i en lineær model, der ofte anvendes som standard i opgørelser for HRQoL hvor data er fra forskellige grupper). En opsummering af sammenligningen fremgår af bilag 8.4. Der ses ingen statistisk signifikant forskel mellem gennemsnitsbesvarelserne i MonumenTAL-1 og MajesTEC-1.



#### Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet (EQ-5D-5L)

Sammenligningen af helbredsrelateret livskvalitet er baseret på et spinkelt datagrundlag. Der er dog ikke indikationer for, at der skulle være forskel på den helbredsrelateret livskvalitet i studierne MonumentAL-1 og MajesTEC-1, hverken ved baseline eller under behandling.

## 2.6 Sammenligning af sikkerhed

Ansøger har leveret sikkerhedsdata baseret på MonumentAL-1 kohorte C for talquetamab og MajesTEC-1 for teclistamab, som er suppleret med data fra de respektive EPAR [13,15]. Uønskede hændelser gradueres mellem grad 1-5, hvoraf grad 1 er den mildeste grad, mens grad 5 er fatalt. Det fremgår af Tabel 2-8, at samtlige patienter har oplevet uønskede hændelser ved behandling med enten talquetamab eller teclistamab. Heraf fik 48,3 % af patienterne behandlet med talquetamab mindst én alvorlig hændelse, mens det er gældende for 68,5 % af patienterne behandlet med teclistamab. Andelen af patienter med grad  $\geq 3$  hændelser er på 77,9 % for talquetamab og 94,5 % for teclistamab.

**Tabel 2-8. oversigt over forekomsten af uønskede hændelser og andel af patienter der ophørte behandling uanset årsag eller forsat af uønskede hændelser**

	Talquetamab 0,8 mg/kg		Teclistamab		Forskel
	N=145		N=165		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	% [95% CI]
Antal uønskede hændelser	3.733		4.855		



	Talquetamab 0,8 mg/kg		Teclistamab		Forskel
	N=145		N=165		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	% [95% CI]
Antal og andel af patienter med mindst ≥ 1 uønskede hændelser	145	100 %	165	100 %	■
Alvorlige uønskede hændelser	124		362		■
Antal og andel med ≥ 1 alvorlige uønskede hændelser*	70	48,3 %	113	68,5 %	■
Antal CTCAE grad 3/4 hændelser	616		1338		■
Antal og andel af patienter med mindst én CTAE grad 3/4 hændelser	113	77,9 %	156	94,5 %	■
Antal og andel af patienter, der fik dosisreduktion	13	9,0 %	1	0,6 %	■
Antal og andel af patienter, der ophørte behandling (uanset årsag)	85	58,6 %	90	54,5 %	■
Antal og andel af patienter, der ophørte behandling på grund af uønskede hændelser	12	8,3 %	8	4,8 %	■

\*En alvorlig uønsket hændelse er defineret ved en hændelse, der resulterer i død, er livstruende, kræver indlæggelse eller forlængelse af indlæggelse, er vedvarende eller stærkt ivaliderende.

En opgørelse for forekomsten af uønskede hændelser og specifikation af hændelsestype af grad 3-4 (samt grad 1-2 for CRS og neurotoksicitet) fremgår af Tabel 2-9, og som desuden indgår i den sundhedsøkonomiske analyse. Ansøger har i tillæg hertil indsendt en opgørelse af alvorlige uønskede hændelser, som fremgår af bilag 8.4. Af tabellen fremgår det at 48,3 % patienter behandlet med talquetamab vs. 68,5 % behandlet med teclistamab oplevede en eller flere alvorlige hændelser. Forskellen i andelen skyldtes primært patientandele, som oplevede alvorlige uønskede hændelser i form af infektioner, som var 15,9 % ved behandling med talquetamab og 47,3 % for teclistamab.

De hyppigst rapporterede grad 3 eller 4 behandlingsrelaterede uønskede hændelser relateret til både talquetamab og teclistamab og var af hæmatologisk karakter og generelt var der lidt færre hændelser registeret ved behandling med talquetamab vs. teclistamab herunder anæmi (27,6 % vs. 37,6) og neutropeni (22,1 % vs. 65,5 %) og lymfopeni (26,9 % vs. 34,5 %).

Hypogammaglobulinæmi (IgG værdi < 500 mg/dL) blev registreret hos 60,7 % af patienterne behandlet med talquetamab, heraf var de 3,4 %-point registret som behandlingskrævende uønsket hændelser. I alt blev 9,7 % af patienterne behandlet med immunglobuliner enten før eller efter talquetamab. For patienter i behandling med



teclistamab havde 73,9 % mindst en måling med hypogammaglobulinæmi, og heraf blev 15,8 %-point registeret som en behandlingskrævende uønsket hændelse. I alt fik 39,1 % immunglobuliner enten før eller efter behandling med teclistamab.

Blandt de registrerede *Cytokine release syndrome* (CRS) hændelser var de fleste af grad 1 (56 % for talquetamab vs. 50,3 % for teclistamab), mens færre fik grad 2 (19,4 % for talquetamab vs. 21,2 % for teclistamab). Andelen med grad 3 CRS-hændelser var begrænset til 0,7 % for talquetamab vs. 0,6 % for teclistamab. Der er endnu ikke registeret grad 4-5 CRS for nogen af de to behandlingerne. CRS-hændelserne har resulteret i, at 35,0 % i MonumentAL-1, og 36,4 % i MajesTEC-1 fik tocilizumab (anti IL-6).

Neurotoksicitet er rapporteret oftere for patienter behandlet med talquetamab end for teclistamab. Grad 1-2 hændelser er registret hos 29,7 % behandlet med talquetamab og 15,8 % patienter behandlet med teclistamab. For talquetamab var ICANS den mest almindelige hændelsestype (10,7 %-point) efterfulgt af hovedpine (9,1 %-point), mens hovedpine var den mest almindelige neurologiske hændelse ved behandling med teclistamab.

*Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome* (ICANS) blev for talquetamab registeret for patienter i fase II delen, hvor det er rapporteret hos i alt 12 (11 %) patienter. Sværhedsgraden var følgende: 3,7 % havde grad 1, 3,7 % grad 2, 2,8 % grad 3 og 0,9 % grad 4. To patienter (1,4 %) ophørte behandling pga. ICANS. I MajesTEC-1 var andelen af patienter med ICANS 3 % ved behandling med teclistamab, alle var af grad 1-2, og ingen ophørte behandling grundet ICANS.

Fatale uønskede hændelser blev rapporteret for 20,6 % af patienterne i MajesTEC-1 (heraf 10,9 %-point relateret til covid-19). For MonumentAL-1 var det tilfældet for 4,1 % af patienterne (heraf 0,7 %-point relateret til covid-19). I MajesTEC-1 var det primært infektioner, der forårsagede de alvorlige og fatale uønskede hændelser. Heraf blev 18 af de 34 fatale TEAE i MajesTEC-1 tilskrevet covid-19. Derudover var der et enkelt tilfælde af blandt andet: sepsis, pneumoni, leversvigt og hypovolæmisk shock. I MonumentAL-1 blev to af tilfælde tilskrevet sygdomsprogression, én med blodprop, en med covid-19, en med infektion og en med akutte vejrtrækningsproblemer (*acute respiratory failure*)

Covid-19-pandemien kan have været betydelig for MajesTEC-1, som inkluderede patienter i studiet i perioden 3. marts 2020 til 13. august 2021. Heraf blev hovedparten inkluderet før, der var vacciner og behandling mod covid-19 til rådighed. Dog fik i alt 99 patienter (60 %) minimum en covid-19 vaccination i løbet af studiet. Samlet blev covid-19-infektion rapporteret for 48 patienter (29,1 %) heraf 35 (21,2 %) som grad 3-4 hændelser og 18 (10,9 %) som dødsfald [16]. I MonumentAL-1 startede inklusion af patienter til kohorte C (0,8 mg/kg Q2W) fra marts 2021, mens hovedparten (fase 2-delen) blev inkluderet fra oktober 2021, hvilket betyder, at patienterne har haft langt bedre adgang til vacciner og behandling rettet mod covid-19. I MonumentAL-1 blev der registret uønskede hændelser relateret til covid-19 hos 26,2 % patienter, heraf var 4,8 % alvorlige hændelser og et enkelt dødsfald (0,7 %) er skønnet at være relateret til covid-19 [15].

**Tabel 2-9. Uønskede hændelser af grad 3-4**

Uønskede hændelser	Talquetamab	Teclistamab
Anæmi	27,6 %	37,6 %
Forhøjet AST	2,1 %	1,2 %
Træthed/udmattelse (asteni og fatigue)	2,1 %	3,6 %
CRS, Grad 1-2	73,8 %	71,5 %
CRS, Grad 3+	0,7 %	0,6 %
Diarré	0,7 %	3,6 %
Vejrtrækningsbesvær	0,7 %	0,6 %
Febril neutropeni	0,7 %	3,6 %
Forhøjet Gamma-glutamyltransferase	3,4 %	3,0 %
Hyperglykæmi	1,4 %	4,2 %
Hypertension	3,4 %	6,1 %
Hypokaliæmi	5,5 %	4,8 %
Hyponatriæmi	2,1 %	4,8 %
Hypofosfatæmi	7,6 %	6,7 %
Leukopeni	12,4 %	9,1 %
Lymfopeni	26,9 %	34,5 %
Kvalme	0,0 %	0,6 %
Neurotoksicitet, Grad 1-2	29,7 %	15,8 %
Neurotoksicitet, Grade 3+	4,8 %	0,6 %
Neutropeni	22,1 %	65,5 %
Lungebetændelse	2,1 %	13,3 %
Feber	1,4 %	0,6 %
Sepsis	0,7 %	2,4 %
Trombocytopeni	18,6 %	22,4 %



Behandling med talquetamab er associeret med en særlig type uønskede hændelser årsagen er formentligt multifaktoriel men kan være relateret til GPRC5D ekspressionen i keratinproducerende celler som hud og negle [23,24]. Af Tabel 2-10, fremgår en opgørelse for uønskede hændelser som alene er karakteristiske for talquetamab, og som hovedsageligt er af grad 1-2.

**Tabel 2-10. Udvalgte uønskede hændelser i MonumentAL-1, som er karakteristiske for behandling med talquetamab**

Hændelsestype	Alle grader	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Behandlingsophør
Hududslæt, %	28,7	16,6	7,6	5,5 %	-
Ikke udslætsrelaterede hudreaktioner*, %	73,1	44,8	27,8	0,7 %	1,4
Negleproblemer, %	53,8	46,9	6,9	-	-
Smagsforstyrrelser, %	71,0	41,4	29,7	-	1,4
Mundtørhed, %	30,8	26,9	13,1	-	-
Nedsat appetit, %	26,2	17,2	7,6	1,4	-
Vægttab, %	41,4	15,2	20,7	5,5	0,7

For en andel af patienterne er disse uønskede hændelser reversible, fx var 25,5 %-point hændelser med negleproblemer ophørt ved seneste data cut-off. De kan dog også være generende i en grad, der førte til behandlings ophør som det var tilfældet for samlet i 3,5 % i MonumentAL-1. Disse hændelsestyper er ikke beskrevet for patienter behandlet med teclistamab udover hudreaktioner som forbigående rødme eller udslæt ved injektionsområdet hos 36,4 % af populationen i MajesTEC-1 [13].

#### **Medicinerådets vurdering af sikkerhed**

Baseret på det begrænsede datagrundlag med en naiv sammenligning for to studier, der forløb forskudt i forhold til covid-19-pandemien er det vanskeligt at drage endelige konklusioner.

Det fremgår af opgørelserne, at samtlige patienter kan forvente at opleve en eller flere uønskede hændelser af grad  $\geq 3$ , hvoraf uønskede hændelser af hæmatologisk karakter er de mest hyppige for både behandling med talquetamab og teclistamab, dog med lavere frekvens for patienter i talquetamab-armen. Omkring halvdelen eller flere af patienterne forventes at få mindst én alvorlig uønsket hændelse (48,3 % i MonumentAL-1 vs. 68,5 % i MajesTEC-1), uanset hvilken af de to behandlinger der vælges. Derudover viser data, at bivirkningsprofilerne for talquetamab og teclistamab er ret forskellige.





Risikoen for neurotoksicitet ser ud til at være højere ved behandling med talquetamab sammenlignet med teclistamab. Andelen af patienter med ICANS var ligeledes højere ved behandling med talquetamab sammenlignet med teclistamab.

