

# Medicinrådets anbefaling vedr. ciltacabtagene autoleucel til behandling af patienter med knoglemarvskræft, som har fået mindst tre tidligere terapi

*- herunder et immunmodulerende middel, en proteasomhæmmer og et anti-CD38-antistof, og som har udvist sygdomsprogression under den sidste terapi*

# Anb



### Dokumentoplysninger

**Godkendt** 27. september 2023

**Ikrafttrædelsesdato** 27. september 2023

**Dokumentnummer** 179476

**Versionsnummer** 1.0

### Sagsoplysninger

**Lægemiddel** Ciltacabtagene autoleucel (Carvykti)

**Indikation** Ciltacabtagene autoleucel er indiceret til behandling af voksne patienter med recidiverende og refraktær myelomatose, 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.

**Lægemiddelfirma** Janssen-Cilag A/S

**ATC-kode** L01XL05

### Sagsbehandling

**Anmodning modtaget fra ansøger** 30. marts 2022

**Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0)** 12. april 2023

**Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden** 18. august 2023

**Rådets anbefaling** 27. september 2023

**Sagsbehandlingstid** 24 uger (168 dage)

**Fagudvalg** Fagudvalget vedr. knoglemarvskræft



## Anbefaling

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

Medicinrådet vurderer, at behandling med cilta-cel udskyder tiden til sygdomsprogression og øger patienternes overlevelse sammenlignet med nuværende standardbehandling, som er pomalidomid – eller carfilzomib-holdig behandling. Det er ikke vist, at behandling med cilta-cel er kurativ. Det er meget usikkert, hvor stor effekten er, da cilta-cel kun er undersøgt i et enkeltarmet ukontrolleret studie, dvs. uden direkte sammenligning med andre behandlingsmuligheder. Samtidig giver cilta-cel patienterne flere og sværere bivirkninger.

Behandling med cilta-cel er dyrere end nuværende standardbehandling. Samlet set vurderer Medicinrådet derfor, at omkostningerne ikke er rimelige i forhold til effekten, særligt når usikkerheden om effekten tages i betragtning. Medicinrådet opfordrer i stedet lægemiddelvirksomheden til at sænke prisen. Virksomheden har først mulighed for at levere behandlingen om 6 til 12 måneder.

©Medicinrådet, 2023  
Publikationen kan frit refereres  
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet, 28. september 2023



# Opsummering

## Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel) til behandling af voksne patienter med recidiverende/refraktær myelomatose, som har fået mindst tre tidligere behandlingslinjer, herunder et immunmodulerende stof, en proteasomhæmmer og et anti-CD38-antistof, 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. Knoglemarvskræft er den næsthøypigste hæmatologiske kræftsygdom i Danmark, hvor i alt ca. 2.300 patienter anslås at leve med sygdommen [1]. Der diagnosticeres ca. 380 behandlingskrævende patienter om året i Danmark, og medianalder ved diagnose er ca. 71 år [2]. Knoglemarvskræft 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].

De seneste overlevelsesdata på danske patienter er i henhold til den seneste 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 en samlet opgørelse for patienter i 4. behandlingslinje. Studier indikerer dog, at de, som er penta-refraktære, har en medianoverlevelse på ca. 6 måneder [5], mens median overlevelsen er omkring 13 måneder for de, som kommer i behandling med PomDex [6].

## Ciltacabtagene autoleucel

Ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel) er et CAR-T-celle produkt, der er rettet mod *B-cell maturation antigen* (BCMA), som udtrykkes på overfladen af plasmablaste, plasmaceller og maligne plasmaceller. Behandlingen består af en enkelt dosis til infusion, som indeholder en dispersion af CAR-positive levedygtige T-celler. Dosis er  $0,75 \times 10^6$  CAR positive levedygtige T-celler/kg legemsvægt.

Cilta-cel er indiceret til behandling af voksne patienter med recidiverende og refraktær myelomatose, 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.

Cilta-cel har status af *orphan medicine* i EMA og har modtaget en betinget godkendelse af EMA.



EMA's betingede markedsføringsgodkendelse betyder, at ansøger skal eftersende resultater fra fase 3-studiet, CARTITUDE-4, senest december 2026. CARTITUDE-4 sammenligner effekt og sikkerhed af cilta-cel overfor pomalidomid, bortezomib og dexamethason eller daratumumab, pomalidomid og dexamethason for patienter, der tidligere har fået 1-3 behandlingslinjer.

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

Myelomatose er en behandlingsfølsom sygdom, hvor der bruges flere forskellige lægemidler. Behandlingen er en kombination af kemo- og immunterapi, der gives i forskellige behandlingsregimer og som hovedregel kontinuerligt frem til sygdomsprogression.

4. linjebehandlingen er til patienter med behandlingskrævende sygdomsprogression efter/under 3. linjebehandling og omfatter to patientundergrupper: Patienter, der er carfilzomib-refraktære, og patienter, der er pomalidomid-refraktære. Patienter, der når 4. linjebehandling, er en heterogen gruppe af patienter, hvoraf mange vil have en dårlig almentilstand (PS > 1). Med den nuværende behandlingsalgoritme er samtlige patienter blevet eksponeret for et immunmodulerende lægemiddel, en proteasomhæmmer og et anti-CD38 antistof og er dermed *triple-class* eksponeret. Behandling i 4. linje er, jf. Medicinrådets behandlingsvejledning, pomalidomid-dexamethason (PomDex), carfilzomib-dexamethason (CarDex) eller pomalidomid-bortezomib-dexamethason (PomBorDex). Oftest er CarDex blevet anvendt i tidligere linjer og vil derfor ikke være relevant. Medicinrådet skønner, at halvdelen af patienter, der når til 4. linje, vil modtage pomalidomid-holdig – eller sjældent carfilzomib-holdig behandling. Den anden halvdel vil tilbydes klinisk protokollert behandling, palliation eller lavintensiv cytoreducerende behandling.

#### **Effekt og sikkerhed**

Datagrundlaget for Medicinrådets vurdering af cilta-cel til recidiverende/refraktær myelomatose består af en indirekte sammenligning af et ukontrolleret enkelarmet klinisk studie (CARTITUDE-1) overfor et prospektivt observationelt studie (LocoMMotion). Ansøger har udført komparative analyser af CARTITUDE-1 overfor LocoMMotion på effektmålene: respons på behandling, progressionsfri overlevelse (PFS) og samlet overlevelse (OS).

Ansøgers analyse indikerer, at patienter, der behandles med cilta-cel, har en længere samlet og progressionsfri overlevelse (hhv. OS og PFS) ift. patienter, der behandles med standardbehandling (SOC). Der er imidlertid stor usikkerhed omkring forskellen i OS og PFS mellem de to behandlinger grundet det indirekte datagrundlag (beskrevet i afsnit 2.4.1). Yderligere usikkerhed forbundet med vurderingen kommer af, at data stammer fra ét fase 1b/2-studie med relativt få patienter (n=113) samt, at CAR-T celleterapi er en ny behandlingsmodalitet inden for myelomatose, hvorfor erfaring med langtidseffekt og sikkerhed er meget begrænset.

På det foreliggende datagrundlag konkluderer Medicinrådet, at der er risiko for flere og sværere bivirkninger ved behandling med cilta-cel end med SOC. Der er risiko for meget alvorlige og svære neurologiske bivirkninger forbundet med behandling med cilta-cel. Det gælder især neurotoxicitet, der ikke omfatter "*Immun effektor celle associeret*



neurotoksitet syndrom" (ICANS) eller cytokinfrigivelsessyndrom (CRS). Pga. størrelsen på studiepopulationen i CARTITUDE-1 er der en risiko for, at sjældne uønskede hændelser ikke er opfanget på nuværende tidspunkt.

### Omkostningseffektivitet

Ansøger har indsendt en cost-utility analyse til at estimere omkostningseffektiviteten af cilta-cel sammenlignet med SOC. Den sundhedsøkonomiske analyse er baseret på en partitioned survival model og tager udgangspunkt i data fra studierne CARTITUDE-1 og LocoMMotion. Analysen er baseret på data for PFS, OS og livskvalitet. På baggrund af Medicinrådets gennemgang af den indsendte analyse er der foretaget ændringer i analysen, så den bedst muligt afspejler dansk klinisk praksis.

I Medicinrådets hovedanalyse estimeres en gennemsnitlig QALY-gevinst på 4,2 QALY (5,3 leveår), mens de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient er ca. [redacted] DKK (flad rabat) og [redacted] DKK (effektbaseret aftale). Dette giver inkrementelle omkostningerne pr. vundet QALY (ICER) på hhv. ca. [redacted] DKK pr. QALY (flad rabat) og [redacted] DKK pr. QALY (effektbaseret aftale). Resultaterne af Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel A og Tabel B. De inkrementelle omkostninger er primært drevet af lægemiddelomkostninger forbundet med cilta-cel behandlingen, mens QALY-gevinsten er drevet af, at cilta-cel forlænger patienternes overlevelse sammenlignet med SOC.

Medicinrådets følsomhedsanalyser viser, at der særligt er usikkerhed omkring størrelsen af QALY-gevinsten, som er udslagsgivende for usikkerheden på ICER'en. Usikkerheden forbundet med QALY-gevinsten er drevet af, at der er stor usikkerhed forbundet med at ekstrapolere studiedata for OS og dermed estimere overlevelsesgevinsten. I Medicinrådets følsomhedsanalyser, hvor ekstrapolering af OS-data varieres til den mest optimistiske og mest pessimistiske ekstrapolering, varierer QALY-gevinsten mellem 4,6 og 1,9 QALY, hvilket giver et ICER-spænd på [redacted] DKK til [redacted] DKK pr. QALY (flad rabat) og [redacted] DKK til [redacted] DKK pr. QALY (effektbaseret aftale). Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse baseret på flad rabat, diskonterede tal

	Cilta-cel	SOC	Forskel
<b>Totale omkostninger</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale leveår	6,80	1,5	5,3
<b>Totale QALY</b>	<b>5,36</b>	<b>1,17</b>	<b>4,2</b>

<b>Forskel i omkostninger pr. vundet leveår</b>	Beregnet med AIP: 478.906 DKK
	Beregnet med SAIP: [redacted] DKK
<b>Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)</b>	Beregnet med AIP: 601.237 DKK
	Beregnet med SAIP: [redacted] DKK



**Tabel B. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse baseret på effektbaseret aftale, diskonterede tal**

	Cilta-cel	SOC	Forskel
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	6,80	1,5	5,3
Totale QALY	5,36	1,17	4,2
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår		Beregnet med SAIP: ■ DKK	
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		Beregnet med SAIP: ■ DKK	

### Budgetkonsekvenser

Medicinrådet vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af cilta-cel som mulig standardbehandling til knoglemarvskræft vil være ca. ■ DKK (flad rabat) og ■ DKK (effektbaseret aftale) i år 5. Når analysen er udført med AIP, er budgetkonsekvenserne 59,3 mio. DKK. Dette estimat er baseret på et patientoptag på 25 nye patienter årligt.



# Indholdsfortegnelse

<b>1.</b>	<b>Baggrund</b> .....	<b>13</b>
1.1	Om vurderingen .....	13
1.2	Knoglemarvskræft.....	13
1.3	Ciltacabtagene autoleucel .....	14
1.4	Nuværende behandling .....	15
<b>2.</b>	<b>Effekt og sikkerhed</b> .....	<b>18</b>
2.1	Litteratursøgning.....	18
2.2	Kliniske studier.....	19
2.2.1	CARTITUDE-1.....	20
2.2.2	LocoMMotion .....	21
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	22
2.3.1	Patientpopulation .....	22
2.3.2	Intervention .....	26
2.3.3	Komparator .....	27
2.3.4	Effektmål .....	28
2.4	Sammenligning af effekt .....	29
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	29
2.4.2	Samlet overlevelse (OS) .....	31
2.4.3	Progressionsfri overlevelse (PFS) .....	36
2.5	Sammenligning af sikkerhed .....	40
2.5.1	Helbredsrelateret livskvalitet EORTC QLQ-C30.....	45
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed .....	46
<b>3.</b>	<b>Sundhedsøkonomisk analyse</b> .....	<b>47</b>
3.1	Analyseperspektiv.....	47
3.2	Model.....	48
3.3	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet.....	49
3.4	Omkostninger .....	52
3.4.1	Lægemiddelomkostninger .....	53
3.4.2	Hospitalsomkostninger .....	54
3.4.2.1	Administrations-, monitorerings- og terminale omkostninger.....	54
3.4.3	Bivirkningsomkostninger .....	57
3.4.4	Efterfølgende behandlinger .....	58
3.4.5	Patientomkostninger .....	59
3.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse .....	60
3.6	Resultater.....	61
3.6.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse baseret på fald rabat .....	61
3.6.2	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse ved effektbaseret aftale .....	61
3.6.3	Medicinrådets følsomhedsanalyser .....	62





<b>4.</b>	<b>Budgetkonsekvenser .....</b>	<b>67</b>
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel .....	67
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen .....	68
4.2.1	Resultat af budgetkonsekvensanalysen ved effektbaseret aftale .....	68
<b>5.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>69</b>
<b>6.</b>	<b>Referencer .....</b>	<b>70</b>
<b>7.</b>	<b>Sammensætning af fagudvalg.....</b>	<b>73</b>
<b>8.</b>	<b>Versionslog .....</b>	<b>74</b>
<b>9.</b>	<b>Bilag.....</b>	<b>75</b>
9.1	Igangværende studier af ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel) .....	75
9.2	SOC-behandling i LocoMMotion .....	77
	.. [REDACTED]	
9.4	Eksklusionskriterier fra CARTITUDE-1 (EMA EPAR) .....	82
9.5	OS for mITT populationen .....	84
9.6	PFS for mITT populationen.....	85
9.7	Smoothed hazard - OS .....	86
9.8	Smoothed hazard - PFS .....	87
	[REDACTED] .....	
9.10	Oversigt over parametre inkluderet i probabilistisk sensitivtetsanalyse.....	90



### Sådan udarbejder Medicinrådet sine anbefalinger

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

Fagudvalgene består af læger, patienter, farmaceuter, sygeplejersker og andre, som bidrager med afgørende viden om sygdom og behandling på hver deres område. Fagudvalgene vurderer og analyserer sagens datagrundlag med fokus på at kortlægge lægemidlets effekter, bivirkninger og omkostninger.