Omvendt lader teclistamab til at være associeret med højere risiko for alvorlige infektioner end talquetamab (68,5 % vs. 48,3 %). Hvilket er yderligere afspejlet behandlingskrævende hypogammaglobulinæmi hos en højere andel behandlet med teclistamab (15,8 % vs. 3,4 %). Ligesom en højere andel patienter behandlet med teclistamab fik immunglobuliner sammenlignet med talquetamab (39,1 % vs. 9,7 %). Flere patienter behandlet med teclistamab oplevede fatale uønskede hændelser relateret til covid-19 end patienter behandlet med talquetamab (10,9 % vs. 0,7 %). Dog var covid-19 vacciner og behandling endnu ikke tilgængelige ved initieringen af MajesTEC-1, mens patienter i MonumentAL-1 blev inkluderet, efter der var vaccination og behandling mod covid-19 tilgængelig, hvilket gør det svært at sammenligne infektionsrisikoen direkte.

Som det fremgår af Tabel 2-10, er der registreret en række uønskede hændelser for en større andel af patienterne behandlet med talquetamab. Denne type hændelser er reversible for en andel af patienterne, men de kan ligeledes være til stor gene og i nogle tilfælde føre til behandlingsophør (hvilket er registreret 3,5 % patienter i MonumentAL-1).

Baseret på nuværende data er det ikke muligt at konkludere, hvilken af de to sikkerhedsprofiler, der i udgangspunktet er at foretrække. Hvad der er det optimale behandlingsvalg, vurderes at være afhængigt af patientpræferencer og hensyn til komorbiditet.

## 2.7 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Der er generelt stor usikkerhed forbundet med en sammenligning af klinisk effekt og sikkerhed mellem to ukontrollerede kliniske fase 1b/2-studier som MonumentAL-1 og MajesTEC-1. Begge studier er på et relativt præmaturot stadie med relativt få patienter (n=145 for MonumentAL-1 og n=165 for MajesTEC-1). Dertil kommer, at både intervention og komparator består af bispecifikke antistoffer, som er en ny type behandling indenfor myelomatose. Derfor er den kliniske erfaring med sikkerhed og effekt på længere sigt stærkt begrænset. Dette skal dog ses i forhold til patienternes generelle dårlige prognose i 4.+ behandlingslinje.

De to studiepopulationer er meget sammenlignelige på de målte kovariater, hvilket bekræftes ved, at den udførte IPTW-justering ikke ændrer meget ved analysens resultat. Manglen på randomisering, den korte opfølgningstid for særligt MonumentAL-1, og det, at studierne forløber forskudt, betyder dog, at der forsat er risiko for bias i sammenligningen, herunder covid-19's indflydelse på sikkerhedsdata, OS og PFS.



## 3. Sundhedsøkonomisk analyse

Ansøger har indsendt en cost-utility-analyse, der estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med talquetamab sammenlignet med teclistamab til patienter med RRMM, som har fået mindst tre tidligere terapier, herunder et immunmodulerende middel, en proteasomhæmmer og et anti-CD38-antistof, og som har udvist sygdomsprogression under den sidste terapi.

Analysen er baseret på ITT-data fra MonumentAL-1 for talquetamab, og ITT-data fra MajesTEC-1 for teclistamab. Der anvendes ekstrapoleret PFS- og OS-data, som beskrevet i afsnit 2.4.2 og 2.4.3. Helbredsrelateret livskvalitet er baseret på EQ-5D-5L data fra ITT-populationen fra MonumentAL-1 og MajesTEC-1 samt antagelsen om, at patienternes livskvalitet er uafhængig af behandlingstype, se afsnit 3.3.

Grundet analyse- og studiedesignet, der tager udgangspunkt i en indirekte sammenligning af ukontrollerede enkeltarmsstudier, ses usikkerhed omkring, hvorvidt der forventes en effektmæssig merværdi af behandling med talquetamab i dansk klinisk praksis. Derudover ses usikkerhed om covids betydning for overlevelsen i MajesTEC-1 studiet. Derfor udfører Medicinrådet en scenarieanalyse, hvori der antages ens effekt på overlevelse i de to behandlingsarme, og OS og PFS dermed modelleres ens i begge arme, på baggrund af data for teclistamab fra MajesTEC-1 studiet grundet længere opfølgning.

### 3.1 Analyseperspektiv

Den sundhedsøkonomiske analyse er udarbejdet med et begrænset samfundsperspektiv, hvor effekten (QALY) og omkostningerne diskonteres med 3,5 % pr. år i de første 35 år og 2,5 % fra år 36. I modellen anvendes en livslang tidshorisont på 35 år, da patienterne i gennemsnit er ca. 65 år, når de indtræder i modellen. Modellens cyklusvarighed er 7 dage, og ansøger anvender *half-cycle correction*.

#### **Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv**

Medicinrådet vurderer, at ansøgers valgte tidshorisont ikke er passende for analysen, da medianalderen for den danske patientpopulation, jf. afsnit 2.3.1, generelt forventes at være lidt højere. Medicinrådet justerer derfor alderen til 68 år og tidshorisonten til 32 år for at afspejle danske patienter. Opjusteringen af alderen har betydning for aldersjustering af nytteværdierne samt justering af de ekstrapolerede overlevelseskurver for baggrundsdødelighed. Medicinrådet anvender ansøgers øvrige modeltilgang beskrevet i ovenstående.

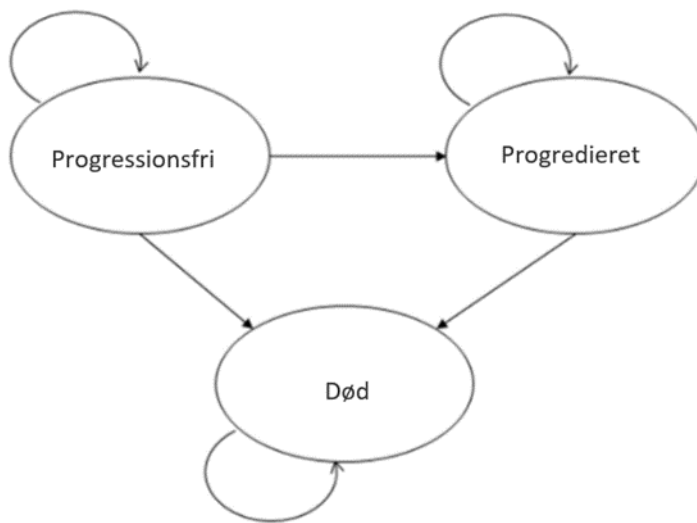
### 3.2 Model

Ansøger har indsendt en partitioned survival-model med tre helbredstilstande til at afspejle sygdomsforløbet for patienter med RRMM efter svigt af mindst tre tidligere behandlingslinjer.



Ansøgers model består af tre stadier: progressionsfri, progredieret og død. Se Figur 7 for de forskellige sygdomsstadier, og hvordan patienten kan bevæge sig mellem dem. Alle patienter starter i sygdomsstadiet progressionsfri, hvor patienterne modtager behandling med talquetamab eller teclistamab.

Patienternes bevægelse gennem modellen bestemmes ud fra ekstrapolerede forløbsdata. Fra det progressionsfri stadie kan patienter bevæge sig videre til stadierne progredieret eller død. Den samlede tid, patienterne befinder sig i det progredierede stadie, estimeres ud fra forskellen mellem PFS- og OS-data, som svarer til den andel af patienter, der hverken er progressionsfri eller døde. Fra det progredierede stadie kan patienten udelukkende bevæge sig til det absorberende stadie død. Andelen af patienter i stadiet død estimeres ud fra OS-data.



**Figur 2. Modelstruktur i ansøgers model**

PFS, OS og behandlingsvarighed (TTD) for talquetamab ekstrapoleres på baggrund af data fra MonumentAL-1, som er ATC-vægtet jf. afsnit 2.4.2 og 2.4.3. PFS, OS og TTD for teclistamab ekstrapoleres på baggrund af data fra MajesTEC-1. Ansøger har testet 7 forskellige parametriske modeller til ekstrapolering af data for henholdsvis OS, PFS og TTD.

### 3.2.1 Ekstrapolering af TTD til brug for den sundhedsøkonomiske analyse

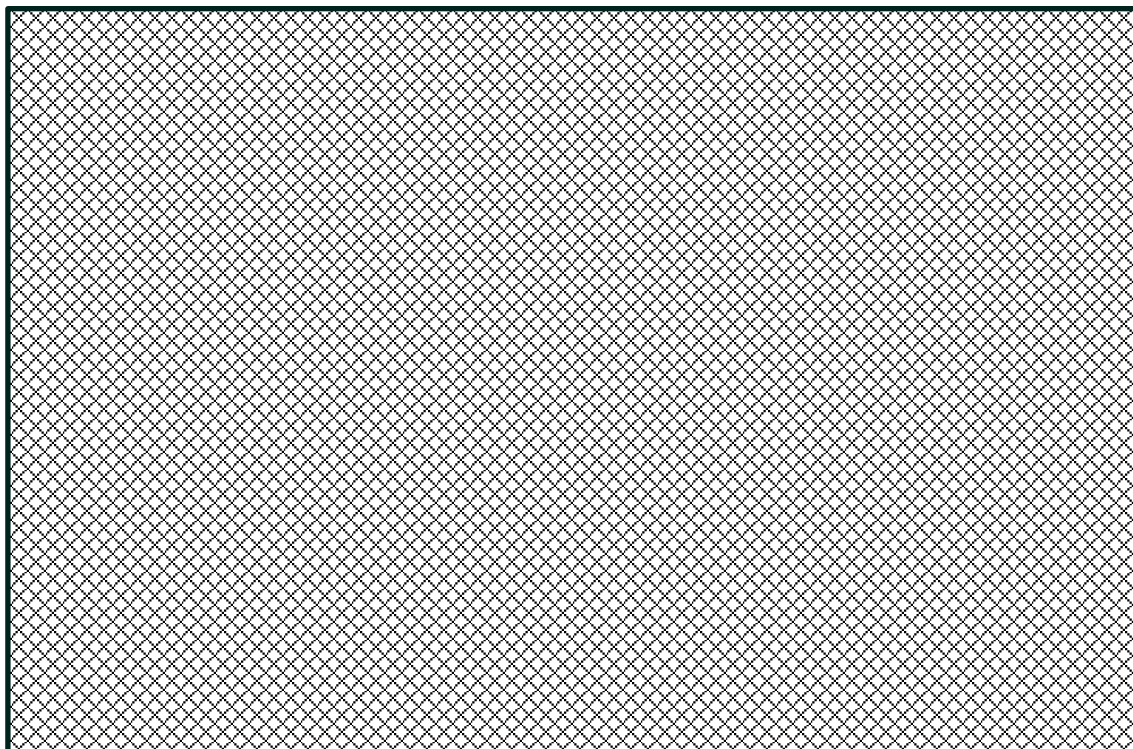
Udover effektmålene OS og PFS (jf. afsnit 2.4.3 og 2.4.4) har ansøger ekstrapoleret en kurve for behandlingsvarighed (TTD) for at kunne beregne, hvor mange patienter der forventes at være i behandling i det progressionsfri stadie.

#### 3.2.1.1

Ansøger ekstrapolerer TTD-data for hver behandlingsarm ved en lognormal distribution ligesom for PFS. Begrundelsen er, at PFS og TTD i høj grad er forbundet, og at TTD er afhængig af PFS, og derfor bør følge samme distribution. Samtidigt er det bedste statistiske fit i talquetamab-armen ved en lognormal distribution. Ansøger justerer TTD-kurverne i hver behandlingsarm, således at disse ikke kan overskride PFS-kurverne i hver



behandlingsarm. Se Figur 8 for ekstrapolerede TTD-data benyttet i den sundhedsøkonomiske analyse.



#### **Medicinrådets vurdering af model**

Medicinrådet accepterer det meste af ansøgers tilgang i scenarie 1 (ansøgers antagelser), men ændrer TTD i både i scenarie 1 og scenarie 2 (Medicinrådet antager, at behandlingerne kan være ligeværdige).

Da patienterne som udgangspunkt vil blive behandlet til progression i dansk klinisk praksis, vurderer Medicinrådet, at det ikke vil være meningsfuldt at antage forskellige behandlingslængder for de to lægemidler i scenarie 2. Samtidig vurderer Medicinrådet, at det ikke er klinisk sandsynligt, at PFS er længere for talquetamab i scenarie 1, samtidig med at TTD er kortere. Derfor sættes TTD for de to behandlingsarme til at være ens i begge scenarier og modelleres på baggrund af ekstrapoleringer på indviddata fra MajesTEC-1 studiet, som har længere opfølgning.

### **3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet**

Den sundhedsøkonomiske model er baseret på den indirekte sammenligning i scenarie 1, hvor studiepopulationen for MonumenTAL-1 er justeret til MajesTEC-1 populationen for så vidt angår effektmålene PFS og OS, men ikke helbredsrelateret livskvalitet.