Sekretariatet understøtter fagudvalgene som proces- og metodeansvarlig og bidrager herudover med sundhedsvidenskabelige, biostatistiske, sundhedsøkonomiske, juridiske og kommunikative kompetencer.

Fagudvalgene og sekretariatet udarbejder i fællesskab udkast til den vurderingsrapport, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Rådet træffer de endelige beslutninger om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser.

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 73.



# 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>CAR T:</b>	<i>Chimeric antigen T cell receptors</i>
<b>CarCyDex:</b>	Carfilzomib, cyklofosfamid og dexamethason
<b>CarDex:</b>	Carfilzomib og dexamethason
<b>Cilta-cel:</b>	Ciltacabtagene autoleucel
<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 Studieguppe
<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>	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life of Cancer Patients</i>
<b>EPAR:</b>	<i>European Public Assessment Report</i>
<b>EQ-5D-5L:</b>	<i>European Quality of Life - 5 Dimensions – 5 Levels</i>
<b>GHS:</b>	Global livskvalitetsscore
<b>HDT:</b>	Højdosis 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>	”Immun effektor celle associeret neurotoksitet syndrom” ( <i>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>IPW:</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>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>Patielt 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>RR:</b>	Relativ risiko
<b>RRMM:</b>	<i>Relaps/relapsed/refractory multiple myeloma</i>
<b>SAIP:</b>	Sygehusapotekernes indkøbspris
<b>SCR:</b>	Stringent komplet respons ( <i>stringent comple response</i> )
<b>SMD:</b>	<i>Standardized Mean Difference</i>
<b>SOC:</b>	Standardbehandling ( <i>Standard of care</i> )
<b>VGPR:</b>	Meget godt partielt respons ( <i>very good partial response</i> )



# 1. Baggrund

## 1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet ciltacabtagene autoleucel til behandling af voksne patienter med recidiverende og refraktær knoglemarvskræft, som har fået mindst tre tidligere behandlingslinjer, herunder et immunmodulerende middel, en proteasomhæmmer og et 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 EU den 25. maj 2022.

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 og livsforkortende sygdom. Der findes dog gode behandlingsmuligheder, der gør, at man kan bringe sygdommen i ro og leve med den i mange år. Sygdommen udgår fra knoglemarvens plasmaceller og kan påvirke en række forskellige organsystemer. Herunder skeletdestruktion, der kan vise sig ved brud på knoglerne, sammenfald af ryghvirvlerne og forhøjet kalk i blodet. Myelomatosens fortrængning af knoglemarvens raske væv kan resultere i et svækket immunforsvar og blodmangel. De syge 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 bruges til at stille diagnosen og følge sygdommens udvikling.

Knoglemarvskræft er den næsthyppigste hæmatologiske kræftsygdom i Danmark, hvor i alt ca. 2.300 patienter anslås at leve med sygdommen [1]. Der diagnosticeres ca. 380 behandlingskrævende patienter om året i Danmark, og medianalder ved diagnose er ca. 71 år [2]. Risikoen for at få knoglemarvskræft stiger med alderen og forekommer lidt hyppigere hos mænd end hos kvinder [7]. Prævalensen er stigende, i takt med at prognosen er blevet bedre.

Prognosen for de yngre patienter blev forbedret, i forbindelse med at man indførte højdosis kemoterapi i begyndelsen af 1990'erne. Siden hen er der tilkommet mange nye behandlinger, der gradvist har forbedret prognosen for både yngre og ældre patienter hvert år. De nye lægemidler i form af proteasomhæmmere (PI), immunmodulerende lægemidler (IMiDs) og særligt monoclonale antistoffer (mAbs) har resulteret i, at 5-års



overlevelsen er steget mere end 10 %-point i løbet af de sidste 5 år. I Dansk Myelomatose Studiegruppens (DMSG) seneste årsrapport fra 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 de samme patientgrupper er 69 %, 40 % og 53 % [4].

Knoglemarvskræft 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]. Sygdommen er behandlingskrævende ved organpåvirkning, herunder skeletskade, nyrepåvirkning, forhøjet kalk i blodet og blodmangel (myeloma defining events, MDE-kriterier). Hos undergruppen, der endnu ikke har organpåvirkning, men har markant øget risiko for at udvikle dette inden for kort tid, bør behandling overvejes [7].

I kræftcellerne 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 [2,3,7].

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 har risikoprofilen betydning ift. prognostisering og ved deltagelse i forskning, men anvendes ikke rutinemæssigt ved behandlingsvalg. Dette forventes at ændre sig i fremtiden.

### 1.3 Ciltacabtagene autoleucel

Ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel/Carvykti) er et CAR-T-celle-produkt, der er rettet mod *B-cell maturation antigen* (BCMA), som udtrykkes af plasmablaster, plasmaceller og af maligne plasmaceller. Cilta-cel er således et anti-BCMA genetisk modificeret autologt T-celle-produkt rettet mod BCMA-positive celler. T-cellerne, som anvendes ved fremstilling af cilta-cel, er autologe, det vil sige, at de kommer fra patienten selv. Behandlingen foregår ved, at patienten leukafereses ved en særlig form for blodtapning kaldet aferese. Herved opsamles de hvide blodlegemer (T-celler) fra patienten, som er udgangspunktet for fremstillingen af CAR-T. Fra leukaferese-produktet isoleres og aktiveres T-lymfocytter, der efterfølgende genmanipuleres til at udtrykke den specifikke BCMA-CAR. Til sidst ekspanderes CAR-T-cellerne. Det færdige produkt re-infunderes i patienten, som forinden har fået en forbehandling bestående af lymfocyt-depleterende kemoterapi.

#### Indikation

Cilta-cel er indiceret til behandling af voksne patienter med recidiverende og refraktær myelomatose, som har fået mindst tre tidligere behandlingslinjer, herunder et immunmodulerende stof, en proteasomhæmmer og et anti-CD38-antistof, og som har udvist sygdomsprogression under den sidste behandlingslinje.



Cilta-cel har status af *orphan medicine* i EMA og har modtaget en betinget godkendelse af EMA.

EMA's betingede markedsføringsgodkendelse betyder at, ansøger skal eftersende resultater fra fase 3-studiet, CARTITUDE-4, der sammenligner effekt og sikkerhed af cilta-cel overfor pomalidomid, bortezomib og dexamethason eller daratumumab, pomalidomid og dexamethason (forventet *Primary Completion Date*: 10. april 2026).

#### **Dosis**

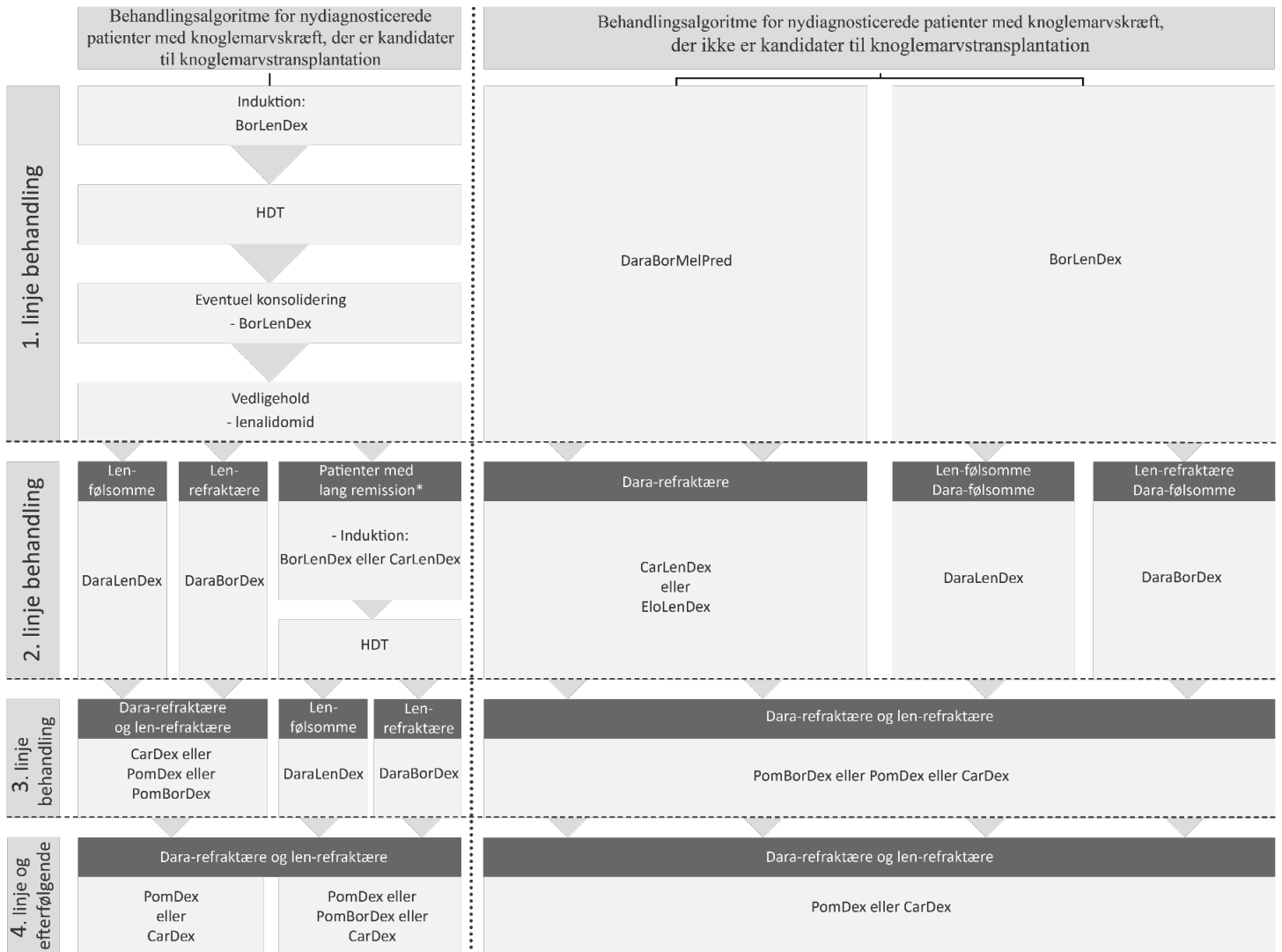
Behandlingen består af en enkelt dosis til infusion, som indeholder en dispersion af CAR-positive levedygtige T-celler. Dosis er  $0,75 \times 10^6$  CAR-positive levedygtige T-celler/kg legemsvægt (uden at overstige  $1,0 \times 10^8$  CAR-positive levedygtige T-celler). I praksis er doseringen for patienter på 100 kg og derunder:  $0,5 - 1,0 \times 10^6$  CAR-positive levedygtige T-celler/kg legemsvægt. Patienter over 100 kg får:  $0,5 - 1,0 \times 10^8$  CAR-positive levedygtige T-celler (ikke vægtbaseret).

## 1.4 Nuværende behandling

Den nuværende behandling består i en kombination af kemo- og immunterapi, der gives i forskellige behandlingsregimer, og som hovedregel kontinuerligt frem til sygdomsprogression. Sygdommen bliver på et tidspunkt refraktær over for den givne behandling, og patienten får behov for en anden type behandling. De forskellige behandlingslinjer i dansk klinisk praksis er skitseret i behandlingsalgoritmen i Figur 1, der er anbefalet af Medicinrådet. Dog skal dette ikke ses som en udtømmende liste, da behandlingen er kompleks, og der tages en række individuelle hensyn alt efter komorbiditet, og antallet af mulige behandlingslinjer varierer alt efter, om patienten er kandidat til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte (HDT).

Antallet af patienter, der når de forskellige behandlingslinjer, er estimeret ud fra den årlige DMSG-rapport [3] og en større europæisk opgørelse [8]. DMSG-rapporten giver tal for 1. og 2. linje behandling, og den europæiske opgørelse giver en ide om, hvor mange der når 3. linje behandling. Ud fra dette er estimerne: 1. linje ca. 380 patienter/år, 2. linje ca. 320 patienter/år og 3. linje ca. 150 patienter/år.





\*For patienter i vedligeholdelsesbehandling er lang remission > 3 år.  
Uden vedligeholdelsesbehandling er lang remission = 1.5 år.

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

**Behandlingslinjer:**

**1. linjebehandling:** omfatter to patientundergrupper: Patienter, der er kandidater til HDT, og patienter, der ikke er kandidater til HDT. Behandlingen til patienter, der er kandidater til HDT, omfatter induktionsbehandling, mobiliserende kemoterapi og perifer stamcellehøst, HDT, eventuel konsoliderende behandling og vedligeholdelsesbehandling. Denne gruppe udgør ca. 130 patienter. Nydiagnosticerede patienter, der er uegnede til HDT, udgør ca. 250 patienter årligt, og behandling af dem er i henhold til Medicinrådets nuværende anbefalinger en kombination af enten bortezomib, lenalidomid og dexamethason (BorLenDex) eller daratumumab i kombination med bortezomib, melphalan og prednison (DaraBorMelPred), se Figur 1.

**2. linjebehandling:** omfatter fire patientundergrupper: Patienter, der er lenalidomid-følsomme, lenalidomid-refraktære, daratumumab-refraktære, eller progredieret efter langvarig remission fra 1. linjebehandling, og fortsat er kandidater til HDT, se Figur 1.



**3. linjebehandling:** Omfatter patienter, der har fået HDT i 2. linje, og derfor fortsat er daratumumab- og lenalidomid-følsomme, og patienter, som har modtaget anden behandling i 2. linje. Patienter, som ikke har fået HDT i 2. linje, kan inddeles yderligere, alt efter om de er carfilzomib-refraktære eller carfilzomib-følsomme, se Figur 1.

**4. linjebehandling:** Omfatter tre patientundergrupper: Patienter, der er carfilzomib-refraktære eller pomalidomid-refraktære, samt patienter, som er pomalidomid- og carfilzomib-refraktære. Patienter, der når 4. linjebehandling, er en heterogen gruppe af patienter, hvoraf mange vil have en dårlig almentilstand ( $PS > 1$ ). Behandling i 4.linje er jf. Medicinrådet behandlingsvejledning pomalidomid og dexamethason (PomDex), carfilzomib og dexamethason (CarDex) eller pomalidomid, botezomib og dexamethason (PomBorDex). Ca. halvdelen af de patienter, der når til 4. linje, forventes at være i så god en almentilstand, at de vil komme i betragtning til pomalidomid- eller carfilzomib-holdig behandling. Resten vil blive tilbudt protokolleret behandling, palliation eller lavintensiv cytoreducerende behandling. Med den nuværende behandlingsalgoritme vil samtlige patienter, der når til 4. linje behandling, være *triple-class exposed*, hovedparten vil være *triple-class refraktære*, og en del vil være *penta-drug refraktære* (se definitioner nedenfor), defineret ved følgende:

- **Triple-class eksponeret:** Patienter, der har været eksponeret overfor de 3 vigtigste lægemiddelgrupper, der indgår i myelomatose-behandlingen: Proteosomhæmmere (PI), immunmodulerende lægemidler (IMiDs) og monoklonale antistoffer (mAbs).
- **Triple-class refraktær:** Patienter, der er refraktære eller intolerante over for de 3 vigtigste lægemiddelklasser, der indgår i myelomatose-behandlingen (PI, IMiDs og mAbs).
- **Penta-drug refraktær:** Patienter, der er refraktære eller intolerante overfor de 5 vigtigste lægemidler, der indgår i behandlingen af myelomatose: De 2 PI: Bortezomib, Carfilzomib, de 2 IMiDs: lenalidomid, pomalidomid og de monoklonale antistoffer: daratumumab/elotuzumab. For denne patientgruppe er behandlingsmulighederne begrænsede, og retrospektive opgørelser viser, at den mediane restlevetid er ca. 6 måneder [5,9]

**Efter 4. linjebehandling:** Når patienterne har sygdomsprogression under pågående 4. linje behandling eller ikke tåler den længere, er behandlingsmulighederne i Medicinrådets behandlingsvejledning udtømte. Patienterne i denne gruppe er som udgangspunkt *penta-drug refraktære*.



## 2. Effekt og sikkerhed

### 2.1 Litteratursøgning

Ansøger har indsendt det kliniske fase 1b/2 studie CARTITUDE-1 som datagrundlag for effekt og sikkerhed af cilta-cel. Som proxy for dansk klinisk praksis har ansøger indsendt data fra LocoMMotion, som er ansøgers eget prospektive observationelle studie, der undersøger effekt og sikkerhed af standard behandling (SOC, *standard of care*) for myelomatose-patienter, der har fået mindst tre tidligere behandlingslinjer.

Ansøger argumenter for, at LocoMMotion er det eneste relevante grundlag for at sammenligne cilta-cel med SOC, da ansøger har adgang til individuelle patientdata fra dette studie og dermed mulighed for at justere data ved brug af en metode kaldet *inverse probability weighting* (IPW) (beskrevet i afsnit 2.4.1).

Ansøger har derudover vedlagt en systematisk litteratursøgning, som identificerer klinisk evidens vedrørende behandling af patienter med recidiverende og refraktær myelomatose, som tidligere har modtaget en IMiD, PI og en anti-CD38 MoAB (dvs. triple-class eksponeret).



## 2.2 Kliniske studier

Medicinerådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på studierne, som fremgår af Tabel 1.

**Tabel 1. Liste over studier, som indgår i vurderingen**

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effektmål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
CARTITUDE-1 [NCT03548207]	Patienter med recidiverende og refraktær myelomatose (RRMM), som har fået mindst tre tidligere behandlingslinjer, herunder et immunmodulerende middel, en proteasomhæmmer og et anti-CD38-antistof, og som har udvist sygdomsprogression jf. IMWG $\leq$ 12 måneder siden sidste behandlingslinje.	Enkeltarmet:  Ciltacabtagene autoleucl  (JNJ-68284528)	Enkeltarmet:  Ingen komparator	Primær effektmål: ORR  Sekundære effektmål:  VGPR, DOR, MRD negativitetsrate, TTR, PFS og OS.	OS, PFS, uønskede hændelser grad $\geq$ 3 og helbredsrelateret livskvalitet
LocoMMotion [NCT04035226]	Et prospektivt, observationelt, multinationalt studie af real-world data med nuværende standardbehandling for patienter med RRMM, som har fået $\geq$ 3 behandlingslinjer.	Enkeltarmet:  SOC	Enkeltarmet:  Ingen komparator	Primær effektmål: ORR  Sekundære effektmål:  sCR, CR, VGPR, DOR, PFS, OS og sikkerhed.	OS, PFS, behandlingsvarighed og uønskede hændelser grad $\geq$ 3

Forkortelser: ORR: samlet responsrate, DOR: responsvarighed, HRQoL: helbredsrelateret livskvalitet, MRD: minimal restsygdom, tid til respons, 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, VGPR: respons med  $>$  90 % reduktion af M-protein (very good partial response).

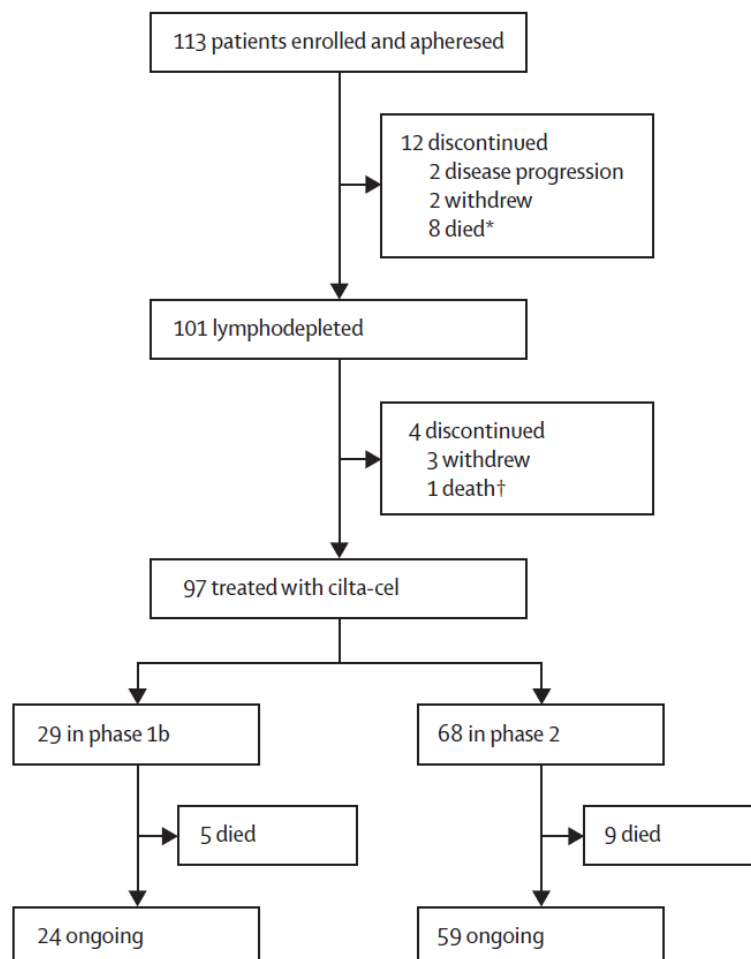
Herudover er der fortsat flere igangværende studier, hvor effekt og sikkerhed af cilta-cel undersøges. Studierne fremgår af Tabel 30 i bilag 9.1.

EMA's betingede markedsføringsgodkendelse betyder at, ansøger skal eftersende resultater fra fase 3-studiet, CARTITUDE-4, der sammenligner effekt og sikkerhed af cilta-cel overfor pomalidomid, bortezomib og dexamethason eller daratumumab, pomalidomid og dexamethason (studiet forventes afsluttet: 10. april 2026).



### 2.2.1 CARTITUDE-1

CARTITUDE-1 [10,11] er et fase 1b/2 enkeltarmet, open-label klinisk studie udført på 16 centre i USA. Formålet med CARTITUDE-1 var at evaluere sikkerheden og effektiviteten af cilta-cel. Både fase 1b og fase 2 inkluderede voksne patienter med myelomatose, der havde modtaget mindst tre tidligere behandlinger eller var dobbeltrefraktære overfor en proteasomhæmmer og et immunmodulerende lægemiddel. Tidligere behandlinger skulle inkludere et immunmodulerende lægemiddel, en proteasomhæmmer og et anti-CD38 antistof (triple-class exposed). Hoved-eksklusionskriterier for CARTITUDE-1 fremgår af bilag 9.4. Formålet med fase 1b var at evaluere sikkerhed og dosis. Den dosis, der blev valgt ved afslutningen af fase 1b, blev anvendt i fase 2. Efter aferese og fremstilling af cilta-cel blev patienterne lymfocyt-depleteret før infusion af cilta-cel. CARTITUDE-1 fase 2 undersøger sikkerhed, biomarkører, farmakokinetiske/farmakodynamiske evalueringer og effekt af cilta-cel til myelomatose. CARTITUDE-1 indrullerede i alt 113 patienter (ITT-populationen), hvoraf 101 modtog konditioneringsbehandling, og 97 modtog infusion med cilta-cel (mITT). Se Figur 2 for en oversigt over inkluderede patienter. Den mediane opfølgningstid i CARTITUDE-1 er 27,7 måneder (med spænd fra 1,5 til 40,4 måneder).



Figur 2. Oversigt over det kliniske forsøg CARTITUDE-1. \*På grund af progressiv sygdom (n=5), akut kardio-/respirationsstop (n=1), sepsis (n=1) og subduralt hæmatom (n=1).



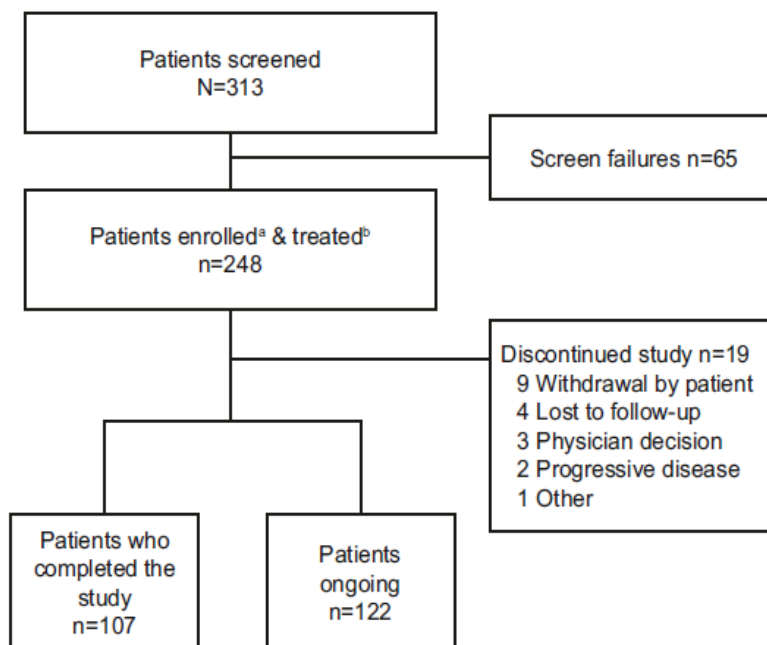
## 2.2.2 LocoMMotion

LocoMMotion [12] er et prospektivt observationsstudie af *standard of care* (SOC) behandling af patienter med recidiverende eller refraktær knoglemarvskræft, der har modtaget mindst tre tidligere behandlingslinjer eller var dobbeltrefraktære overfor en proteasomhæmmer og et immunmodulerende lægemiddel. Derudover skulle patienterne være i ECOG PS 0 eller 1 og tidligere have modtaget et immunmodulerende lægemiddel, en proteasomhæmmer og et anti-CD38 antistof (*triple-class exposed*). Der indgik ikke eksklusionskriterier i studieprotokollen for LocoMMotion. Det observationelle studie opsamlede data fra 76 centre, heraf 63 i EU, Rusland og England og resten i USA. 248 patienter blev inkluderet mellem den 2. august 2019 og den 26. oktober 2020.