I de kliniske forsøg for MonumenTAL-1 (intervention) og MajesTEC-1 (komparator) blev der indsamlet helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) for ITT-populationen med det



generiske instrument EQ-5D-5L, med det formål at identificere gennemsnitlige EQ-5D-værdier under progressionsfri og progredieret sygdom. I den sundhedsøkonomiske analyse benytter ansøger alene nytteværdier fra MajesTEC-1. Ansøger begrundet valget med, at der ikke er en signifikant forskel i de gennemsnitlige baseline nytteværdier for ITT-populationen i de to studier. Ansøger har ligeledes regnet tidsafhængige nytteværdier for hvert studie og præsenterer en naiv sammenligning af disse. Ifølge ansøger er det ikke muligt at lave en justeret analyse (som for OS og PFS), idet indsamlingstidspunkterne for HRQoL data er forskellige for MonumentAL-1 og MajesTEC-1.

Der er ikke foretaget litteratursøgninger til validering af nytteværdier anvendt i modellen, men der er anvendt eksterne datakilder til at fastsætte værdier for disnytte i relation til bivirkninger.

Opsamling af data fra begge studier forekom ved baseline og efterfølgende hver 8. uge indtil progression eller behandlingsophør, hvorefter data blev indsamlet hver 16. uge. I MonumentAL-1 studiet blev data opsamlet i ulige uger, mens det blev opsamlet i lige uger i MajesTEC-1.

Den gennemsnitlige besvarelsesprocent i MajesTEC-1 studiet var henholdsvis 77 % ved baseline og 69 % til og med dag 448 (cyklus 16). Måling af HRQoL blev udfyldt inden kliniske tests, procedurer eller andre konsultationer, der potentielt kunne påvirke patienternes opfattelse af deres nuværende helbredstilstand.

Antallet af observationer for progressionsfri patienter i MonumentAL-1 og MajesTEC-1 kan ses i henholdsvis Tabel 3-1 og Tabel 3-2. Ansøger anvender data for teclistamab som proxy for livskvaliteten for patienter behandlet med talquetamab.

**Tabel 3-1. Mønster for missing data og besvareelser, MonumentAL-1 talquetamab, Cohort C**

Time point	HRQoL- population N	Missing N (%)	Expected to complete N	Completion N (%)
	Number of patients at randomization	Number of patients for whom data is missing (% of patients at randomization)	Number of patients "at risk" at time point X	Number of patients who completed (% of patients expected to complete)
<b>Baseline</b>	109	4 (3.7%)	109	105 (96.3%)
<b>Treatment cycle 1</b>	109	15 (13.8%)	103	88 (85.4%)
<b>Treatment cycle 3</b>	109	17 (15.6%)	85	68 (80.0%)
<b>Treatment cycle 5</b>	109	13 (11.9%)	76	63 (82.9%)
<b>Treatment cycle 7</b>	109	16 (14.7%)	72	56 (77.8%)



Time point	HRQoL- population N	Missing N (%)	Expected to complete N	Completion N (%)
Treatment cycle 9	109	15 (13.8%)	67	52 (77.6%)
Treatment cycle 11	109	24 (22.0%)	53	29 (54.7%)
Treatment cycle 13	109	14 (12.8%)	34	20 (58.8%)
Treatment cycle 15	109	10 (9.2%)	15	5 (33.3%)

**Tabel 3-2. Mønster for missing data og besvarelser, MajesTEC-1 teclistamab**

Time point	HRQoL- population N	Missing N (%)	Expected to complete N	Completion N (%)
	Number of patients at randomization	Number of patients for whom data is missing (% of patients at randomization)	Number of patients "at risk" at time point X	Number of patients who completed (% of patients expected to complete)
Baseline	125	29 (23.2%)	125	96 (76.8%)
Treatment cycle 2	125	15 (12.0%)	94	79 (84.0%)
Treatment cycle 4	125	12 (9.6%)	81	69 (85.2%)
Treatment cycle 6	125	19 (15.2%)	77	58 (75.3%)
Treatment cycle 8	125	15 (12.0%)	73	58 (79.5%)
Treatment cycle 10	125	21 (16.8%)	66	45 (68.2%)
Treatment cycle 12	125	20 (16.0%)	59	39 (66.1%)
Treatment cycle 14	125	23 (18.4%)	55	32 (58.2%)
Treatment cycle 16	125	16 (12.8%)	52	36 (69.2%)
Treatment cycle 18	125	17 (13.6%)	46	29 (63.0%)
Treatment cycle 20	125	13 (10.4%)	39	26 (66.7%)
Treatment cycle 22	125	20 (16.0%)	38	18 (47.4%)
Treatment cycle 24	125	26 (20.8%)	31	5 (16.1%)



Ansøger anvender nytteværdier opdelt på sygdomsstadierne; progressionsfri og progredieret, som reflekterer den helbredsrelaterede livskvalitet, patienterne har i de pågældende stadier. Nytteværdierne er vægtet med danske præferencevægte [2] og aldersjusteret for at tage højde for den øgede morbiditet og funktionsnedsættelse, der generelt er forbundet med stigende alder. Nytteværdierne i det progressionsfri stadie modellerer ansøger som tidsafhængige nytteværdier. Ansøger begrundet dette med, at nytteværdierne for patienterne steg i den observerede periode fra baseline til dag 672 (cyklus 24) i MajesTEC-1, se Tabel 3-3. Ansøger vurderer, at nytteværdien ved den sidste måling (dag 672 = cyklus 24) er baseret på et lille antal patienter, hvorfor de anvender nytteværdien fra forrige måling til at estimere den forventede nytteværdi for patienter, der er progressionsfri efter dag 616 (cyklus 22) i den sundhedsøkonomiske model. Ansøger antager dermed, at den opnåede helbredsrelaterede livskvalitet ved dag 616 (cyklus 22) bevares så længe, patienten er progressionsfri.

Nytteværdien for progredieret sygdom er beregnet til 0,74 på baggrund af den gennemsnitlige ikke-tidsafhængige nytteværdi i den progression-fri fase fratrukket 15 %, eftersom den observerede nytteværdi blev vurderet urealistisk høj. Der er ikke foretaget en sammenligning af nytteværdierne i det progredierede sygdomsstadie.

**Tabel 3-3. Tidsafhængige nytteværdier fra MajesTEC-1 for patienter i det progressionsfri stadie**

Tid [dage]	Cyklus (28 dage)	Observationer	Nytteværdi [95 % CI]
Baseline	0	96	0,7062 [0,6455; 0,7669]
56	2	79	0,7574 [0,6938; 0,8210]
112	4	69	0,8265 [0,7627; 0,8903]
168	6	58	0,8110 [0,7451; 0,8769]
224	8	58	0,8551 [0,7900; 0,9202]
280	10	45	0,8412 [0,7690; 0,9134]
336	12	39	0,8331 [0,7549; 0,9113]
392	14	32	0,8708 [0,7859; 0,9557]
448	16	36	0,8317 [0,7508; 0,9126]
504	18	29	0,8462 [0,7608; 0,9316]
560	20	26	0,8928 [0,8157; 0,9699]
616	22	18	0,8753 [0,7936; 0,9570]
672	24	5*	0,9792 [0,8738; 1,0846]*

\* I modellen anvendes nytteværdien i den sidste måling (dag 672 = cyklus 24) ikke, da den er baseret på et lille antal patienter.

Disnytte forbundet med bivirkninger af en specificeret varighed er fratrukket i baseline nytteværdier. Dvs. der korrigeres ikke for gentagne bivirkninger hen over patientforløbet ("one-off" metode). For så vidt angår grad 3+ hændelser sættes fald i nytteværdi til at være lig med nytteværdien i det progressionsfri stadie, hvilket resulterer i en nytteværdi på 0 i den periode, hvor patienterne oplever denne bivirkning.



**Table 3-4. Anvendte fald i nytteværdier samt faldets varighed for bivirkninger af grad 3+**

	Fald i nytteværdi	Reference	Varighed [dage]
Anæmi	-0,31	Ossa et al. (2007) [25]	9,0
CRS, Grad 1-2*	-0,11	CARTITUDE-1 (2021) [26]	3,2
Hypertension	0,00	Antages ikke at være forbundet med fald i helbredsrelateret livskvalitet	8,8
Hypofosfatæmi	-0,15	Antages at være det samme som neutropeni	13,7
Leukopeni	-0,07	Bacelar et al. (2014) [27]	14,5
Lymfopeni	-0,07	Bacelar et al. (2014) [27]	51,7
Neutropeni	-0,15	Lloyd et al. (2006) [28]	42,1
Pneumoni	-0,19	Cykert et al. (1999) [29]	12,8
Trombocytopeni	-0,31	Antages at være det samme som anæmi	22,9

#### **Medicinerådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet**

Medicinerådet ændrer ansøgers tilgang vedrørende estimering af nytteværdier for patienterne baseret på EQ-5D-5L med danske præferencevægte og aldersjustering, således at dette baseres på dataindsamling i MonumentAL-1 i stedet for MajesTEC-1 studiet. Medicinerådet benytter ligeledes stadiespecifikke nytteværdier, da der ikke blev fundet en statistisk signifikant forskel på helbredsrelateret livskvalitet for de to behandlinger ved en naiv sammenligning af gennemsnitsværdierne af observationerne fra de to studier, dog bemærkes at nytteværdierne i MajesTEC-1 var numerisk højere end i MonumentAL-1 studiet.

Den estimerede livskvalitet for progressionsfrie patienter i MajesTEC-1 vurderes at være relativt høj. Medicinerådet vurderer, at selvom patienter, der påbegynder 4. linjebehandling er tungt behandlede patienter, så er det stadig patienter, som er mindre fysisk påvirket af deres sygdom end øvrige patienter. Derfor er det plausibelt, at nytteværdien ligger højt. Medicinerådet vurderer dog, at den gennemsnitlige nytteværdi fra MajesTEC-1 på 0,84 er urealistisk højt. Ikke mindst i betragtning af, at den tilsvarende raske baggrundsbefolkning har en nytteværdi på 0,82. Derfor benytter Medicinerådet de





gennemsnitlige nytteværdier målt i MonumentAL-1 på 0,77 for det progressionsfri stadie og 0,66 for det progredierede stadie, hvilket vurderes at være mere repræsentativt for patienter i dansk klinisk praksis.

Medicinerådet vurderer videre, at de tidsafhængige nytteværdier er mere usikre end gennemsnitlige nytteværdier, da hver enkelt værdi vil være baseret på færre data, og især de senere målinger forventes at være mere usikre. Derfor benytter Medicinerådet tidskonstante nytteværdier.

## 3.4 Omkostninger

I den sundhedsøkonomiske analyse inkluderer Medicinerådet lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger, monitoreringsomkostninger, bivirkningsomkostninger, omkostninger til efterfølgende behandling og patientomkostninger.

Det er særligt lægemiddelomkostninger, som har betydning for analysens resultat, da disse udgør størstedelen af de samlede omkostninger i hver behandlingsarm.

### 3.4.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har, jf. Medicinerådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekets indkøbspris (AIP).

Ansøger har anvendt doser for talquetamab og teclistamab som beskrevet i hhv. afsnit 2.3.2 og 2.3.3, og anvender den gennemsnitlige vægt for patienter fra MajesTEC-1 studiet på 75 kg til at beregne dosis samt et kropsoverfladeareal (BSA) på 1,83 m<sup>2</sup>.

Ansøger inkluderer lægemiddelspild forbundet med administration af talquetamab og teclistamab. Ansøger antager, at det er muligt at dele hætteglassene ved 50 % af administrationerne, hvorved der vil være rester efter administration af de øvrige 50 % af hætteglassene, som tælles med på omkostningerne. Ansøger antager, at deling af hætteglas foregår i lige høj grad for de to lægemidler.

1-3 timer forud for administration med talquetamab og teclistamab behandles patienter med kortikosteroid, antihistamin og febernedsettende acetaminophen. Disse lægemidler inkluderes ikke i analysen, da det vil være ca. det samme i hver behandlingsarm, og de dermed ikke har betydning for analysens samlede resultat.

Ansøger benytter en RDI for talquetamab på 96,2 %, svarende til at 3,8 % af doser i gennemsnit skippes, baseret på data fra MonumentAL-1 studiet. Tilsvarende benytter ansøger en RDI for teclistamab på 93,7 %, svarende til at 6,3 % af doser i gennemsnit skippes, baseret på data fra MajesTEC-1 studiet.

Ansøger har inkluderet skift i behandling med teclistamab fra ugentlig behandling med 1,5 mg/kg til behandling hver anden uge med 1,5 mg/kg for patienter, som opnåede komplet eller bedre respons i mere end 6 måneder i træk. Ansøger modellerer og ekstrapolerer dette på baggrund af data fra MajesTEC-1 studiet og benytter en Gompertz distribution til dette på baggrund af statistisk fit. Ansøger har dermed ikke medregnet skift af dosisfrekvens i RDI som en "skipped" eller "missed" dosis.