LocoMMotion bestod af en 28-dages **screeningsfase** (inklusive første dag af SOC-behandling, hvor baselinekarakteristika blev indsamlet), en **SOC-behandlingsfase** (fra første dag af SOC-behandling indtil progressiv sygdom, uacceptabel toksicitet eller start på efterfølgende anti-myelombehandling, hvor effekt- og sikkerhedsdata blev indsamlet), og en **opfølgingsfase** indtil studiets afslutning, (hvor patienter blev fulgt ift. OS og efterfølgende behandling).

Det primære effektmål var responsrate. Sekundære effektmål inkluderede stringent komplet respons (sCR), komplet respons (CR), meget godt partielt respons (VGPR), responsvarighed (DOR), PFS, OS, helbredsrelateret livskvalitet og sikkerhed.

Ved data cut-off den 21. maj 2021 var der indrulleret 248 patienter fra august 2019 og oktober 2022 med en median opfølgningstid på 11,0 måneder (spænd: 0,1; 19,2). Se Figur 3 for en oversigt over inkluderede patienter.



Figur 3. Oversigt over det prospektive observationelle studie LocoMMotion. "Patients who completed the study" angiver antallet af døde.



## 2.3 Population, intervention, komparator og effekt mål

**Tabel 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.	Patienter med myelomatose, der havde modtaget mindst tre tidligere behandlinger, der inkluderede et immunmodulerende lægemiddel, en proteasomhæmmer og et anti-CD38 antistofantistof.
<b>Intervention</b>	Cilta-cel		Cilta-cel
<b>Komparator</b>	SOC fra LocoMMotion herunder: PomCyDex, PomDex, BorDex, CarLenDex, CarDex, IxaLenDex, EloLenDex, DaraBorDex, Dara, BorCyDex ellereller Venetoclax monoterapi	Medicinrådet vurderer, at effekten af komparator er nogenlunde sammenlignelig med behandlingen i en dansk kontekst. I dansk klinisk praksis får patienter, der når til 4. linje og kandiderer til interventionen, pomalidomid- eller carfilzomib-holdig behandling.	SOC (CarDex, CarCyDex, PomDex, PomCyDex og PomBorDex)
<b>Effekt mål</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 IPW-analysen. Sikkerhed og livskvalitetsdata fra mITT-populationen

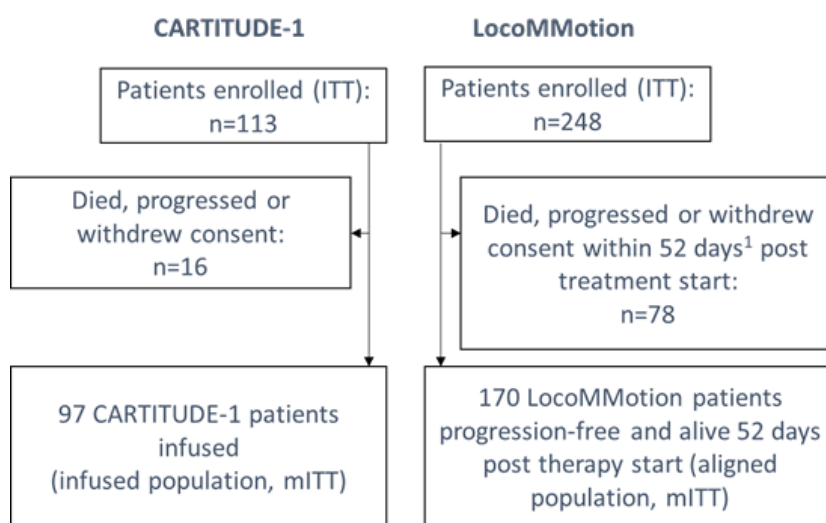
Forkortelser: BorCycDex: bortezomib-cyclofosamid-dexamethason, BorDex: bortezomib-dexamethason, CarDex: carfilzomib-dexamethason, CarLenDex: carfilzomib-Lenalidomid-dexamethason, Cilta-cel: Ciltacabtagene autoleucel, Dara: daratumumab monoterapi, DaraBorDex: datatumumab-bortezomib-dexamethason, DOR: responsvarighed (*duration of response*), EloLenDex: elotuzumab-lenalidomid-dexamethason, HRQoL: helbredsrelateret livskvalitet IxaLenDex: ixazomib-lenalidomid-dexamethason, MRD: minimal residual sygdom (*minimal residual disease*), ORR: overall responsrate, OS: samlet overlevelse, VGPR: very good partial respons, PFS: progressionsfri overlevelse, PomCycDex: pomalidomid-cyklofosamid-dexamethason, PomDex: pomalidomid-dexamethason, TTR: tid til respons (*time to response*).

### 2.3.1 Patientpopulation

Vurderingen tager udgangspunkt i patientpopulationen fra den samlede ITT-population fra CARTITUDE-1, som udgøres af 113 patienter, og er udgangspunktet for vurderingen af OS og PFS for interventionsarmen. Heraf var der 16, som enten progredierede, døde eller



trak samtykket tilbage inden infusion med cilta-cel. Det var således 97 patienter, som fik cilta-cel infusionen (mITT). mITT fra CARTITUDE-1 indgår i vurderingen af sikkerhed og helbredsrelateret livskvalitet for interventionsarmen (dog er der for helbredsrelateret livskvalitet anvendt et tidligere data-cut fra den 7. oktober 2019 med en mITT population på n= 68, men med tilsvarende karakteristika [13]). I LocoMMotion var ITT på 248, hvilket udgør datagrundlaget for SOC i OS og PFS-analyserne. Heraf var 170 patienter progressionsfri og i live 52 dage efter behandlingsstart (mITT for LocoMMotion) og udgør sammenligningsgrundlaget for mITT i CARTITUDE-1 (de patienter som modtager cilta-cel) som indgår i vurderingen af sikkerhed. Se Figur 4 for en oversigt over patientpopulationerne i indeværende vurdering.



**Figur 4. Studiepopulationerne fra CARTITUDE-1 og LocoMMotion**

Baselinekarakteristika for hhv. ITT og mITT fra CARTITUDE-1 og ITT fra LocoMMotion er opgjort i Tabel 3. Heraf fremgår det, at studiepopulationerne (ITT) i CARTITUDE-1 og LocoMMotion adskiller sig på en række områder. Medianalderen i LocoMMotion (68,0 år) er højere end medianalderen i CARTITUDE-1 (62 år). Patienterne i CARTITUDE-1 har bedre performancestatus (40,2 % ECOG 0 og 51,3 % i ECOG 1) end patienterne i LocoMMotion (25,5 % ECOG 0 og 72,9 % ECOG 1). Ved baseline var 63 % af patienterne i CARTITUDE-1 i ISS-stadie I, 23 % var i ISS-stadie II og 14 % var i ISS-stadie III. Tilsvarende for LocoMMotion var 32 % i ISS-stadie I, 32 % var i ISS-stadie II og 36 % var i ISS-stadie III. Dvs. patienterne i LocoMMotion havde en højere ISS-sygdomsstadie score end patienterne i CARTITUDE-1.

24 % af patienterne i CARTITUDE-1 havde højrisiko cytogenetik. Antallet af patienter i LocoMMotion, der havde højrisiko cytogenetik, er ikke rapporteret.

Studiepopulationen i CARTITUDE-1 har modtaget flere medianantal behandlinger (6, spænd: 4-8) end studiepopulationen i LocoMMotion (4, spænd: 2-13), men i sidstnævnte ses en større spredning. 46 % af patienter i CARTITUDE-1 er penta-refraktære, og 89 % er triple-refraktære vs. henholdsvis 18 % og 74 % i LocoMMotion.





Refraktær myelomatose er i CARTITUDE-1 og LocoMMotion defineret som sygdom, der ikke responderer på behandling under fuld dosering, eller som progredierer inden for 60 dage efter sidste behandling. Intet respons er her defineret som fravær af minimalt respons (MR). Denne definition er i overensstemmelse med IMWG-kriterierne for respons [14].

Studiepopulationerne er velbalanceret, hvad angår median tid fra diagnose og prævalens af ekstramedullære plasmacytomer.

**Tabel 3. Baselinekarakteristika fra ansøger for studiepopulationerne i CARTITUDE-1 (mITT og ITT) og LocoMMotion (ITT)**

	CARTITUDE-1		LocoMMotion
	mITT (modtog cilta-cel) (n = 97)	ITT (n =113)	ITT (n =248)
Alder, år			
Gennemsnit (SD)	62 (8,4)	61,7 (9,1)	-
Median (spænd)	61 (43-78)	-	68 (41-89)
Alderskategori (%)			
< 65 år	63,9	61,9	-
65 – 75 år	27,8	30,1	-
> 75 år	8,2	8,0	-
Mænd, n (%)	58,8 %	57,5 %	135 (54,4)
Vægt, kg			(n = 208)
Gennemsnit (SD)	79,2 (16,7)		73,3 (16,3)
Median (spænd)	78,3 (39-126)		73,0 (37,0-118,9)
Højde, cm			(n = 196)
Mean (SD)	169,7 (9,2)		167,2 (810,1)
Median (spænd)	170,2 (150-188)		167,0 (147,0 -193,0)
Kropsoverfladeareal, m <sup>2</sup>			(n=195)
Gennemsnit (SD)	1,92 (0,231)		1,8 (0,24)
Median (spænd)	1,94 (1,3-2,5)		1,8540 (1,3 - 2,5)
ECOG-score før infusion, %			(n= 247)
0	40,2	48,7	25,5
1	55,7	51,3	72,9
2	4,1	0,0	1,2
3	-	-	0,4
ISS sygdomsstadie, %			
I	62,9	55,2	32,3
II	2,7	36,2	32,3
III	14,4	8,6	35,6



	CARTITUDE-1		LocoMMotion
Cytogenetisk profil, %			
Standard risiko	70,1	61,9	-
Høj risiko	23,7	24,8	-
Ukendt	6,2	13,3	-
Tumor BCMA-ekspression (%)			
Gennemsnit	76,3	76,3	-
≥ 50%	91,9	91,9	-
Median tid siden initial diagnose (spænd), år	5,94 (1,6 – 18,2)	5,73 (1,0 – 18,2)	6,3 (0,3 – 22,8)
Refraktær til sidste behandlingslinje, n (%)	96 (99,0 %)		230 (92,7)
Refraktær status, n (%)			
PI + IMiD + anti-CD38 antistof	85 (87,6 %)	-	-
PI	87 (89,7 %)	-	197 (79,4)
IMiD	95 (97,9 %)	-	234 (94,4)
Anti-CD38 antistof	96 (99,0 %)	-	228 (91,9)
≥ 2 PIs + ≥2 IMiDs + anti-CD38 antistof	41 (42,3 %)	-	-
Refraktær overfor, n (%)			
Bortezomib	66 (68,0 %)	-	-
Carfilzomib	63 (64,9 %)	-	-
Ixazomib	27 (27,8 %)	-	-
Lenalidomid	79 (81,4 %)	-	-
Pomalidomid	81 (83,5 %)	-	-
Thalidomid	8 (8,2 %)	-	-
Daratumumab	94 (96,9 %)	-	-
Isatuximab	7 (7,2 %)	-	-
TAK-079c	1 (1,0 %)	-	-
Elotuzumab	19 (19,6 %)	-	-
Panobinostat	8 (8,2 %)	-	-

### Medicinerådets vurdering af population

Studiepopulationer i CARTITUDE-1 og LocoMMotion er forskellige på flere punkter som beskrevet ovenfor. Inklusionskriterierne i CARTITUDE-1 og LocoMMotion er ens, hvad angår dokumenteret myelomatose, tidligere modtaget behandling og progressiv sygdom. Patienternes almentilstand er bedre for CARTITUDE-1 (højere andel med ECOG 0), og dertil var patienterne ældre i LocoMMotion og havde ikke definerede krav til biokemiske tærskelværdier, hvorfor der er risiko for, at patienterne har mere komorbiditet.



Som beskrevet i afsnit 1.4 vil størstedelen af patienter i dansk klinisk praksis være tripleclass-refraktære og er penta-drug refraktære i 4. linje. Den danske patientpopulation har dog generelt en dårligere almentilstand i 4. linje, hvor størstedelen af patienterne har en performancestatus højere end 1. Samtidig er medianalderen for danske myelomatose-patienter, der når til 4. linje potentielt også højere end i CARTITUDE-1. Dog vil der være en bortselektion af ældre og skrøbelige patienter op igennem behandlingslinjerne, og derfor antages medianalderen at være tættere på de 68 år, som er medianalderen i LocoMMotion.

I CARTITUDE-1 har 24 % af studiepopulationen en højrisiko genotype, hvilket er en større andel, end hvad der forventes i en dansk patientpopulation.

Medicinerådet skønner, at ca. 20-30 danske myelomatose-patienter årligt ville kunne opfylde inklusionskriterierne fra CARTITUDE-1.

### 2.3.2 Intervention

Den samlede intervention består af følgende behandlinger: Leukaferese, *bridging*-terapi, konditioneringsterapi og infusion af CAR-T-produkt.

#### Aferese

Alle patienter i CARTITUDE-1 blev leukafereret, og ansøger antager, at det samme vil gøre sig gældende i en dansk kontekst.

#### Bridging terapi

Ansøger antager på baggrund af data fra CARTITUDE-1, at 77 % af alle patienter har behov for *bridging*-terapi og antager følgende fordeling beskrevet i Tabel 4. Af de i alt 73 patienter, der modtog *bridging*-terapi i CARTITUDE-1, havde 45 % tumorsvind.