**Table 3-5. Primære lægemidler inkluderet i Medicinrådets hovedanalyse**

Lægemiddel	Dosis	Relativ dosisintensitet	Frekvens	Hætteglasdeling
Talquetamab (SC)	3,0 mg 40,0 mg	96,2 %	0,8 mg/kg hver anden uge	Ja, 50 %
Teclistamab	30 mg 153 mg	93,7 %	1,5 mg/kg ugentligt	Ja, 50 %

### Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende patientkarakteristika anvendt til beregning af lægemiddelomkostninger.

Medicinrådet anvender videre ansøgers tilgang vedrørende deling af hætteglas samt estimerer for RDI baseret på studiedata i scenarie 1. I scenarie 2 antages det, at behandlingerne er ligeværdige, hvorfor RDI sættes ens svarende til studiedata fra MajesTEC-1 studiet, på grund af længere opfølgningstid.

Inklusion af skift i dosis-frekvens for patienter i behandling med teclistamab medfører usikkerhed i modellen grundet ekstrapolering af data. Denne usikkerhed vurderes dog at have minimal betydning for den samlede analyse, og ansøgers metodiske tilgang benyttes derfor.

Da det er usikkert i hvor høj grad, det vil være muligt at dele hætteglas af henholdsvis talquetamab og teclistamab, undersøges analysens sensitivitet overfor dette i følsomhedsanalyser.

Medicinrådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP).

### 3.4.2 Administrationsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger forbundet med administration af talquetamab og teclistamab på hospitalet.

Til at estimere enhedsomkostningen forbundet med en administration af intervention, komparator samt efterfølgende behandling anvender ansøger en DRG-takst på 2.005 DKK (DRG 2023: 17MA98, MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år) for al behandling givet ved i.v.-injektion. Ansøger estimerer, at s.c.-injektion vil være billigere end i.v.-injektion, og benytter derfor det halve af førnævnte takst, altså 1.002,5 DKK, til at estimere omkostninger forbundet med dette.

Ansøger antager, at patienter ved administration med talquetamab indlægges i syv dage i uge 1 samt én dag i uge 2. Ved behandling med teclistamab indlægges patienter til overvågning i 48 timer i forbindelse med hver af de to priming doser samt ved første dosis derefter. Dermed medregner ansøger sammenlagt seks indlæggelsesdage i forbindelse med administration af teclistamab.



Ansøger benytter for indlæggelse en DRG-takst på 58.142 DKK (DRG 2023: 16MA11, Observation for sygdom i blod og bloddannende organer), og dividerer denne takst med 11 for at få en omkostning pr. dag, på baggrund af takstens trimpunkt på 11 dage.

#### **Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger**

Medicinrådet anvender gældende DRG-takst for 17MA98 MDC17 på 1.989 DKK, uafhængigt af om der er tale om i.v.- eller s.c.-injektion,

Medicinrådet har ændret ansøgers beregning af omkostningen til hospitalsindlæggelse til den fulde DRG-takst (60.906 kr.). Ansøger har divideret DRG-taksten med trimpunktet på 16 dage for at beregne en dagstakst, men dette er metodisk forkert, og Medicinrådet benytter derfor den fulde takst hver gang en patient indlægges.

Medicinrådet vurderer på baggrund af erfaring fra dansk klinisk praksis, at patienter i induktionsfasen for teclistamab vil blive indlagt i syv sammenhængende døgn. Medicinrådet forventes på baggrund af dette, at patienter i induktionsfasen for talquetamab ligeledes indlægges i syv sammenhængende døgn, hvorfor Medicinrådet modellerer ud fra disse antagelser.

#### **3.4.3 Monitoreringsomkostninger**

Ansøger antager, at patienter går til regelmæssig opfølgning på behandling hver måned. Ansøger baserer sine antagelser vedr. frekvens for monitorering på antagelser fra ekspertudtalelser og antager, at monitoreringsfrekvenser før og efter progression er de samme. Ansøger benytter en micro-costing tilgang til opgør af monitoreringsomkostninger, men beregner kun disse for patienter, som er progredieret. Dette skyldes, at monitoreringsomkostningerne forventes at være inkluderet i den månedlige DRG-takst for administration af medicin hos patienter, der fortsat er i behandling med talquetamab eller teclistamab. Monitoreringen består af ambulant besøg ved hæmatolog samt blod- og urinprøver, og ansøger anvender Medicinrådets Værdisætning af Enhedsomkostninger samt takstkort til at estimere omkostningerne for monitorering efter progression.

#### **Medicinrådets vurdering af monitoreringsomkostninger**

Medicinrådet ændrer tilgangen til opgørelse af monitoreringsomkostninger af hensyn til konsistens med metoden til opgørelse af omkostninger ved indlæggelse. Medicinrådet benytter i stedet en DRG-takst på 1.989 DKK (DRG 2024: 17MA98, MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år) til at estimere omkostninger forbundet med ambulante monitoreringsbesøg.

#### **3.4.4 Bivirkningsomkostninger**

Ansøger inkluderer omkostninger til behandling af alle bivirkninger af grad 3-4, som forekom i mere end 5 % af patienterne i enten MonumentAL-1 eller MajesTEC-1. Ansøger vælger ligeledes at inkludere CRS grad 1-2 og neurotoksicitet grad 1-2.

Ansøger anvender DRG-takster til at estimere omkostninger forbundet med behandling af bivirkningerne, se Tabel 3-6.



**Tabel 3-6. Omkostninger relateret til uønskede hændelser af grad > 3 samt CRS og neurotoksicitet, grad 1+ ved behandling med talquetamab og teclistamab**

	Talquetamab	Teclistamab	Enhedsomkostning [DKK]	Reference
Anæmi	27,6 %	37,6 %	41.154	DRG 2024: 16MA05
CRS, Grad 1-2	73,8 %	71,5 %	21.529	DRG 2024: 18MA04 (ansøger har divideret DRG taksten med trimpunkt 6)
CRS, Grad 3+	0,7%	0,6%	21.529	DRG 2024: 18MA04
Hypertension	3,4 %	6,1 %	18.261	DRG 2024: 05MA11
Hypokaliæmi	5,5 %	4,8 %	6.686	DRG 2024: 23MA05
Hypofosfatæmi	7,6 %	6,7 %	6.686	DRG 2024: 23MA05
Leukopeni	12,4 %	9,1 %	31.203	DRG 2024: 17MA05
Lymfopeni	26,9 %	34,5 %	31.203	(ansøger medtager begge typer bivirkninger)
Neurotoksicitet, grad 1-2	29,7 %	15,8%	13.123	DRG 2024: 21MA05
Neurotoksicitet, grad 3+	4,8 %	0,6 %	13.123	DRG 2024: 21MA05 (DRG 2023: 21MA06)
Neutropeni	22,1 %	65,5 %	20.330	DRG 2024: 49PR07
Pneumoni	2,1 %	13,3 %	43.907	DRG 2024: 04MA13
Trombocytopeni	22,4 %	22,4 %	37.129	DRG 2024: 16MA03

\*DRG-takser ændret af Medicinrådet svarende til teclistamab-vurdering (feb 2024). Ansøgers valg er anført i parentes.

#### **Medicinrådets vurdering af bivirkningsomkostninger**

Medicinrådet vurderer, at flere af de uønskede hændelser optræder flere gange fx leukopeni og lymfopeni, som oftest forekommer sammen med neutropeni, og derfor håndteres samlet. Der er dermed risiko for dobbelttælling, omend det har minimal betydning for analysernes resultat.



Medicinerådet ændrer DRG-grupperingerne, svarende til de DRG-takster Medicinerådet anvendte til vurderingen af teclistamab, og ændrer DRG-taksten for CRS-grad 1-2 til DRG-takst for et fuldt forløb, se begrundelse i afsnit om administrationsomkostninger.

Medicinerådet har anvendt forskellige bivirkningsprofiler i scenarie 1, men i scenarie 2 er bivirkningsprofilerne sat ens svarende til forekomsten i teclistamab-armen, eftersom det i dette scenarie vurderes, at behandlingerne kan ligestilles med hensyn til effekt og bivirkninger.

### **3.4.5 Efterfølgende behandlinger**

Efter progression tilbydes en andel patienter i god almen tilstand efterfølgende behandling. Baseret på MonumentAL-1 og MajesTEC-1 antager ansøger, at hhv. 77 % patienter behandlet med talquetamab og 66 % af patienter behandlet med teclistamab modtager efterfølgende behandling.

Ansøger antager, at disse patienter vil blive tilbudt behandling med carfilzomib+dexamethason (Kd), pomalidomid+bortezomib+dexamethason (PVd) eller pomalidomid+dexamethason (Pd). Det antages, at de tre behandlingskombinationer er lige almindelige for efterfølgende behandling.

Den gennemsnitlige behandlingsvarighed for efterfølgende behandling er 6,3 måneder, uafhængigt af hvilken af de tre behandlinger patienter modtager, og uafhængigt af om patienterne først er behandlet med talquetamab eller teclistamab. Dette estimat er antaget på baggrund af data fra MajesTEC-1-studiet.

Ansøger modellerer efterfølgende behandling ved en engangsomkostning i forbindelse med progression, baseret på andelen, som modtager efterfølgende behandling i hver arm, og fordelingen mellem de mulige efterfølgende behandlinger. Ansøger antager samme RDI for alle efterfølgende behandlinger, som for talquetamab på 96,2 % (se Tabel 3-7).

Andelen på efterfølgende behandling i hver arm påvirker ikke effekten af behandling i modellen.

Ansøger anvender samme antagelse om hætteglasdeling for alle typer af efterfølgende behandling, der administreres i.v. eller s.c., som for talquetamab og teclistamab, således at 50 % af hætteglassene antages at kunne deles.

### **Medicinerådets vurdering af efterfølgende behandlinger**

Medicinerådet vurderer, at behandlingsmulighederne for efterfølgende behandling vil afhænge af, hvilken behandling patienten har modtaget i tidligere linjer, hvorfor der er mange forbehold forbundet med behandlingsalternativer i efterfølgende behandling. Medicinerådet vurderer dog, at efterfølgende behandling i høj grad vil være de samme tilbud, som er gældende til 4. linjebehandling. Langt de fleste af patienterne vil modtage efterfølgende behandling med PomDex og CarDex, og i få tilfælde PomBorDex. I Medicinerådets analyser anvendes derfor PomDex (50 %) og CarDex (50 %) som behandlingsalternativer i efterfølgende behandling.



**Tablet 3-7. Efterfølgende behandling anvendt i Medicinrådets hovedanalyse\***

Efterfølgende behandling	Teclistamab	Talquetamab	Gennemsnitlig behandlingsvarighed	Relativ dosisintensitet
Carfilzomib (IV) + Dexamethason (oral)	50 %	50 %	6,2 måneder	96,2 %
Pomalidomid (oral) + Dexamethason (oral)	50 %	50 %	6,2 måneder	96,2 %

\*For 77 % af patienter, som progredierer på talquetamab, og 66 % af patienter, som progredierer på teclistamab.

I scenarie 2 antages samme andel patienter at modtage efterfølgende behandling ved progression i hver arm, her benyttes 66 % baseret på MajesTEC-1.

#### **3.4.5.1 Efterfølgende behandling med talquetamab og teclistamab**

I tillæg til ovenstående er Medicinrådet jævnfør afsnit 1.4 opmærksom på, at nogle patienter ved anbefaling af talquetamab vil kandidere til efterfølgende/forudgående behandling med teclistamab. Præliminære data indikerer, at patienter opnår samlet responsrate på (ORR) 67,1 % og mindst et meget godt partielt respons (VGPR) hos 55,7 % ved talquetamab behandling efter tidligere behandling med BCMA-rettet bispecifikke antistoffer (som teclistamab) i MonumentAL-1 kohorte B [30]. Til sammenligning er ORR for BCMA naive patienter i MonumentAL-1 opgjort til 71,7 % og mindst VGPR til 60,8 % [15]. Da erfaringen med sekventiel behandling med bispecifikke antistoffer er begrænset, er det dog usikkert, i hvilket omfang det påvirker effekt (PFS og OS), sikkerhed og omkostninger. Ligesom der endnu ikke er data for, hvad der er den optimale behandlingsrækkefølge/kombination for behandling med flere bispecifikke antistoffer [23,24].

Da der ikke forefindes klinisk evidens for andel patienter, som vil modtage efterfølgende behandling med talquetamab eller teclistamab, eller for behandlingseffekten og behandlingens længden hos disse patienter, er det ikke inkluderet i Medicinrådets sundhedsøkonomiske scenarieanalyser. Medicinrådet inkluderer et estimat for omkostningerne forbundet med potentiel brug af teclistamab og talquetamab efter hinanden i budgetkonsekvenserne, som en følsomhedsanalyse.

#### **3.4.6 Patientomkostninger**

Ansøger inkluderer patientomkostninger relateret til administrations- og monitoreringsbesøg på hospitalet og inkluderer patientens effektive tid på hospitalet, ventetid og transporttid.

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 203 DKK pr. time og transportomkostninger på 149 DKK pr. besøg, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger.



### Medicinerådets vurdering af patientomkostninger

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang og antagelser til estimering af patientomkostninger. Medicinerådets antagelser vedr. patienternes tidsforbrug er præsenteret i Tabel 3-8. Antagelser vedr. tidsforbrug i forbindelse med monitorering efter administration af indledende doser ses i afsnit 3.4.3.

**Tabel 3-8. Patienters tidsforbrug i forbindelse med monitorering anvendt i Medicinerådets hovedanalyse**

Aktivitet	Tidsforbrug
Monitoreringsbesøg/behandlingsbesøg	4 timer
Monitorering, indledende doser samlet	Talquetamab: 144 timer
	Teclistamab: 144 timer

## 3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinerådets hovedanalyse

Medicinerådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse, disse fremgår af Tabel 3-9.

**Tabel 3-9. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinerådets scenarieanalyser**

Antagelser	Ansøger	Medicinerådet	Henvisning
Lægemiddelpriser	AIP	SAIP	
Alder	65 år	68 år	3.1
Parametriske funktioner for OS	Individuel modellering med forskel mellem behandlingsarme	Ens modellering på baggrund af data for teclistamab fra MajesTEC-1 i Scenarie 2	2.4.2.1
Parametriske funktioner for PFS	Individuel modellering med forskel mellem behandlingsarmene	Ens modellering på baggrund af data for teclistamab fra MajesTEC-1 i Scenarie 2	2.4.3
Parametriske funktioner for TTD	Individuel modellering med	Ens modellering på baggrund af data for teclistamab fra	3.2



Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
	forskel mellem behandlingsarmene	MajesTEC-1 i begge scenarier.	
Helbredsrelateret livskvalitet	Tidsafhængig, baseret på MajesTEC-1	Ikke tidsafhængig, baseret på MonumentAL-1	3.3
Administrationsomkostninger	S.c.- administration koster det halve af i.v.- administration DRG-takst divideres med trimpunkt	Samme DRG-takst benyttes til begge administrationsformer Fuld indlæggelsestakst benyttes ved hver indlæggelse	3.4.2
Monitoreringsomkostninger	Mikrobaseret tilgang	DRG-takst på 1.989 DKK (DRG 2024: 17MA98, MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år)	3.4.3
Bivirkningsomkostninger	DRG-takster er fra 2023, DRG- takst divideret med trimpunkt	DRG-takster ændret svarende til teclistamab-vurdering. Der anvendes fulde takster (ej divideres med trimpunkt) DRG-takst for neurotoksicitet grad 3+ er ændret til DRG takst for grad 1+ Scenarie 2: Ens bivirkninger	3.4.4
Efterfølgende behandling	Forskel på andel	Scenarie 2: Ens andel	3.4.5
RDI	Forskel på RDI	Scenarie 2: RDI ens	3.4.1

## 3.6 Resultater

### 3.6.1 Resultat af Medicinrådets scenarieanalyser

I Medicinrådets scenarieanalyser er de inkrementelle omkostninger primært drevet af lægemiddelomkostninger forbundet med behandling med talquetamab, imens QALY-





gevinsten i scenarie 1 er drevet af, i hvilket omfang talquetamab forlænger patienternes overlevelse sammenlignet med teclistamab.

Der er væsentlig usikkerhed forbundet med datagrundlaget på baggrund af analyse- og studiedesignet, der tager udgangspunkt i en indirekte sammenligning af ukontrollerede enkeltarmsstudier, hvilket medfører usikkerhed om den effektmæssige merværdi af talquetamab.

Som det ses af Tabel 3-10, er der i scenarie 1 inkrementelle omkostninger på ca.

██████ DKK, samt en QALY-gevinst på ca. 1, hvormed ICER'en i scenarie 1 er ca.

██████ DKK pr. QALY. I scenarie 2 ses inkrementelle omkostninger på ca. ██████ DKK, jf. Tabel 3-11.

**Tabel 3-10. Resultatet af Medicinrådets scenarieanalyse 1, diskonterede tal**

	Talquetamab	Teclistamab	Forskel
Lægemiddelomkostninger	██████	██████	██████
Administrationsomkostninger	174.088	201.522	-27.434
Monitoreringsomkostninger	86.619	45.201	41.418
Bivirkningsomkostninger	57.830	75.632	-17.802
Efterfølgende behandling	██████	██████	██████
Patientomkostninger	118.434	119.995	-1.561
<b>Totale omkostninger</b>	██████	██████	██████
Totale leveår	██████	██████	██████
<b>Totale QALY</b>	██████	██████	██████

<b>Forskel i omkostninger pr. vundet leveår</b>	<b>Beregnet med AIP: 1.117.438</b>
	<b>Beregnet med SAIP: ██████</b>
<b>Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)</b>	<b>Beregnet med AIP: 1.577.508</b>
	<b>Beregnet med SAIP: ██████</b>



**Table 3-11. Resultatet af Medicinrådets scenarieanalyse 2, diskonterede tal**

	Talquetamab	Teclistamab	Forskel
Lægemedielomkostninger	■	■	■
Administrationsomkostninger	171.351	201.522	-30.171
Monitoreringsomkostninger	15.802	15.802	0
Bivirkningsomkostninger	75.632	75.632	0
Efterfølgende behandling	■	■	■
Patientomkostninger	105.411	119.995	-14.583
<b>Totale omkostninger</b>	■	■	■

### 3.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

#### Deterministiske følsomhedsanalyser

Medicinrådet har udført en deterministisk følsomhedsanalyse for ekstrapolering af Kaplan-Meier-data på PFS for scenarie 1, da dette grundet analysedesignet med en uforankret indirekte sammenligning af to ukontrollerede studier med relativt få patienter er meget usikkert. Dermed ændres antagelsen i følsomhedsanalysen for scenarie 1, således at PFS antages at være det samme i begge behandlingsarme og baseres på ekstrapolerede PFS-data for teclistamab fra MajesTEC-1.

Medicinrådet har jævnfør afsnit 3.4.5.1 valgt ikke at inkludere efterfølgende behandling med teclistamab og talquetamab efter hinanden i scenarieanalyserne eller følsomhedsanalyser heraf. Dette skyldes manglen af evidens, som kan understøtte modellering af effekt, behandlingstid og andel af patienter, som modtager behandlingen. Ved en simpel tilføjelse af omkostningerne for efterfølgende behandling med teclistamab og talquetamab efter hinanden, afhængig af antagelserne for forrige elementer, forventer Medicinrådet en ■ ICER i scenarie 1, samt ■ inkrementelle omkostninger i scenarie 2, ift. de nuværende hovedanalyser. Dette skyldes, at der vil ses ■ ændring af lægemiddelomkostningerne til efterfølgende behandling, fordi talquetamab og teclistamab ■ med de øvrige nuværende efterfølgende behandlinger.



**Table 3-12. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyser sammenlignet med scenarie 1, DKK**

Parameter	Følsomheds-analyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af scenarie 1			0,99	■	■
PFS	Modelleres ens i begge behandlings- arme	Tvivel om reel effektforskel	0,50	■	■
Hætteglasdeling	30 %	Tvivel om mulighed for deling	0,99	■	■
	70 %	Tvivel om mulighed for deling	0,99	■	■

De deterministiske følsomhedsanalyser viser, at den samlede analyse i scenarie 1 er relativt robust over for ændringer i de enkelte parametre, som er undersøgt.

**Table 3-13. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyser sammenlignet med scenarie 2, DKK**

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle omkostninger (DKK)
Resultatet af scenarie 2			■
Hætteglasdeling	30 %	Tvivel om mulighed for deling	■
	70 %	Tvivel om mulighed for deling	■

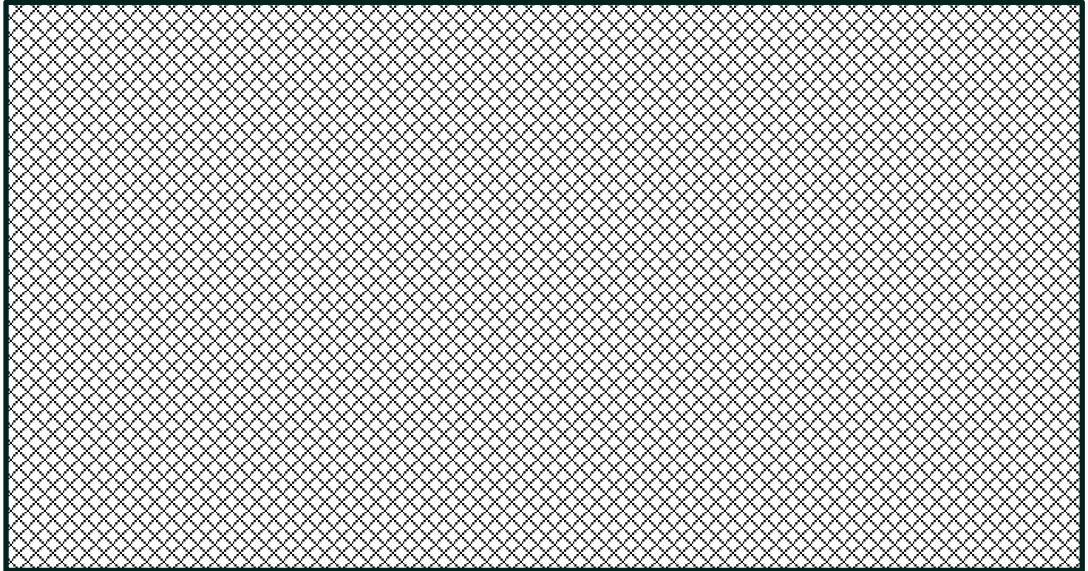
### Probabilistisk følsomhedsanalyse

Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA). I en sådan følsomhedsanalyse benyttes sandsynlighedsfordelinger og specifikke plausible fordelinger for modellens enkelte input fremfor at benytte punktestimaterne. Modellens resultater er simuleret 10.000 gange for at estimere den samlede usikkerhed for alle parametre på en gang.

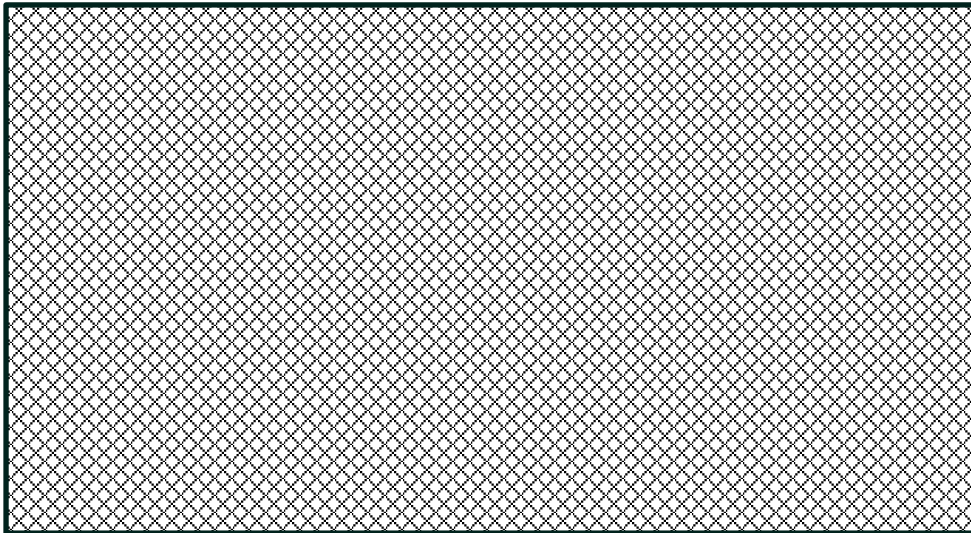
I ansøgers PSA inkluderes der blandt andet de centrale parametre OS, PFS, TTD og helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL). Den fulde liste over inkluderede parametre og sandsynlighedsfordelinger findes i bilag 8.7.



Resultaterne af PSA'en tilpasset Medicinrådets scenarie 1 kan ses i Figur 9. Figur 10 præsenterer sandsynligheden for, at talquetamab vil være omkostningseffektiv ved forskellige niveauer af betalingsvillighed pr. QALY baseret på resultaterne præsenteret i Tabel 3-10.



[Redacted text]



[Redacted text]

I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at PSA'en udelukkende adresserer usikkerheden i parameterestimerne. Analysen adresserer altså ikke usikkerheder som valg af parametriske fordeling til ekstrapolering, eller tvivlen om der ses en egentlig klinisk merværdi af behandling med talquetamab, og om scenarie



1 eller 2 dermed er mest sandsynligt. Da disse usikkerheder har helt central betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse, bør resultaterne af PSA'en ses i sammenhæng med de deterministiske følsomhedsanalyser.