**Tabel 4. Oversigt over *bridging*-terapi behandlingskombinationer, samt hvor stor en andel der antages at få dem**

Behandling	Andel (%)
DaraLenDex	8,2
DaraBorDex	14,7
DaraPomDex	8,5
PomDex	6,0
IsaPomDex	6,0
CarDex	7,4
CarPomDex	9,7
IxaLenDex	6,4
IxaPomDex	6,7
Bendamustin	0,6



Behandling	Andel (%)
Melfuflen	1,3
PomBorDex	14,6
DaraCarDex	9,9
<b>Total</b>	<b>100</b>

CarDex: Carfilzomib og dexamethason, CarPomDex: Carfilzomib, pomalidomid og dexamethason, DaraBorDex: daratumumab, bortezomib og dexamethason, DaraCarDex: Daratumumab, carfilzomib og dexamethason, DaraLenDex: Daratumumab, lenalidomid og dexamethason, DaraPomDex: Daratumumab, pomalidomid og dexamethason, IxaLenDex: Ixazomib, lenalidomid og dexamethason, IxaPomDex: Ixazomib, pomalidomid og dexamethason, PomDex: Pomalidomid og dexamethason, PomBorDex: Pomalidomid, bortezomib og dexamethason.

### Konditioneringsterapi

Konditioneringsterapi består af tre dages behandling med fludarabin (30 mg/m<sup>2</sup>) og cyclophosphamid (300 mg/m<sup>2</sup>), ifølge CARTITUDE-1-protokollen. Ansøger antager, ligeledes på baggrund af studiedata fra CARTITUDE-1, at 89 % af alle patienter modtager konditioneringsterapi.

### Cilta-cel infusion

Cilta-cel infusionen består af en enkelt dosis, som indeholder CAR-positive levedygtige T-celler. Målsætningen er en dosis på  $0,75 \times 10^6$  CAR-positive levedygtige T-celler/kg legemsvægt (uden at overstige  $1,0 \times 10^8$  CAR-positive levedygtige T-celler).

I praksis er doseringen for patienter på 100 kg og derunder:  $0,5 - 1,0 \times 10^6$  CAR-positive levedygtige T-celler/kg legemsvægt. Dosis for patienter over 100 kg er:  $0,5 - 1,0 \times 10^8$  CAR-positive levedygtige T-celler (ikke vægtbaseret).

### Medicinerådets vurdering af intervention

Ansøgers beskrivelse af interventionen svarer til Medicinerådets forventning til interventionens behandlingsforløb.

### 2.3.3 Komparator

I det observationelle studie LocoMMotion består SOC af 92 forskellige behandlingsregimer (se den fulde liste i bilag 9.2), hvoraf carfilzomib og dexamethason indgår mest hyppigt. Ansøger har på baggrund af en markedsundersøgelse præsenteret behandlingsregimer, som ansøger vurderer er relevante for 4. linjebehandling af myelomatose i dansk klinisk praksis (se Tabel 5). Ansøger har ikke kunnet oplyse om relativ dosisintensitet, da data ikke er tilgængelige for LocoMMotion.

**Tabel 5. Ansøgers oversigt over komparatorer, der er relevante i dansk klinisk praksis**

Ansøgers forslag til komparatorer relevante i dansk klinisk praksis
PomCyDex
PomDex
BorDex



### Ansøgers forslag til komparatorer relevante i dansk klinisk praksis

CarLenDex

CarDex

IxaLenDex

EloLenDex

DaraBorDex

Daratumumab monoterapi

BorCyDex

Venetoclax monoterapi

BorCyDex: Bortezomib, cyclofosfamid og dexamethason, BorDex: Bortezomib og dexamethason, CarDex: CarDex Carfilzomib og dexamethason, CarLenDex: carfilzomib, lenalidomid og dexamethason, DaraBorDex: Daratumab-bortezomib og dexamethason, EloLenDex: Elotuzumab-lenalidomid-dexamethason, IxaLenDex: Ixazomib, lenalidomid og dexamethason, PomCyDex: Pomalidomid-cyclofosfamid-dexamethason, PomDex: pomalidomid og dexamethason.

#### Medicinrådets vurdering af komparator

Der er variation i, hvilke og hvornår behandlingskombinationer der er godkendt i tidligere linjer og dermed rækkefølgen af forskellige behandlinger lande imellem. Jf. afsnit 1.4 skønner Medicinrådet, at 4. linjebehandling i en dansk kontekst som udgangspunkt er pomalidomid- eller carfilzomib-holdig. I LocoMMotion er det ca. 50 % af kohorten, der modtager pomalidomid eller carfilzomib og dexamethason med/uden cyclofosfamid (se bilag 9.2.), hvilket tilføjer usikkerhed til vurderingen. Dog vurderes usikkerheden at være mindre betydende, idet patientpopulationen i LocoMMotion alle tidligere er eksponeret for en PI, IMiD og CD38-antistof tilsvarende den danske patientpopulation, der kandiderer til indikationen.

#### 2.3.4 Effektmål

Ansøger har indsendt data for samlet 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.

#### Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet anser OS, HRQoL og PFS for dækkende for evalueringen af effekt. 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 vurderingen af cilta-cel består af et ukontrolleret enkeltarm studie og derfor uden en direkte sammenligning med en relevant komparator. Derfor har ansøger udført indirekte sammenligninger af CARTITUDE-1 overfor det prospektive observationelle studie LocoMMotion på effektmålene: OS, PFS og responsrate. Disse analyser er både udført på ITT-populationen (se afsnit 2.4.2 for OS og 2.4.3 for PFS) og en mITT-population (indsat i bilag 9.5 for OS og 9.6 for PFS), der omfatter alle patienter i CARTITUDE-1, der modtog infusion med cilta-cel (n=97). Tilsvarende består mITT-population i LocoMMotion af progressionsfri patienter efter 52 dage, idet 52 dage udgjorde mediantiden fra leukaferese til infusion i CARTITUDE-1 (se Figur 4 i afsnit 2.3.1).

Ansøger har, udover naive sammenligninger, indsendt en justerede analyse, hvor studiepopulationen i LocoMMotion er vægtet op mod studiepopulationen i CARTITUDE-1 med *inverse probability weighting* (IPW). Ansøgers hovedanalyse er baseret på en indirekte sammenligning mellem cilta-cel i CARTITUDE-1 overfor SOC i LocoMMotion. Her justeres der ift. udvalgte prognostiske variable og effektmodifikatorer via IPW med vægte, og det resulterer i et estimat for *average treatment effect on the treated* (ATT), dvs. den gennemsnitlige behandlingseffekt i en population tilsvarende til CARTITUDE-1.

Ansøger beskriver, at de prognostiske faktorer, der er inkluderet i den justerede analyse (se Tabel 6), er identificeret fra litteratur samt interview med udvalgte kliniske eksperter.

Formålet med IPW-metoden er at skabe balance mellem CARTITUDE-1 og LocoMMotion således, at den estimerede effekt ikke er biased af forskelle i effektmodifikatorer eller prognostiske faktorer. Patienter fra CARTITUDE-1 indgår med vægten 1, mens patienter fra LocoMMotion vægtes således, at den vægtede population ligner CARTITUDE-1 (ATT-vægtning) på de inkluderede baselinekarakteristika (se yderligere detaljer før og efter vægtning i Bilag 9.3). IPW-analysen betyder, at stikprøvestørrelsen i LocoMMotion kohorten reduceres fra 248 til 109 patienter.

I Tabel 6 viser en oversigt over de 14 kovariater, som ansøger justerer for i IPW-ATT-analysen – inkl. kategorierne, som hver kovariat opdeles i.

**Tabel 6. Prognostiske faktorer inkluderet i IPW-analyse**

Prognostisk faktor	Rangering	Kategori
Refraktær status	1	≤ Double
		Triple
		Quadruple
		Penta
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
# behandlingslinjer	5	≤ 4 4+
År siden diagnose	6	< 6 6 +
Gennemsnitlig varighed af tidligere behandlingslinjer	7	< 8,14 måneder 8,14 - < 11,76 måneder 11,76 + måneder
Alder	8	< 65 år 65 + år
Hæmoglobin (g/dL)	9	<12 12 +
LDH (units/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

#### Medicinrådets vurdering af analysemetode

Ansøgers analyse er en uforankret indirekte sammenligning. I en uforankret indirekte sammenligning er det afgørende, at der justeres for samtlige prognostiske faktorer samt effektmodifikatorer således, at studiepopulationerne, der skal sammenlignes, er ens på disse faktorer. Hvis ikke alle relevante prognostiske faktorer og effektmodifikatorer er inkluderet, vil effektestimater være biased. De 14 udvalgte kovariater vurderes dog at være relevante og klinisk meningsfulde uden væsentlige mangler.

Justeringen for udvalgte faktorer garanterer ikke, at fordelingen af kovariater er ens mellem CARTITUDE-1 og LocoMMotion. F.eks. inddeles 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.

Justeringen betyder i grove træk, at den vægtede population fra LocoMMotion bliver gjort 1) yngre; 2) i bedre almentilstand; 3) bedre i forhold til ISS-stadie score og 4) bedre nyrefunktion. Det forventes, at patientpopulationen i LocoMMotion er mere lig den danske patient population før justeringen i forhold til alder, ISS-stadie og almentilstand.

Samtidig får den vægtede population fra LocoMMotion: 1) en større andel af penta-drug refraktære; 2) en større andel af patienter, der har modtaget  $\geq 5$  linje behandling; 3) en større andel, der progredierede inden 3 måneder og 4) en kortere varighed af tidlige behandlingslinjer. Se tabel 19 i bilag 2.

Medicinerådet bemærker, at færre patienter i CARTITUDE-1 frafalder indenfor de første 52 dage, inden cilta-cel infusionen finder sted, sammenlignet med frafaldet i samme tidsinterval for LocoMMotion (14 % vs. -31 %). Dette indikerer, at patienterne i LocoMMotion er mere skrøbelige, end de som indgår i CARTITUDE-1.

Overordnet betyder det ukontrollerede enkeltarmede design i CARTITUDE-1, at der på trods af IPW-analysen stadig kan være forskelle mellem CARTITUDE-1 studiepopulationen og komparator bestående af kohorten fra LocoMMotion, som kan have betydning for effektestimaterne. Opfølgningen er i både CARTITUDE-1 og LocoMMotion opgjort således, at respons kan vurderes pr. IMWG-kriterier, men opfølgingsinterval er forskelligt, hvilket tilfører yderligere usikkerhed til sammenligningen.

#### 2.4.2 Samlet overlevelse (OS)

##### CARTITUDE-1

Efter en median opfølgningstid på 27,7 måneder (1,5 til 33,9 måneder) i CARTITUDE-1 var

[REDACTED]

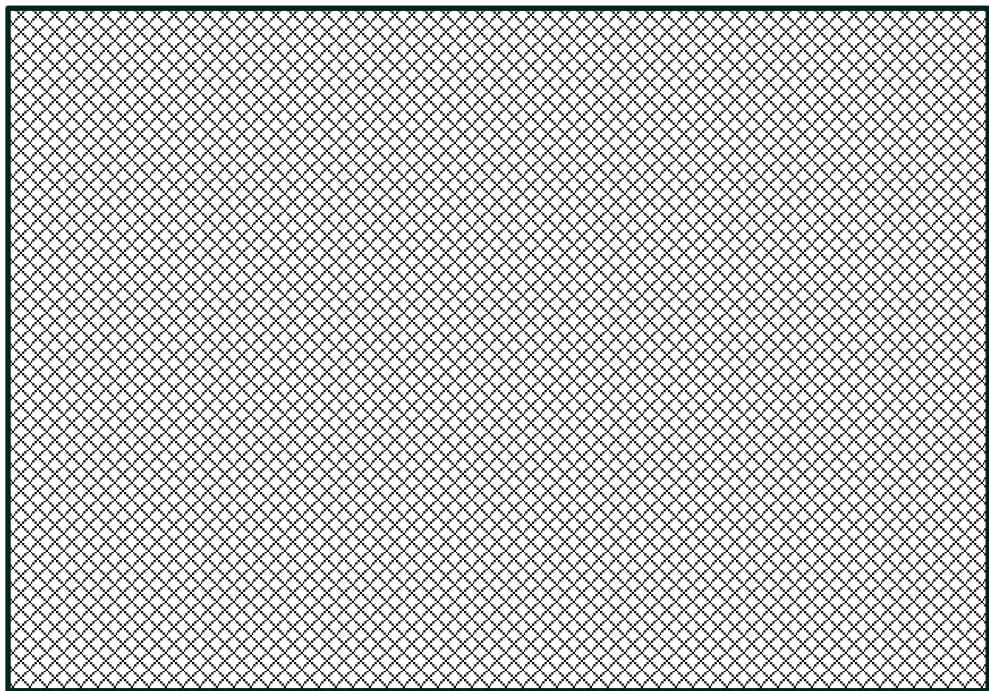
##### LocoMMotion

Efter en median opfølgningstid på 11 måneder (0,1 til 19,2 måneder) i LocoMMotion var der 107 patienter døde ud af 248 (43 %) inkluderet i studiet. Medianen for den samlede overlevelse var 12,4 måneder (95 % CI: 10,3; NE).

I ansøgers ikke-justerede analyse var HR for død: 0,32 (95 % CI: 0,20; 0,50). I ansøgers justerede IPW-ATT-analyse var HR for død: 0,32 (95 % CI: 0,17; 0,58).

Nedenfor i Figur 5 og Tabel 7 fremgår Kaplan-Meier estimater for median tid til OS og 12-måneders overlevelse samt 15-måneders overlevelse for hhv. ikke-justeret og justeret data.