## 4. Budgetkonsekvenser

### 4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være ca. 70 patienter om året, der ved anbefaling vil være kandidater til behandling med talquetamab. Dette baseres på en antagelse om, at ca. 12 % af patienter med RRMM vil være triple-class exposed, hvorved de vil være kandidater til behandling med talquetamab. Ansøger antager videre, at der vil være 70 nye patienter årligt, og at en mindre andel af disse vil blive behandlet med talquetamab ved en eventuel anbefaling; 15 % i år 1, 25 % i år 2, 30 % i år 3 og 40 % herefter.

#### Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinerådet estimerer på baggrund af erfaring fra dansk klinisk praksis, at ca. 54 patienter pr. år forventes at være kandidater til behandling med talquetamab til den pågældende indikation.

Medicinerådet vurderer dog, at markedsoptaget ved en anbefaling vil være langt højere hos incidentte patienter, og ændrer derfor dette, således at markedsoptaget forventes at være 80 % i alle årene ved en anbefaling.

Grundet uvished om brugen af talquetamab og teclistamab som efterfølgende behandling efter hinanden i dansk klinisk praksis jævnfør afsnit 3.4.5.1, udføres en følsomhedsanalyse for budgetkonsekvenserne, hvor disse inkluderes.

**Tabel 4-1. Medicinerådets estimat af antal nye patienter pr. år**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>Anbefales</b>					
Talquetamab	43	43	43	43	43
Teclistamab	11	11	11	11	11
<b>Anbefales ikke</b>					
Talquetamab	0	0	0	0	0
Teclistamab	54	54	54	54	54



## 4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af talquetamab vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5 i scenarie 1, og ca. [REDACTED] DKK i år 5 i scenarie 2. Resultaterne er præsenteret i Tabel 4-2 og Tabel 4-3.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 44 mio. DKK i år 5 i scenarie 1 og 38 mio. DKK i scenarie 2.

**Tabel 4-2. Medicinerådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal, scenarie 1**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

**Tabel 4-3. Medicinerådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal, scenarie 2**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Når budgetkonsekvensanalyserne udføres med inklusion af teclistamab og talquetamab i efterfølgende behandling, hvor patienter som først har modtaget talquetamab efterfølgende kan modtage teclistamab, og patienter som først har modtaget teclistamab efterfølgende kan modtage talquetamab, ses budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i scenarie 1, og [REDACTED] DKK i scenarie 2.

Beregning heraf baseres på tilgængelig evidens for andel som modtager efterfølgende behandling i MajesTEC-1, samt behandlingslængde af øvrige efterfølgende behandlinger på 6,3 måneder. Herudover antages, at efterfølgende behandling fordeles af 25 % PomDex, 25 % CarDex og 50 % talquetamab/teclistamab, for de som modtager efterfølgende behandling. På baggrund af disse antagelser ses en meromkostning på henholdsvis ca. [REDACTED] pr. patient på talquetamab og en besparelse på ca. [REDACTED] DKK pr. patient på teclistamab.

**Tabel 4-4. Medicinerådets følsomhedsanalyse af totale budgetkonsekvenser inklusiv talquetamab/teclistamab som efterfølgende behandling, mio. DKK, ikke-diskonterede tal, scenarie 1**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	■	■	■	■	■

**Tabel 4-5. Medicinrådets følsomhedsanalyse af totale budgetkonsekvenser inklusiv talquetamab/teclistamab som efterfølgende behandling, mio. DKK, ikke-diskonterede tal, scenarie 2**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	■	■	■	■	■

Følsomhedsanalyserne for budgetkonsekvenser, hvor talquetamab og teclistamab inkluderes som efterfølgende behandling efter hinanden, viser en [redacted] sensitivitet overfor inklusion heraf ved de givne antagelser,

[redacted]  
[redacted]



## 5. Referencer

1. Dansk Myelomatose Studiegruppe. Dansk Myelomatose Database Årsrapport 2021 [internet]. 2021. Tilgængelig fra: [https://www.sundhed.dk/content/cms/89/4689\\_myelomatose\\_aarsrapport\\_2020\\_publiceret.pdf](https://www.sundhed.dk/content/cms/89/4689_myelomatose_aarsrapport_2020_publiceret.pdf)
2. Mateos M-V, Weisel K, De Stefano V, Goldschmidt H, Delforge M, Mohty M, et al. LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Leukemia* [internet]. 2022;36(5):1371–6. Tilgængelig fra: <https://www.nature.com/articles/s41375-022-01531-2>
3. Gandhi U, Cornell RF, Lakshman AG, McGehee, Jagosky MH, Gupta R, Varnado W FM, Chhabra S, Malek A, Mansour, Barry Paul, Alyssa Barnstead S, Kodali, Amarendra Neppalli, Michaela Liedtke, Swapna Narayana KNG, Yubin Kang, Ankit Kansagra, Elvira Umyarova, Emma C Scott PH, et al. Outcomes of Patients with Multiple Myeloma Refractory to CD38- Targeted Monoclonal Antibody Therapy. *Leukemia*. 2019;33(9):2266–2275.
4. Gill SK, Unawane R, Wang S, Ahn J, Aleman A, Siegel DS, et al. I-Open: inferior outcomes of penta-refractory compared to penta-exposed multiple myeloma patients. *Blood Cancer J*. 2022;12(9):1–4.
5. Goldsmith SR, Fiala MA, Wang B, Schroeder MA, Wildes TM, Ghobadi A, et al. DCEP and bendamustine/prednisone as salvage therapy for quad- and penta-refractory multiple myeloma. *Ann Hematol*. 2020;99(5):1041–8.
6. Dansk Myelomatose Database Årsrapport 2022 [internet]. 2022. Tilgængelig fra: [www.rkkp.dk](http://www.rkkp.dk)
7. Dansk Myelomatose Studiegruppe. Dansk Myelomatose Database Årsrapport 2021. 2021.
8. Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ, Nahi H, San-Miguel JF, Oriol A, et al. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(6):495–505.
9. Usmani SZ, Garfall AL, van de Donk NWCJ, Nahi H, San-Miguel JF, Oriol A, et al. Teclistamab, a B-cell maturation antigen × CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MajesTEC-1): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 study. *The Lancet*. 2021;398(10301):665–74.
10. European Medicines Agency (EMA). EPAR Tecvayli (teclistamab) [internet]. 2022. Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/tecvayli-epar-medicine-overview\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/tecvayli-epar-medicine-overview_en.pdf)





11. EMA. Talvey, PRODUKTRESUMÉ [internet]. [citeret 7. marts 2024]. Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/da/documents/product-information/talvey-epar-product-information\\_da.pdf](https://www.ema.europa.eu/da/documents/product-information/talvey-epar-product-information_da.pdf)
12. Philippe Moreau, Katja Weisel, Valerio De Stefano, Hartmut Goldschmidt, Michel Delforge, Mohamad Mohty, et al. LocoMMotion: A Prospective, Observational, Multinational Study of Real-Life Current Standards of Care in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma—Final Analysis at 2-Year Follow-Up. European Hematology Association (EHA) 2023 Hybrid Congress. 2023;
13. European Medicines Agency (EMA). EPAR Tecvayli (teclistamab) [internet]. 2022. Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/tecvayli-epar-medicine-overview\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/tecvayli-epar-medicine-overview_en.pdf)
14. Medicinrådet. Medicinradets-anbefaling-vedr-teclistamab-til-knoglemarvskraeft-vers-1-0x [internet]. 2024 [citeret 13. august 2024]. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/t/teclistamab-tecvayli-knoglemarvskraeft>
15. European Medicines Agency (EMA). EPAR Talvey EMEA/H/C/005864/0000 [internet]. 2023. Tilgængelig fra: [www.ema.europa.eu/contact](http://www.ema.europa.eu/contact)
16. Nooka AK, Rodriguez C, Mateos MV, Manier S, Chastain K, Banerjee A, et al. Incidence, timing, and management of infections in patients receiving teclistamab for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma in the MajesTEC-1 study. *Cancer*. 2023;
17. Mateos MV, Weisel K, De Stefano V, Goldschmidt H, Delforge M, Mohty M, et al. LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Leukemia*. 2022;36(5):1371–6.
18. Van De Donk NWCJ, Moreau P, Garfall AL, Bhutani M, Oriol A, Nooka AK, et al. 8011 Poster Discussion Session Long-term follow-up from MajesTEC-1 of teclistamab, a B-cell maturation antigen (BCMA) x CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). 2023.
19. Caers J, Paiva B, Zamagni E, Leleu X, Bladé J, Kristinsson SY, et al. Diagnosis, treatment, and response assessment in solitary plasmacytoma: Updated recommendations from a European Expert Panel. Bd. 11, *Journal of Hematology and Oncology*. BioMed Central Ltd.; 2018.
20. Stefanidis K, Yusuf G, Mulita F, Tsalikidis C, Mitsala A, Konstantelou E, et al. Extraosseous Plasmacytomas: A Radiologist’s Perspective—A Narrative Review of the Literature. Bd. 14, *Diagnostics*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.



21. Lesokhin AM, Tomasson MH, Arnulf B, Bahlis NJ, Miles Prince H, Niesvizky R, et al. Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results. *Nat Med.* 2023;29(9):2259–67.
22. Moore DC, Granger K, Hill H, Karabinos A, Davis JA. Elranatamab vs. teclistamab: battle of the BCMA bispecifics in relapsed/refractory multiple myeloma. *Bd. 17, Expert Review of Hematology.* Taylor and Francis Ltd.; 2024. s. 197–200.
23. Shaver J, Horton D, Halford Z. Targeting GPRC5D With Talquetamab: A New Frontier in Bispecific Antibody Therapy for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Ann Pharmacother.* 2024;10600280241271192.
24. Pan D, Richter J. Management of Toxicities Associated with BCMA, GPRC5D, and FcRH5-Targeting Bispecific Antibodies in Multiple Myeloma. *Curr Hematol Malig Rep.* 2024;
25. Ossa DF, Briggs A, McIntosh E, Cowell W, Littlewood T, Sculpher M. Recombinant erythropoietin for chemotherapy-related anaemia: economic value and health-related quality-of-life assessment using direct utility elicitation and discrete choice experiment methods. *Pharmacoeconomics.* 2007;25(3):223–37.
26. Martin T, Saad ;, Usmani Z, Berdeja JG, Agha ; Mounzer, Cohen AD, et al. Ciltacabtagene Autoleucel, an Anti-B-cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy, for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: CARTITUDE-1 2-Year Follow-Up. *J Clin Oncol.* 2022;41:1265–74.
27. National Institute of Health and Care Excellence (NICE). Multiple myeloma - lenalidomide (post bortezomib) (part rev TA171): Evaluation report.
28. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer.* 2006;95:683–90.
29. Cykert S, Joines JD, Kissling G, Hansen CJ. Racial differences in patients' perceptions of debilitated health states. *J Gen Intern Med.* 1999;14(4):217–22.
30. Jakubowiak A, Anguille S, Karlin. Lionel, Chari A, Schinke C, Rasche L, et al. Abstract 3377 Updated Results of Talquetamab, a GPRC5D×CD3 Bispecific Antibody, in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma with Prior Exposure to T-Cell Redirecting Therapies: Results of the Phase 1/2 MonumentAL-1 Study. *ASH Annual Meeting & Exposition.* 2023;



## 6. Sammensætning af fagudvalg

### Medicinerådets fagudvalg vedrørende knoglemarvskræft (myelomatose)

Forperson	Indstillet af
Anne Kærsgaard Mylin <i>Overlæge, ph.d.</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Hæmatologisk Selskab
Medlemmer	Udpeget af
<i>Deltager ikke</i>	Region Nordjylland
Anja Klostergaard (næstforperson) <i>Overlæge</i>	Region Midtjylland
Charlotte Toftmann Hansen <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Bo Amdi Jensen* <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Carsten Helleberg <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Constance Eline Grandjean Poulsen* <i>Specialist</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Kenneth Skov <i>Overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Lisbeth Egeskov <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Carsten Levin <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter

\*Har ikke deltaget i arbejdet med denne vurderingsrapport.