Tabel 7. Kaplan-Meier estimater for OS (ITT-population)

Studie/Analyse	Median OS (måneder) (95% CI)	12-måneders OS rate (%) (95 % CI)	15-måneder OS rate (%) (95 % CI)
CARTITUDE-1	■	■	■
LocoMMotion (ikke justeret)	12,4 (10,3; NE)	51,8 (44,2; 58,8)	45,4 (36,8; 53,5)
Justeret ved brug af IPW vægte			
LocoMMotion	11,8 (7,2; NE)	49,0 (31,0; 64,8)	44,0 (25,3; 61,3)

#### Medicinrådets vurdering af OS

Som beskrevet tidligere (se afsnit 1.4) er patientgruppen, der står over for 4. linje behandling, enten carfilzomib refraktære, pomalidomid refraktære eller penta-drug refraktære. Den estimerede mediane overlevelse for disse 3 patientgrupper er med forbehold for de usikkerheder, der er forbundet med de forskellige studier, bedst reflekteret i følgende:

- MM-003 studiet, hvor PomDex-behandling resulterede i en median OS på omkring 13,1 måneder. Patientpopulationen var refraktære for deres tidligere behandling og



tidligere behandlet med mindst to serier bortezomib og lenalidomid evt. i kombination, ingen havde tidligere fået carfilzomib [15].

- For penta-drug refraktære patienter forventes den mediane overlevelse at være ca. 6-9 måneder i henhold til retrospektive patientopgørelser nævnt i afsnit 1.4 [5,9,16].

Ansøgers justerede analyse indikerer, at patienter, der behandles med cilta-cel, lever betydeligt længere og har en væsentlig reduceret risiko for død end patienter, der behandles med SOC. Der er imidlertid usikkerhed omkring forskellen i samlet overlevelse mellem de to behandlinger pga. analysedesignet med en uforankret indirekte sammenligning af et ukontrolleret enkeltarmet klinisk studie med et prospektivt observationelt studie beskrevet i afsnit 2.4.1.

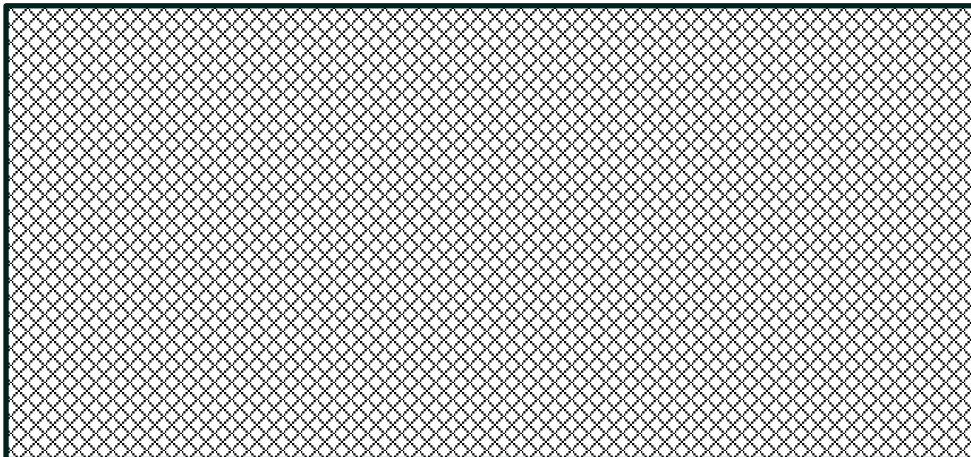
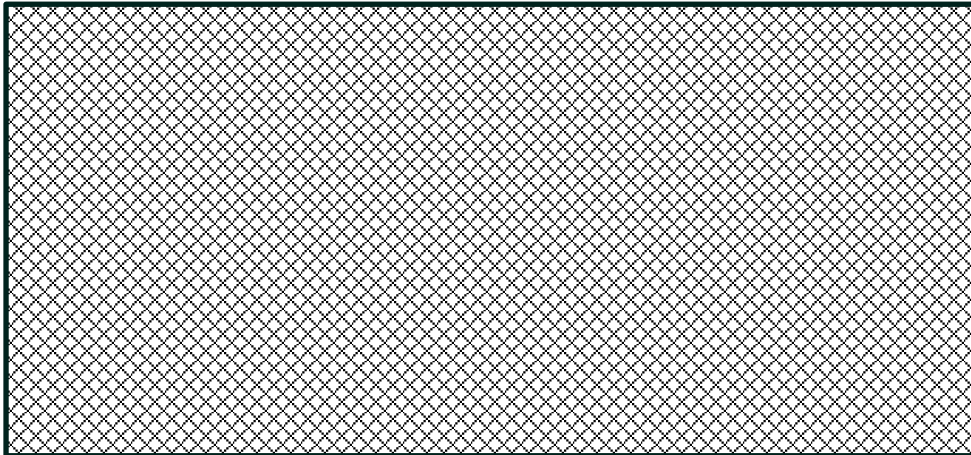
LocoMMotion har en kortere opfølgningstid end CARTITUDE-1, og IPW-analysen medfører, at der er stort antal censureringer. Det betyder, at der ved 12-måneders opfølgningstid kun er 27 patienter tilbage i analysens SOC-arm.

Median tid til OS ikke nået i CARTITUDE-1, hvorfor den absolutte forskel på den mediane samlede overlevelse ikke kan opgøres på nuværende tidspunkt.

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

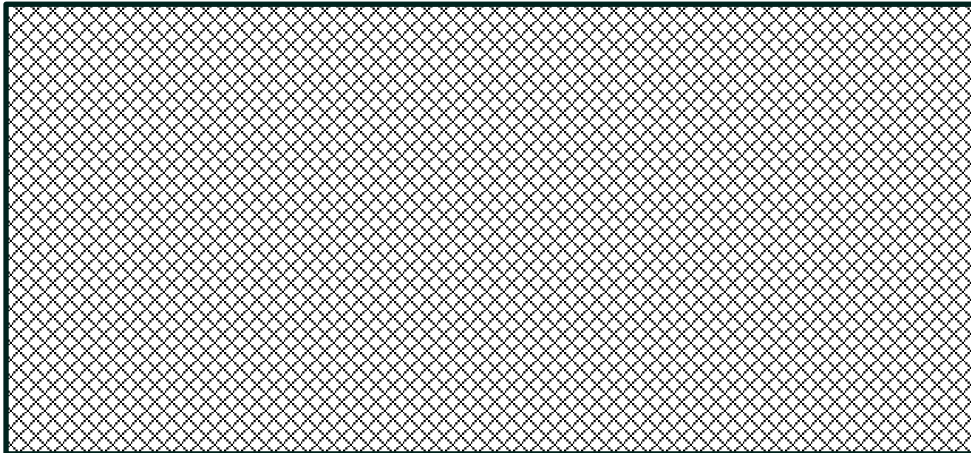
For at estimere de samlede forventede sundhedsgevinster og omkostninger forbundet med at anvende cilta-cel eller SOC er det nødvendigt at ekstrapolere det observerede OS-data, da opfølgningen i studiet er kortere end den anvendte tidshorisont. Ansøger anvender ITT data fra CARTITUDE-1 og det justerede data fra LocoMMotion. Ansøger vurderer på baggrund af kumulative hazard plots og Schoenfeld-residualer, at hazardraterne for det observerede OS-data fra cilta-cel og SOC kan antages at være proportionale. Ansøger vælger dog at ekstrapolere OS med separate modeller for cilta-cel og SOC for ikke at antage en konstant effektforskel hen over perioden for ekstrapoleringen.

Ansøger har testet 6 standard parametriske modeller til ekstrapolering af OS og vælger at anvende en log-logistisk fordeling til at ekstrapolere OS for både cilta-cel og SOC, se Figur 6 og Figur 7. Ansøger vurderer, at den log-logistiske fordeling har det bedste statistisk fit (jf. AIC/BIC) af de testede parametriske modeller for SOC. Derudover anvender ansøger hazardfunktionerne for hver af behandlingsarmene til at underbygge valget af ekstrapolering, hvor hazardfunktionen for den log-logistiske funktion indenfor den observerede periode følger det observerede data fra CARTITUDE, mens det er mere utydeligt for hazardfunktionerne for LocoMMotion, se bilag 9.7. Ansøger fremhæver ligeledes, at den log-logistiske fordeling resulterer i det klinisk mest plausible kurveforløb for cilta-cel. Hazard funktion for den log-logistiske fordeling modellerer en hurtig stigning i hazarden efterfulgt af et længerevarende fald, hvilket ansøger anser klinisk plausibelt, idet patienterne, der modtager cilta-cel, har en høj risiko for at dø inden infusion eller ved behandlingssvigt, hvorefter risikoen vil falde for de patienter, der responderer på behandlingen.



Ansøger justerer de ekstrapolerede OS-kurver for cilta-cel og SOC for dødeligheden i baggrundsbefolkningen i Danmark, så patienterne ikke kan have lavere dødelighed end baggrundsbefolkningen. Fra ca. år 19 er dødeligheden drevet af ca. ■ % langtidsoverlevende på cilta-cel, som følger den generelle befolknings dødelighed. Der estimeres ingen langtidsoverlevende i OS-kurven for SOC.

Figur 8 viser den observerede og ekstrapolerede OS-kurve for cilta-cel og SOC anvendt i ansøgers analyse.



Den gennemsnitlige og mediane samlede overlevelse, baseret på ansøgers ekstrapolerede kurver, er præsenteret i Tabel 8.

**Tabel 8. Ansøgers antagelser vedr. den mediane og gennemsnitlige OS, ikke-diskonterede tal**

Behandling	Median OS fra ITT indirekte sammenligning [måneder]	Median OS i ansøgers model [måneder]	Gennemsnitlig OS i ansøgers model [måneder]
Cilta-cel	■	■	■
SOC	11,8 (7,2; NE)	■	■

#### Medicinrådets vurdering af ekstrapolerede data for OS

Medicinrådet har ikke foretaget ændringer til ansøgers valg af ekstrapolering for SOC. Som beskrevet ovenfor er patientgruppen, der står over for 4. linje behandling, enten refraktære til carfilzomib-, pomalidomid- eller begge dele (penta-drug refraktære). Der findes ikke en nyere OS opgørelse for patienter, der står overfor 4. linje behandling, men er bedst reflekteret i studierne MM-03 [15] og I-OPen [5]. Medicinrådet vurderer, at ansøgers bud er plausibelt, om end estimatet er forbundet med en vis usikkerhed grundet analysemetoden. Valg af ekstrapolering for SOC har dog mindre betydning for analysens resultat, da der er mindre variation mellem de ekstrapolerede kurver for SOC (se Figur 7).

Medicinrådet ændrer ikke ved ansøgers valg af ekstrapolering for OS for cilta-cel. Medicinrådet vurderer dog at der er stor usikkerhed omkring ansøgers valgte ekstrapolerede OS-kurve, samtidig med at valg af ekstrapolering har stor betydning for analysens resultat. Det er vanskeligt at vurdere ansøgers indsendte ekstrapoleringer, da der er meget få erfaringer med cilta-cel behandling som tilmed er en ny behandlingsmodalitet. Ansøgers fortrukne ekstrapolering estimerer, at ca. ■ % af patienterne, der behandles med cilta-cel, er langtidsoverlevende, som har en dødelighed ligesom baggrundsbefolkningen. Det er plausibelt, at en andel af patienterne opnår et



langtidsrespons på cilta-cel, men der er stor usikkerhed forbundet med andelens størrelse samt varigheden af langtidsresponsen.

Medicinerådet vurderer, at alle de estimerede ekstrapoleringer er plausible. Medicinerådet præsenterer derfor følsomhedsanalyser, der præsenterer spændet mellem det mest optimistiske scenarie (log-normal fordeling) til det mest pessimistiske scenarie (generaliseret gamma fordeling) blandt de mulige standard parametriske fordelinger baseret på tilgængeligt data for OS for cilta-cel. I Medicinerådets hovedanalyse estimeres en gennemsnitlig overlevelse på ca. █ år, mens den gennemsnitlige overlevelse med det mest optimistiske og pessimistiske scenarie er hhv. ca. █ år og ca. █ år.

### **2.4.3 Progressionsfri overlevelse (PFS)**

PFS er et sammensat effektmål og bruges til at skelne mellem patienter, som opnår en stabilisering/forbedring af symptomer, og patienter, som progredierer eller dør uanset årsag.

#### **CARTITUDE-1**

I CARTITUDE-1 var progressionsfri overlevelse defineret som tiden fra infusion af cilta-cel til dokumenteret sygdomsprogression ifølge *international myeloma working group* (IMWG) responskriterier (PMID: 21292775).