## 7. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	23. oktober 2024	Godkendt af Medicinrådet.

---



## 8. Bilag

### 8.1 IMWG-responskriterier

Standard IMWG response criteria I	
Stringent complete response	Complete response as defined below plus normal free light chain ratio -and absence of clonal cells in bone marrow biopsy by immunohistochemistry ( $\kappa/\lambda$ ratio $\leq 4:1$ or $\geq 1:2$ for $\kappa$ and $\lambda$ patients, respectively, after counting $\geq 100$ plasma cells)
Complete response	Negative immunofixation on the serum and urine and disappearance of any soft tissue plasmacytomas and $<5\%$ plasma cells in bone marrow aspirates
Very good partial response	Serum and urine M-protein detectable by immunofixation but not on electrophoresis or $\geq 90\%$ reduction in serum M-protein plus urine M-protein level $<100$ mg per 24 h
Partial response	$\geq 50\%$ reduction of serum M-protein plus reduction in 24 h urinary M-protein by $\geq 90\%$ or to $<200$ mg per 24 h;
	If the serum and urine M-protein are unmeasurable, a $\geq 50\%$ decrease in the difference between involved and uninvolved FLC levels is required in place of the M-protein criteria;
	If serum and urine M-protein are unmeasurable, and serum-free light assay is also unmeasurable, $\geq 50\%$ reduction in plasma cells is required in place of M-protein, provided baseline bone marrow plasma-cell percentage was $\geq 30\%$ . In



	addition to these criteria, if present at baseline, a $\geq 50\%$ reduction in the size (SPD) <sup>§§</sup> of soft tissue plasmacytomas is also required
Minimal response	$\geq 25\%$ but $\leq 49\%$ reduction of serum M-protein and reduction in 24-h urine M-protein by 50–89%. In addition to the above listed criteria, if present at baseline, a $\geq 50\%$ reduction in the size (SPD) <sup>§§</sup> of soft tissue plasmacytomas is also required
Stable disease	Not recommended for use as an indicator of response; stability of disease is best described by providing the time-to-progression estimates. Not meeting criteria for complete response, very good partial response, partial response, minimal response, or progressive disease
Progressive disease <sup>¶¶</sup> , <sup>   </sup>	Any one or more of the following criteria:

<sup>||</sup> Derived from international uniform response criteria for multiple myeloma. <sup>11</sup> Minor response definition and clarifications derived from Rajkumar and colleagues. <sup>14</sup> When the only method to measure disease is by serum FLC levels: complete response can be defined as a normal FLC ratio of 0.26 to 1.65 in addition to the complete response criteria listed previously. Very good partial response in such patients requires a  $\geq 90\%$  decrease in the difference between involved and uninvolved FLC levels. All response categories require two consecutive assessments made at any time before the institution of any new therapy; all categories also require no known evidence of progressive or new bone lesions or extramedullary plasmacytomas if radiographic studies were performed. Radiographic studies are not required to satisfy these response requirements. Bone marrow assessments do not need to be confirmed. Each category, except for stable disease, will be considered unconfirmed until the confirmatory test is performed. The date of the initial test is considered as the date of response for evaluation of time dependent outcomes such as duration of response.

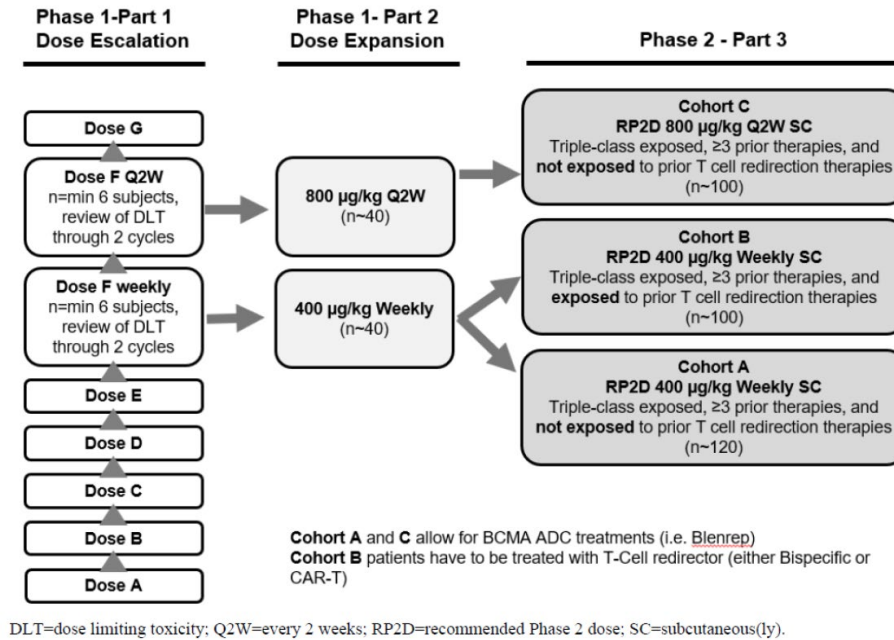
<sup>§§</sup> Plasmacytoma measurements should be taken from the CT portion of the PET/CT, or MRI scans, or dedicated CT scans where applicable. For patients with only skin involvement, skin lesions should be measured with a ruler. Measurement of tumour size will be determined by the SPD.

<sup>¶¶</sup> Positive immunofixation alone in a patient previously classified as achieving a complete response will not be considered progression. For purposes of calculating time to progression and progression-free survival, patients who have achieved a complete response and are MRD-negative should be evaluated using criteria listed for progressive disease. Criteria for relapse from a complete response or relapse from MRD should be used only when calculating disease-free survival.

<sup>|||</sup> In the case where a value is felt to be a spurious result per physician discretion (eg, a possible laboratory error), that value will not be considered when determining the lowest value.



## 8.2 MonumenTAL-1 studieoversigt



## 8.3 IPTW-analysen

Baseline characteristics of patients in studies included for the comparative analysis of efficacy and safety – Talquetamab 0.8 mg/kg Q2W

Talquetamab 0.8 mg/kg Q2W	Observed (Before ATT Weighting)			After ATC Weighting		After ATT Weighting	
	MonumenT AL-1	MajesTE C-1	SM D	MonumenT AL-1	SM D	MajesTE C-1	SM D
	N (%)	N (%)		Weighted N (%)		Weighted N (%)	
	143 (100%)	165 (100%)		145 (100%)		165 (100%)	

Refractory status <sup>1</sup>	≤ Double refractory y <sup>2</sup>			Triple-class refractory y <sup>3</sup>			Quad-class refractory y <sup>4</sup>			
	MonumenT AL-1	MajesTE C-1	SM D	MonumenT AL-1	SM D	MajesTE C-1	SM D	MonumenT AL-1	SM D	MajesTE C-1
	45 (31.0)	37 (22.4)		24 (16.6)	20 (12.1)		41 (28.3)	58 (35.2)		35 (24.1)



Talquetama b .8 mg/kg Q2W	Observed (Before ATT Weighting)			After ATC Weighting		After ATT Weighting	
	MonumenT AL-1	MajesTE C-1	SM D	Main analysis		Sensitivity analysis	
				MonumenT AL-1	SM D	MajesTE C-1	SM D
				N (%)	N (%)	Weighted N (%)	Weighted N (%)
143 (100%)	165 (100%)		145 (100%)		165 (100%)		

		Penta- class refractor y <sup>5</sup>					
ISS stage	I	65 (44.8)	87 (52.7)				
	II	45 (31.0)	58 (35.2)				
	III	35 (24.1)	20 (12.1)				
Time to progression on last regimen	< 3 months	41 (28.3)	50 (30.3)				
	≥ 3 months	104 (71.7)	115 (69.7)				
Extramedulla ry plasmacytom a <sup>6</sup>	Yes	37 (25.5)	28 (17.0)				
	No	108 (74.5)	137 (83.0)				
Number of prior lines of therapy	≤ 4	69 (47.6)	78 (47.3)				
	> 4	76 (52.4)	87 (52.7)				
Years since multiple myeloma diagnosis	< 6	67 (46.2)	81 (49.1)				
	≥ 6	78 (53.8)	84 (50.9)				
Average duration of prior lines (months)	< 10	37 (25.5)	41 (24.8)				
	10-14	35 (24.1)	51 (30.9)				
	≥ 15	73 (50.3)	73 (44.2)				
Age	< 65	63 (43.4)	86 (52.1)				
	≥ 65	82 (56.6)	79 (47.9)				
Hemoglobin (g/dL)	< 12	113 (77.9)	124 (75.2)				
	≥ 12	32 (22.1)	41 (24.8)				
LDH levels (units/L)	< 280	111 (76.6)	123 (74.5)				
	≥ 280	34 (23.4)	42 (25.5)				





Talquetama b .8 mg/kg Q2W		Observed (Before ATT Weighting)			After ATC Weighting		After ATT Weighting	
		MonumenT AL-1	MajesTE C-1	SM D	MonumenT AL-1	SM D	MajesTE C-1	SM D
		N (%)	N (%)		Weighted N (%)		Weighted N (%)	
		143 (100%)	165 (100%)		145 (100%)		165 (100%)	
Creatinine clearance	<60	45 (31.0)	44 (26.7)					
	60 to <90	68 (46.9)	73 (44.2)					
	≥ 90	32 (22.1)	48 (29.1)					
ECOG status	0	56 (38.6)	55 (33.3)					
	1-2	89 (61.4)	110 (66.7)					
Sex	Male	83 (57.2)	96 (58.2)					
	Female	62 (42.8)	69 (41.8)					
Type of multiple myeloma	IgG	77 (53.1)	91 (55.2)					
	Non-IgG	68 (46.9)	74 (44.8)					
Prior stem cell transplant	Yes	114 (78.6)	135 (81.8)					
	No	31 (21.4)	30 (18.2)					
Race <sup>7</sup>	White	125 (86.2)	134 (81.2)					
	Other	20 (13.8)	31 (18.8)					
Cytogenetic profile	Standard	91 (62.8)	110 (66.7)					
	High risk	37 (25.5)	38 (23.0)					
	Low risk	17 (11.7)	17 (10.3)					
<b>Mean SMD (absolute values)</b>								
<b>Percentage of SMDs &gt; 0.1 (absolute values)</b>								
<b>Percentage of SMDs &gt; 0.2 (absolute values)</b>								

**Abbreviations:** ATT, average treatment effect in the treated; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; ESS, effective sample size; IMiD, immunomodulatory drug; ISS, International Staging System; LDH, lactate dehydrogenase; NOBS, number of observations; PI, proteasome inhibitor; Q2W, once every 2 weeks; SC, subcutaneous; SMD, standardized mean difference



The pre-weighting and post-weighting distributions of demographics by intervention group are shown. SMDs >0.2 are considered to indicate important differences between groups.

Main analysis adjusted for refractory status, ISS stage, time to progression on last regimen, extramedullary plasmacytomas, number of prior lines of therapy, years since multiple myeloma diagnosis, average duration of prior lines of therapy, age, haemoglobin level, LDH level, creatinine clearance, ECOG status, sex, type of multiple myeloma, and prior stem cell transplant. The sensitivity analysis including all variables adjusted for all variables in the main analysis, plus race and cytogenetic profile.

<sup>1</sup> Refractoriness was defined by International Myeloma Working Group consensus criteria (MonumenTAL-1).

<sup>2</sup> Refractory status of less than triple refractory; <sup>3</sup> Refractory to 1 IMiD, 1 PI, and 1 anti-CD38 monoclonal antibody; <sup>4</sup> Refractory to  $\geq 2$  IMiDs, 1 PI, and 1 anti-CD38 monoclonal antibody or  $\geq 2$  PIs, 1 IMiD, and 1 anti-CD38 monoclonal antibody; <sup>5</sup> Refractory to  $\geq 2$  IMiDs,  $\geq 2$  PIs, and 1 anti-CD38 monoclonal antibody; <sup>6</sup> Refers to soft-tissue mass that is not in contact with bone; does not include bone-based plasmacytomas. (Caers et al. 2018); <sup>7</sup> At least 1 of del17p, t(14;16), or t(4;14).



## 8.4 EQ-5D-5L antal besvarelser ved de forskellige indsamlingstidspunkter

**Table 8-1. Pattern of missing data and completion, MonumenTAL-1 talquetamab, Cohort C**

<b>Time point</b>	<b>HRQoL- population N</b>	<b>Missing N (%)</b>	<b>Expected to complete N</b>	<b>Completion N (%)</b>
	Number of patients at randomization	Number of patients for whom data is missing (% of patients at randomization)	Number of patients "at risk" at time point X	Number of patients who completed (% of patients expected to complete)
<b>Baseline</b>	109	4 (3.7%)	109	105 (96.3%)
<b>Treatment cycle 1</b>	109	15 (13.8%)	103	88 (85.4%)
<b>Treatment cycle 3</b>	109	17 (15.6%)	85	68 (80.0%)
<b>Treatment cycle 5</b>	109	13 (11.9%)	76	63 (82.9%)
<b>Treatment cycle 7</b>	109	16 (14.7%)	72	56 (77.8%)
<b>Treatment cycle 9</b>	109	15 (13.8%)	67	52 (77.6%)
<b>Treatment cycle 11</b>	109	24 (22.0%)	53	29 (54.7%)
<b>Treatment cycle 13</b>	109	14 (12.8%)	34	20 (58.8%)
<b>Treatment cycle 15</b>	109	10 (9.2%)	15	5 (33.3%)



**Table 8-2. Pattern of missing data and completion, MajesTEC-1 teclistamab**

<b>Time point</b>	<b>HRQoL- population N</b>	<b>Missing N (%)</b>	<b>Expected to complete N</b>	<b>Completion N (%)</b>
	Number of patients at randomization	Number of patients for whom data is missing (% of patients at randomization)	Number of patients “at risk” at time point X	Number of patients who completed (% of patients expected to complete)
<b>Baseline</b>	125	29 (23.2%)	125	96 (76.8%)
<b>Treatment cycle 2</b>	125	15 (12.0%)	94	79 (84.0%)
<b>Treatment cycle 4</b>	125	12 (9.6%)	81	69 (85.2%)
<b>Treatment cycle 6</b>	125	19 (15.2%)	77	58 (75.3%)
<b>Treatment cycle 8</b>	125	15 (12.0%)	73	58 (79.5%)
<b>Treatment cycle 10</b>	125	21 (16.8%)	66	45 (68.2%)
<b>Treatment cycle 12</b>	125	20 (16.0%)	59	39 (66.1%)
<b>Treatment cycle 14</b>	125	23 (18.4%)	55	32 (58.2%)
<b>Treatment cycle 16</b>	125	16 (12.8%)	52	36 (69.2%)
<b>Treatment cycle 18</b>	125	17 (13.6%)	46	29 (63.0%)
<b>Treatment cycle 20</b>	125	13 (10.4%)	39	26 (66.7%)
<b>Treatment cycle 22</b>	125	20 (16.0%)	38	18 (47.4%)
<b>Treatment cycle 24</b>	125	26 (20.8%)	31	5 (16.1%)



## 8.5 5Q-5D-5L forskel i nytteværdier mellem talquetamab og teclistamab

Tabel 8-3. Opsummering af 5Q-5D-5L-nyttværdier fra MonumentAL-1 og MajesTEC-1

	Talquetamab (MonumenTAL-1) (MMRM estimater for hele studieperioden)			Teclistamab (MajesTEC-1) (MMRM estimater for hele studieperioden)		
	n	Gennemsnit ved baseline	Least squares mean (SE)	n	Gennemsnit ved baseline	
EQ-5D-5L-nyttværdier Ikke justeret	94	0,71 (0,31)	0,74 (0,02)	74	0,71 (0,30)	■
EQ-5D-5L-nyttværdier Justeret med danske præferencevægte	94	0,71 (0,31)	0,72 (0,03)	74	0,71 (0,30)	■



## 8.6 Alvorlige uønskede hændelser

**Tabel 8-4. Serious adverse events (≥ 5 % Any Grade)**

Adverse events	Talquetamab 0.8 mg/kg Q2W (N=145)		Teclistamab (N=165)	
	Number of patients with adverse events		Number of patients with adverse events	
Total number of participants with 1 or more serious TEAE	70	48.3%	113	68.5%
MedDRA system organ class/preferred term				
Infections and infestations	23	15.9%	78	47.3%
Immune system disorders	15	10.3%	14	8.5%
Cytokine release syndrome	15	10.3%	14	8.5%
General disorders and administration site conditions	8	5.5%	23	13.9%
Pyrexia	7	4.8%	10	6.1%
Nervous system disorders	13	9.0%	13	7.9%
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	6	4.1%	14	8.5%

\*A serious adverse event is an event or reaction that results in death, is life-threatening, requires hospitalization or prolongation of existing hospitalization, results in persistent or significant disability or incapacity, or is a birth defect.

## 8.7 PSA inputs

**Tabel 8-5. Overview of parameters in the PSA**

Input parameter	Point estimate	Lower bound	Upper bound	Probability distribution
<b>Overall Survival</b>				
Talquetamab	Weibull	-	-	Cholesky decomposition
Teclistamab	Lognormal	-	-	Cholesky decomposition
<b>Progression-free survival</b>				
Talquetamab	Lognormal	-	-	Cholesky decomposition



Input parameter	Point estimate	Lower bound	Upper bound	Probability distribution
Teclistamab	Lognormal	-	-	Cholesky decomposition
<b>Time to treatment discontinuation</b>				
Talquetamab	Lognormal	-	-	Cholesky decomposition
Teclistamab	Lognormal	-	-	Cholesky decomposition
<b>Patient characteristics</b>				
Age (mean)	63.90	62.43	65.37	Normal
Proportion of female	0.42	-	-	-
Body weight (mean)	75.02	72.47	77.57	Normal
Body surface area (mean)	1.83	1.79	1.87	Normal
<b>HSUV</b>				
PPS	0.74	0.61	0.85	Beta
<b>AE-related disutilities</b>				
Anaemia	-0.31	-0.25	-0.37	Beta
AST increased	-0.07	-0.06	-0.08	Beta
Asthenia and fatigue	-0.12	-0.10	-0.14	Beta
CRS, Grade 1-2	-0.11	-0.09	-0.13	Beta
CRS, Grade 3+	-0.71	-0.56	-0.83	Beta
Diarrhea	-0.10	-0.08	-0.12	Beta
Dyspnea	0.00	0.00	0.00	Beta
Febrile neutropenia	-0.39	-0.32	-0.47	Beta
Gamma-glutamyltransferase increased	-0.07	-0.06	-0.08	Beta
Hyperglycemia	-0.07	-0.06	-0.09	Beta
Hypertension	0.00	0.00	0.00	Beta
Hypokalemia	-0.20	-0.16	-0.24	Beta
Hyponatremia	0.00	0.00	0.00	Beta
Hypophosphatemia	-0.15	-0.12	-0.18	Beta
Leukopenia	-0.07	-0.06	-0.08	Beta
Lymphopenia	-0.07	-0.06	-0.08	Beta
Nausea	0.00	0.00	0.00	Beta



Input parameter	Point estimate	Lower bound	Upper bound	Probability distribution
Neurotoxicity, Grade 1-2	0.00	0.00	0.00	Beta
Neurotoxicity, Grade 3+	0.00	0.00	0.00	Beta
Neutropenia	-0.15	-0.12	-0.18	Beta
Pneumonia	-0.19	-0.15	-0.23	Beta
Pyrexia	-0.07	-0.06	-0.08	Beta
Sepsis	-0.20	-0.16	-0.24	Beta
Thrombocytopenia	-0.31	-0.25	-0.37	Beta
<b>AE durations (days)</b>				
Anemia	22.88	18.39	27.36	Normal
AST increased	8.33	6.70	9.97	Normal
Asthenia and fatigue	22.67	18.22	27.11	Normal
CRS, Grade 1-2	4.76	3.82	5.69	Normal
CRS, Grade 3+	4.00	3.22	4.78	Normal
Diarrhea	9.00	7.24	10.76	Normal
Dyspnea	1.00	0.80	1.20	Normal
Febrile neutropenia	11.00	8.84	13.16	Normal
Gamma-glutamyltransferase increased	14.60	11.74	17.46	Normal
Hyperglycemia	15.00	12.06	17.94	Normal
Hypertension	4.80	3.86	5.74	Normal
Hypokalemia	22.50	18.09	26.91	Normal
Hyponatremia	6.33	5.09	7.57	Normal
Hypophosphatemia	4.27	3.44	5.11	Normal
Leukopenia	20.00	16.08	23.92	Normal
Lymphopenia	48.67	39.13	58.21	Normal
Nausea	7.00	5.63	8.37	Normal
Neurotoxicity, Grade 1-2	30.81	24.77	36.85	Normal
Neurotoxicity, Grade 3+	8.14	6.55	9.74	Normal
Neutropenia	23.59	18.97	28.22	Normal
Pneumonia	10.00	8.04	11.96	Normal
Pyrexia	6.50	5.23	7.77	Normal
Sepsis	1.00	0.80	1.20	Normal
Thrombocytopenia	19.11	15.37	22.86	Normal





Input parameter	Point estimate	Lower bound	Upper bound	Probability distribution
<b>Other settings</b>				
Vial sharing	0.50	0.40	0.60	Beta
<b>Hospitalization for administration</b>				
Talquetamab hospital days (week 1)	7.00	5.63	8.37	Normal
Talquetamab hospital days (week 2)	1.00	0.80	1.20	Normal
Teclistamab hospital days (week 1)	4.00	3.22	4.78	Normal
Teclistamab hospital days (week 2)	2.00	1.61	2.39	Normal
<b>Routine care (pre progression/ post progression) talquetamab and teclistamab)</b>				
Hematologist visit	0.25	0.24	0.26	Lognormal
Full blood count	0.25	0.24	0.26	Lognormal
Biochemistry	0.25	0.24	0.26	Lognormal
Protein electrophoresis	0.25	0.24	0.26	Lognormal
Quantitative immunoglobulin	0.00	0.00	0.00	Lognormal
Urinary light chain excretion	0.25	0.24	0.26	Lognormal
Renal function test	0.00	0.00	0.00	Lognormal
Vital signs, including oxygen saturation	0.00	0.00	0.00	Lognormal
Serum calcium corrected for albumin	0.00	0.00	0.00	Lognormal
<b>% Subsequent treatments - Talquetamab</b>				
Kd	0.33	0.24	0.43	Dirichlet
PVd	0.33	0.24	0.43	Dirichlet
Pd	0.33	0.24	0.43	Dirichlet
<b>% Subsequent treatments - Teclistamab</b>				
Kd	0.33	0.24	0.43	Dirichlet
PVd	0.33	0.24	0.43	Dirichlet
Pd	0.33	0.24	0.43	Dirichlet
<b>% patients taking subsequent treatment upon disease progression</b>				
Talquetamab	76.8%	0.60	0.90	Beta
Physician's choice	65.8%	0.53	0.78	Beta
<b>Median duration of subsequent treatment (month)</b>				
Talquetamab	6.30	5.07	7.53	Normal



Input parameter	Point estimate	Lower bound	Upper bound	Probability distribution
Teclistamab	6.30	5.07	7.53	Normal
<b>Adverse events</b>				
<b>Talquetamab</b>				
Anaemia	28%	0.21	0.35	Beta
AST increased	2%	0.00	0.05	Beta
Asthenia and fatigue	2%	0.00	0.05	Beta
CRS, Grade 1-2	74%	0.66	0.81	Beta
CRS, Grade 3+	1%	0.00	0.03	Beta
Diarrhoea	1%	0.00	0.03	Beta
Dyspnea	1%	0.00	0.03	Beta
Febrile neutropenia	1%	0.00	0.03	Beta
Gamma-glutamyltransferase increased	3%	0.01	0.07	Beta
Hyperglycemia	1%	0.00	0.04	Beta
Hypertension	3%	0.01	0.07	Beta
Hypokalaemia	6%	0.02	0.10	Beta
Hyponatremia	2%	0.00	0.05	Beta
Hypophosphatemia	8%	0.04	0.12	Beta
Leukopenia	12%	0.08	0.18	Beta
Lymphopenia	27%	0.20	0.34	Beta
Nausea	0%	0.00	0.00	Beta
Neurotoxicity, Grade 1-2	30%	0.23	0.37	Beta
Neurotoxicity, Grade 3+	5%	0.02	0.09	Beta
Neutropenia	22%	0.16	0.29	Beta
Pneumonia	2%	0.00	0.05	Beta
Pyrexia	1%	0.00	0.04	Beta
Sepsis	1%	0.00	0.03	Beta
Thrombocytopenia	19%	0.13	0.25	Beta
<b>Teclistamab</b>				
Anaemia	38%	0.30	0.45	Beta
AST increased	1%	0.00	0.03	Beta
Asthenia and fatigue	4%	0.01	0.07	Beta
CRS, Grade 1-2	72%	0.64	0.78	Beta
CRS, Grade 3+	1%	0.00	0.02	Beta



Input parameter	Point estimate	Lower bound	Upper bound	Probability distribution
Diarrhoea	4%	0.01	0.07	Beta
Dyspnea	1%	0.00	0.02	Beta
Febrile neutropenia	4%	0.01	0.07	Beta
Gamma-glutamyltransferase increased	3%	0.01	0.06	Beta
Hyperglycaemia	4%	0.02	0.08	Beta
Hypertension	6%	0.03	0.10	Beta
Hypokalaemia	5%	0.02	0.09	Beta
Hyponatremia	5%	0.02	0.09	Beta
Hypophosphatemia	7%	0.03	0.11	Beta
Leukopenia	9%	0.05	0.14	Beta
Lymphopenia	35%	0.28	0.42	Beta
Nausea	1%	0.00	0.02	Beta
Neurotoxicity, Grade 1-2	16%	0.11	0.22	Beta
Neurotoxicity, Grade 3+	1%	0.00	0.02	Beta
Neutropenia	65%	0.58	0.72	Beta
Pneumonia	13%	0.09	0.19	Beta
Pyrexia	1%	0.00	0.02	Beta
Sepsis	2%	0.01	0.05	Beta
Thrombocytopenia	22%	0.16	0.29	Beta

**Medicinrådets sekretariat**

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal  
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00  
medicinraadet@medicinraadet.dk

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)