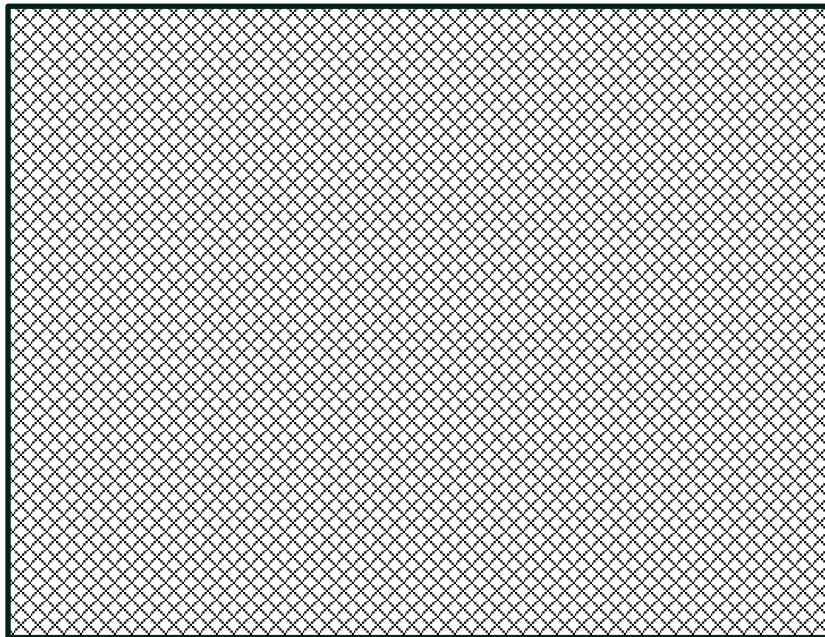
Efter en median opfølgningstid på 27,7 måneder (1,5 til 33,9 måneder) i CARTITUDE-1 var tid til median PFS █

#### **LocoMMotion**

Efter en median opfølgningstid på 11,0 måneder (0,1 til 19,2 måneder) var tid til median PFS 4,63 måneder (95 % CI: 3,9; 5,6).

I ansøgers ikke-justerede analyse var HR for progression eller død: 0,23 (95 % CI: 0,16; 0,33). I ansøgers justerede IPW-ATT-analyse var HR for progression eller død: 0,19 (95 % CI: 0,11; 0,32).

Nedenfor i Figur 9 og Tabel 9 fremgår Kaplan-Meier estimater for median tid til PFS og 12-måneders PFS-rate samt 15-måneders PFS-rate for hhv. ikke-justeret og justeret data.



Tabel 9. Kaplan-Meier estimater for PFS (ITT-population)

Studie/Analyse	Median PFS (måneders) (95 % CI)	12-måneders PFS rate (%) (95 % CI)	15-måneders PFS rate (%) (95 % CI)
CARTITUDE-1	■	■	■
LocoMMotion (ikke-justeret)	4,6 (3,9; 5,6)	19,9 (13,7; 27,0)	17,31 (11,2; 24,5)
Justeret med IPW-ATT-vægte			
LocoMMotion	4,1 (2,9; 5,1)	14,3 (4,6; 29,2)	13,8 (4,2; 29,0)

#### Medicinrådets vurdering af PFS

Ansøgers justerede analyse indikerer, at patienter, der behandles med cilta-cel, har en væsentlig længere progressionsfri overlevelse end patienter, der behandles med SOC. Der er imidlertid stor usikkerhed omkring forskellen i progressionsfri overlevelse mellem de to behandlinger pga. analysedesignet med en uforankret indirekte sammenligning af et ukontrolleret enkeltarmet klinisk studie med et prospektivt observationelt studie beskrevet i afsnit 2.4.1.

Dog er der nogenlunde overensstemmelse mellem den mediane PFS for SOC på ca. 4 måneder og studiedata fra de studier, der bedst reflekterer nuværende behandlingspraksis herunder MM-003, hvor PFS blev opgjort til 4 måneder for patienter i



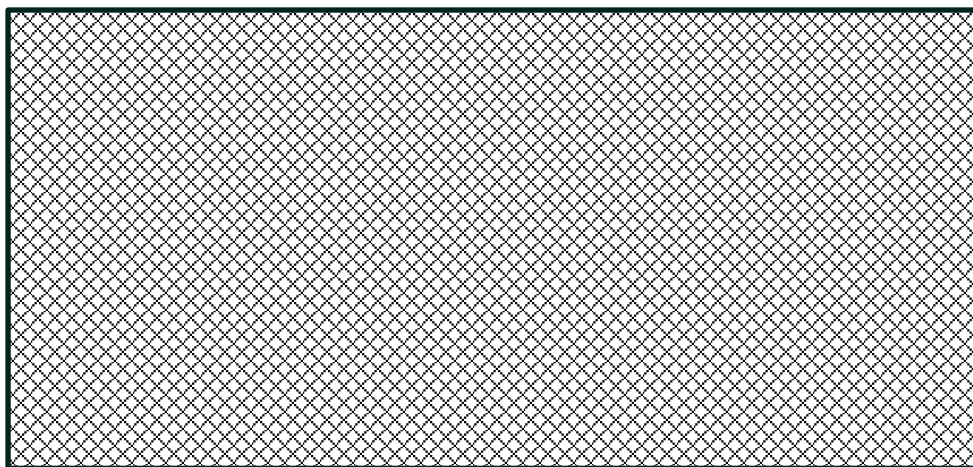
behandling med PomDex [18] og de retrospektive studier MaMMOTH [16] og I-OPen [5], hvor PFS for quad- eller penta refraktære patienter blev opgjort til ca. 2-4 måneder.

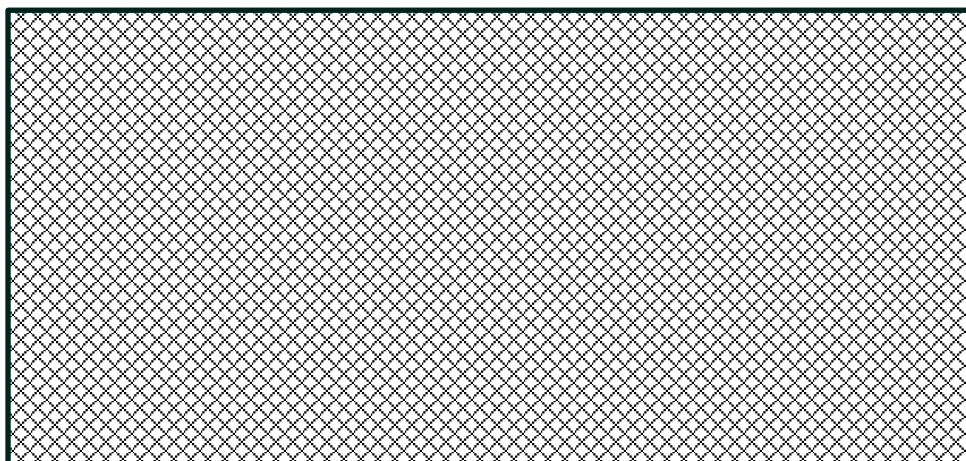
Det fremgår af Kaplan-Meier plottet for PFS i Figur 9, at den justerede komparator-arm har store fald i PFS enkelte steder, som ikke ses i den ujusterede komparator-arm. F.eks. falder progressionsfri overlevelse i komparator-armen med ca. 10 %-point ved ca. 4 måneder. Derudover kan forskellene på opfølgningstiden i de to studier have indflydelse på resultaterne.

### **Ekstrapolering af PFS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse**

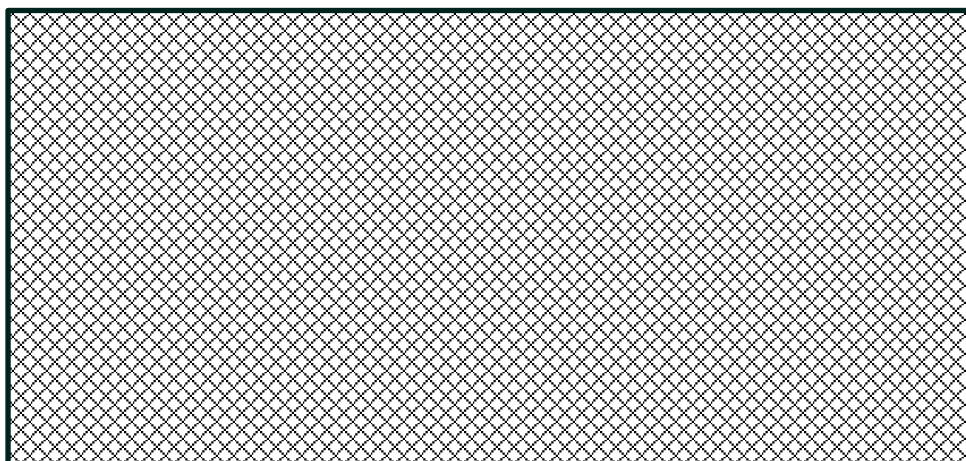
For at estimere den gennemsnitlige progressionsfri overlevelse og de gennemsnitlige omkostninger forbundet med at anvende cilta-cel eller SOC er det nødvendigt at ekstrapolere de observerede PFS-data, da opfølgningen i studiet er kortere end den anvendte tidshorisont. Ansøger anvender ITT-data fra CARTITUDE-1 og det justerede data fra LocoMMotion. Ansøger vurderer på baggrund af kumulative hazard plots og Schoenfeld-residualer, at der kan antages proportionale hazardrater mellem cilta-cel og SOC indenfor studiets opfølgning. Ansøger vælger dog at ekstrapolere PFS med separate modeller for cilta-cel og SOC for ikke at antage en konstant effektforskel hen over perioden for ekstrapoleringen.

Ansøger har testet 6 standard parametriske modeller til ekstrapolering af PFS og har valgt at anvende en log-normal fordeling til at ekstrapolere PFS for både cilta-cel og SOC, se Figur 10 og Figur 11. Ansøger vurderer, at en log-normal fordeling har det bedste statistiske fit (jf. AIC/BIC) af de testede parametriske modeller for både cilta-cel og SOC. Derudover anvender ansøger hazardfunktionerne for hver af behandlingsarmene til at underbygge valget af ekstrapolering, hvor hazardfunktionen for den log-normale fordeling indenfor den observerede periode følger det observeret data fra CARTITUDE-1, mens det er mere uklart for hazardfunktionerne for LocoMMotion, se bilag 9.8. Ligesom for OS vurderer ansøger, at det er klinisk plausibelt, at risikoen for progression er højest inden infusion eller ved behandlingssvigt, hvorefter risikoen vil falde for de patienter, der responderer på behandlingen, hvilket den log-normale fordeling modellerer.





Figur 12 viser den observerede og ekstrapolerede PFS-kurve for cilta-cel og SOC anvendt i ansøgers analyse.



Den gennemsnitlige og mediane progressionsfri overlevelse, baseret på ansøgers ekstrapolerede kurver, er præsenteret i Tabel 10.

Den gennemsnitlige og mediane progressionsfri overlevelse, baseret på ansøgers ekstrapolerede kurver, er præsenteret i Tabel 10.

**Tabel 10. Ansøgers antagelser vedr. den mediane og gennemsnitlige PFS, ikke-diskonterede tal**

Behandling	Median PFS fra ITT indirekte sammenligning [måneders]	Median PFS i ansøgers model [måneders]	Gennemsnitlig PFS i ansøgers model [måneders]
Cilta-cel	█	█	█
SOC	4,1 (2,9; 5,1)	█	█

#### Medicinrådets vurdering af ekstrapolerede data for PFS

Medicinrådet har ikke foretaget ændringer til ansøgers valg af ekstrapolering for SOC, da tiden til progression i modellen vurderes at være nogenlunde i overensstemmelse med





studiedata fra MM-003 [19], MaMMOTH [16] og I-OPen [5]. Derfor vurderes ansøgers valg af parametrisk fordeling at estimere et klinisk plausibelt kurveforløb for SOC.

Medicinerådet anvender ansøgers valg af ekstrapolering for PFS for cilta-cel. Ved 27 måneder var PFS raten [redacted] for cilta-cel fra CARTITUDE-1, hvilket indikerer, at der er potentiale for et længerevarende respons på cilta-cel. Medicinerådet bemærker, at data er usikkert, da der på nuværende tidspunkt ikke findes yderligere data, som kan danne grundlag for valg af ekstrapolering. De ekstrapolerede kurver samler sig overordnet i to kurveforløb, hvoraf andelen af progressionsfri ved år 10 er ca. [redacted] % for de fire øverste kurver og ca. [redacted] % for de to nederste kurver. Ansøgers fortrukne ekstrapolering ligger blandt de fire øverste kurver og estimerer en gennemsnitlig tid til progression på ca. [redacted] år. Medicinerådet anvender ansøgers valg af ekstrapolering for cilta-cel, men præsenterer en følsomhedsanalyse for at undersøge betydningen af valg af ekstrapolering af PFS på analysens resultat. I følsomhedsanalysen ekstrapoleres PFS med en Weibull fordeling, der ligger blandt de to pessimistiske kurver og estimerer en gennemsnitlig tid til progression på ca. [redacted] år.

## 2.5 Sammenligning af sikkerhed

Ansøger har leveret sikkerhedsdata for CARTITUDE-1, der stammer fra de 97 patienter, der modtog infusion med cilta-cel (mITT) med en median opfølgningstid på 27,7 måneder. I et abstract præsenteret ved ASCO i juni 2023 blev det indikeret, at der ikke var nye sikkerhedssignaler i opdaterede data med en median opfølgningstid på 33,4 måneder. Sikkerhedsdata for SOC stammer fra alle 248 patienter i LocoMMotion med en median opfølgningstid på 11,0 måneder.

Ansøger har leveret nedenstående oversigt med sikkerhedsdata fra CARTITUDE-1 og LocoMMotion med opgørelser over andelen, der oplevede uønskede hændelser grad 3/4 alvorlige uønskede hændelser samt fatale uønskede hændelser.

**Tabel 11. Ansøgers oversigt over sikkerhedsdata fra CARTITUDE-1 og LocoMMotion**

	CARTITUDE-1, % (n=97)	LocoMMotion, % (n=248)
Uønskede hændelser	100,0 %	83,5 %
Grad 3/4 uønskede hændelser	93,8 %	49,2 %
Alvorlige uønskede hændelser	54,6%	33,9 %
Patienter, der døde af en uønsket hændelse	6,2 %	7,7 %

### Dødsfald

I alt døde 6 (6,2 %) patienter i CARTITUDE-1 pga. uønskede hændelser. De 6 dødsfald omfattede: to tilfælde af sepsis, ét tilfælde af neurotoksicitet, ét tilfælde af CRS/hæmfagocytisk lymfocytose, ét tilfælde af lungeabsces og ét tilfælde af



respirationssvigt. Behandlingsrelateret mortalitet er i LocoMMotion opgjort til 7,7 % (19 patienter) (se Tabel 11), heraf var den mest almindelige dødsårsag infektion (n=11).

### **Hæmatologisk toksicitet**

De hyppigst rapporterede grad 3 eller 4 behandlingsrelaterede uønskede hændelser relateret til cilta-cel var af hæmatologisk karakter (se Tabel 12). I alt oplevede 94,8 % patienter i CARTITUDE-1 hæmatologiske uønskede hændelser af grad 3/4 mod 13,3 % af patienterne i LocoMMotion. I CARTITUDE-1 var neutropeni (94,8 %) den mest hyppige uønskede hændelsestype efterfulgt af anæmi (68,0 %), trombocytopeni (59,8 %), leukopeni (60,8 %) og lymfopeni (49,5 %). Cytopeni blev observeret oftere i løbet af de første 4-8 uger efter infusion af cilta-cel sammenlignet med  $\geq 8$  uger efter infusion. Febril neutropeni blev observeret hos 10 patienter (10,3 %), hvoraf 4 patienter (4,1 %) oplevede alvorlig febril neutropeni.

#### *Langvarig og tilbagevendende cytopeni*

41,2 % (40/97) af patienterne i CARTITUDE-1 med trombocytopeni var ikke kommet sig på dag 30. På dag 60 var der 25 patienter (25,8 %), der forsat havde grad 3 eller 4 trombocytopeni.

29,9 % (29/97) af patienterne i CARTITUDE-1 med neutropeni var ikke kommet sig på dag 30. På dag 60 var der 10 patienter (10,3 %), der forsat havde grad 3 eller 4 neutropeni.

12,4 % (12/97) af patienterne i CARTITUDE-1 med lymfopeni var ikke kommet sig på dag 30. På dag 60 var der 8 patienter (8,2 %), der forsat havde grad 3 eller 4 neutropeni.

Nogle patienter i CARTITUDE-1 havde **tilbagevendende grad 3/4 cytopenier** efter dag 60: 6 patienter (6,2 %) med trombocytopeni, 12 patienter (12,4 %) med neutropeni og 30 patienter (30,9 %) med lymfopeni.

### **Infektioner**

I EMAs evaluering af cilta-cel er der foretaget en analyse, hvori der inddrages yderligere data fra patienter behandlet med cilta-cel i tillæg til de 97 patienter fra mITT i CARTITUDE-1 således, at n bliver 179 [20]. Heraf blev der rapporteret infektioner for 57,7 % af patienterne, hvoraf i alt 19,66 % var grad 3 eller 4 infektioner, og 10,3 % oplevede febril neutropeni. Tre forsøgspersoner (3,1 %) havde dødelige infektioner (lungeabsces, sepsis og septisk shock). Virale infektioner blev rapporteret for 22 forsøgspersoner (22,7 %) og bakterielle infektioner blev rapporteret hos 8 forsøgspersoner (8,2 %) [20]. Svampeinfektioner og protozoainfektioner blev rapporteret hos 1 forsøgsperson (1,0 %). For LocoMMotion er der rapporteret infektioner for 28,6 %, hvoraf 6,5 % var af grad 3 eller 4.

### **Cytokin release syndrome (CRS)**

94,8 % af patienterne i CARTITUDE-1 oplevede CRS, hvoraf 4,1 % var grad  $\geq 3$  (Se Tabel 12). 90,7 % af alle patienter modtog behandling for CRS. Medicin ( $> 15$  % af patienterne) brugt til at behandle CRS inkluderede: paracetamol (72,2 %), tocilizumab (69,1 %), cefepim (27,8 %), natriumchloridopløsning (23,7 %), dexamethason (20,6 %) og anakinra (18,6 %). Seks forsøgspersoner (6,2 %) havde brug for ilt ved behandling af CRS.



Fire patienter oplevede behandlingsrelateret hæmofagocytisk lymfocytose, herunder 2 patienter, hvor det blev identificeret af investigator som et alvorligt symptom på CRS. Hæmofagocytisk lymfocytose var det eneste alvorlige symptom på CRS rapporteret for mere end én patient.

CRS er relateret til CAR-T behandlingen og derfor ikke registeret for patienterne i LocoMMotion.

### **Immune effector cell-associated neurotoxicity (ICANS)**

16,5 % af patienterne i CARTITUDE-1 oplevede *immune effector cell-associated neurotoxicity* (ICANS), hvoraf 2,1 % var grad  $\geq 3$  (Se Tabel 12). Symptomer omfattede afasi, langsom tale, dysgrafi, encefalopati, nedsat bevidsthedsniveau og forvirringstilstand. Alle patienter, der oplevede ICANS, oplevede også CRS, og alle patienter kom sig efter ICANS. Mediantiden fra cilta-cel-infusion til ICANS-debut var 8 dage, og medianvarigheden var 4 dage.

ICANS er relateret til CAR-T behandlingen og derfor ikke registeret for patienterne i LocoMMotion

### **Neurotoksicitet**

CAR-T medieret neurotoksicitet er opgjort for CARTITUDE-1 alene. Her oplevede 13,4 % af patienterne neurotoksicitet, som ikke blev vurderet at være ICANS<sup>1</sup> af investigator (se Tabel 12). De rapporterede symptomer og sværhedsgraden af disse hændelser var varierende men inkluderede: bevidstheds-, koordinationskoordinations- og balanceforstyrrelser, bevægelsesforstyrrelser, mentale svækkelsesforstyrrelser, kranienervelidelser og perifere neuropatier.

Mediantiden fra cilta-cel-infusion til første indtræden af anden neurotoksicitet var 26,5 dage. 9,3 % oplevede toksicitet af grad 3 eller 4, og én patient døde som følge af neurotoksicitet.

På tidspunktet for klinisk cut-off var 6 ud 12 tilfælde løst, 5 tilfælde var endnu ikke løst, og 1 tilfælde var fatalt.

Fem patienter præsenterede ensartede motoriske og neurokognitive uønskede hændelser, der udviklede sig til en manglende evne til at arbejde eller pleje sig selv.

I LocoMMotion oplevede 19,8 % af patienterne neurologiske uønskede hændelser, hvoraf 3,2 % var af grad 3/4.

### **Parkinsonism/parkinson-lignende symptomer**

Blandt de patienter i CARTITUDE-1, som udviklede neurologisk toksicitet, udviste 5 patienter tegn og symptomer på parkinson-lignende sygdom.

---

<sup>1</sup> Symptomer omfattede: tremor, bradykinesi, ufrivillige bevægelser, stereotypi, tab af spontane bevægelser, maskeret ansigtsudtryk, apati, flad affekt, træthed, rigiditet, psykomotorisk retardering, mikrografi, dysgrafi, apraksi, sløvhed, forvirring, somnolens, bevidsthedstab, forsinkede reflekser, hyperrefleksi, hukommelsestab, synkebesvær, afføringsinkontinens, fald, foroverbøjet stilling, gangforstyrrelser, muskelsvaghed og -svind, motorisk dysfunktion, motorisk og sensorisk tab, akinetisk mutisme og tegn på *frontal lobe release*.



Mediantid til symptomdebut af parkinson-lignende sygdom var 43 dage (interval: 15 til 108 dage) fra infusion af cilta-cel. En patient døde af neurologisk toksicitet med parkinson-lignende sygdom 247 dage efter administration af cilta-cel; to patienter med igangværende parkinsonisme døde; i de resterende 2 patienter var symptomer på parkinsonisme vedvarende op til 530 dage efter administration af ciltacabtagene autoleucel.

Maksimal toksicitetsgrad var 2, 3, 4 og 5 registreret hos henholdsvis 1, 2, 1 og 1 patienter. Alle 5 patienter havde en historie med tidligere CRS (n=4 grad 2; n=1 grad 3), mens 4 af 5 patienter havde tidligere ICANS (n=4 grad 1).

### Anti-drug-antibodies

I CARTITUDE-1 blev 15,5 % af patienterne målt positive for anti-cilta-cel antistoffer. Anti-cilta-cel-antistof kunne påvises omkring dag 100 efter infusion. Der blev ikke observeret væsentlige forskelle i proliferationen af cilta-cel CAR T-celler i patienter med påvist anti-cilta-cel-antistoffer overfor patienter, der ikke havde påvist anti-cilta-cel-antistoffer. På det foreliggende datagrundlag kan det ikke konkluderes, om anti-cilta-cel-antistoffer har betydning for effekt og sikkerhed af cilta-cel.

**Tablet 12. Behandlingsrelaterede uønskede hændelser opgjort for mITT for CARTITUDE-1 og ITT for LocoMMotion**

Type af hændelse	CARTITUDE-1 mITT, n/ N (%)		LocoMMotion ITT n/N (%)	
	Alle grader	Grad 3/4	Alle grader	Grad 3/4
Hæmatologiske uønskede hændelser ≥ 25 %				
Neutropeni	95,9 %	94,8 %	15,7 %	13,3 %
Anæmi	81,4 %	68,0 %	25,8 %	10,9 %
Trombocytopeni	79,4 %	59,8 %	23,0 %	17,7 %
Leukopeni	61,9 %	60,8 %	7,3 %	4,8 %
Lymfopeni	53,6 %	50,5 %	6,5 %	5,6 %
Ikke hæmatologiske uønskede hændelser ≥ 25 % samt uønskede hændelser af særlig interesse				
Cytokin release syndrom (CRS)	94,8 %	4,1 %	n/a	n/a
Samlet CAR-T medieret neurotoksicitet	21,6 %	10,3 %	n/a	n/a
ICANS	16,5 %	2,1 %	n/a	n/a
Anden CAR-T medieret neurotoksicitet <sup>2</sup>	13,4 %	9,3 %	n/a	n/a



	CARTITUDE-1 mITT, n/ N (%)		LocoMMotion ITT n/N (%)	
Metabolisme og ernæringsforstyrrelser				
Hypocalcæmi	32,0 %	3,1 %	1,2 %	0,4 %
Hypofosfatæmi	30,9 %	7,2 %	0,4 %	0,0 %
Nedsat appetit	28,9 %	1,0 %	2,4 %	0,4 %
Hypoalbuminæmi	27,8 %	1,0 %	0,4 %	0,0 %
Gastrointestinale forstyrrelser				
Diarré	29,9 %	1,0 %	15,3 %	0,8 %
Kvalme	27,8 %	1,0 %	9,3 %	1,2 %
Andet				
Træthed	37,1 %	5,2 %	12,1 %	0,8 %
Hoste	35,1 %	0,0 %	3,2 %	0,0 %
AST forhøjet	28,9 %	5,2 %	1,2 %	0,4 %
ALT forhøjet	24,7 %	3,1 %	1,6 %	1,2 %

#### Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Sammenligningen af sikkerhed er usikker pga. den uforankrede indirekte sammenligning af et klinisk studie overfor et prospektivt observationelt studie. Ulig sammenligningen af klinisk effekt er der her ikke justeret for, at studiepopulationen i CARTITUDE-1 er forskellig fra kohorten fra LocoMMotion. LocoMMotion kohorten er ældre, i dårligere almentilstand og er ikke blevet selekteret ift. eksklusionskriterier som patienterne i CARTITUDE-1. Hvorimod studiepopulationen i CARTITUDE-1 har modtaget flere forudgående behandlinger, se afsnit 2.3.1.

På det foreliggende datagrundlag konkluderer Medicinrådet, at der er flere og sværere bivirkninger forbundet med behandling med cilta-cel end med SOC.

Der rapporteres meget hæmatologisk toksicitet i CARTITUDE-1, hvilket er forventet og skyldes konditioneringsbehandlingen med lymfocytdepleterende kemoterapi forud for cilta-cel infusion. Et patientperspektiv er, at disse bivirkninger muligvis opleves nemmere, i og med at patienten er forberedt på disse og har en forventning om, at klinikerne ligeledes er forberedt på at håndtere og behandle disse. Væsentlig hæmatologisk toksicitet medfører øget risiko for infektioner – og her var der i CARTITUDE-1 57,7 %, som oplevede infektioner, hvoraf 20 % var af sværhedsgrad 3 eller 4.



Der er risiko for meget alvorlige og svære neurologiske bivirkninger forbundet med behandling med cilta-cel. Det gælder især neurotoksicitet, der ikke omfattede ICANS eller CRS. Det dækker blandt andet over neurokognitive symptomer såsom parkinson-lignende sygdom.

Der er usikkerhed ift. langtidsbivirkninger forbundet med cilta-cel, da det er en ny behandlingsmodalitet med begrænset opfølgningstid, og pga. størrelsen på studiepopulationen i CARTITUDE-1 er der en risiko for, at sjældne uønskede hændelser ikke er blevet opfanget på nuværende tidspunkt. Opgørelserne for sikkerhedsdata i EPAR indeholder supplerende data for yderligere 82 patienter foruden de 97, der indgår i CARTITUDE-1 (n = 179). Sikkerhedsdata fra EPAR understøtter de beskrevne opmærksomhedspunkter [20]. Det forventes endvidere, at de kliniske fase 3-studier, CARTITUDE-4 og CARTITUDE-5, vil bidrage væsentligt til datagrundlaget for sikkerhed af cilta-cel.

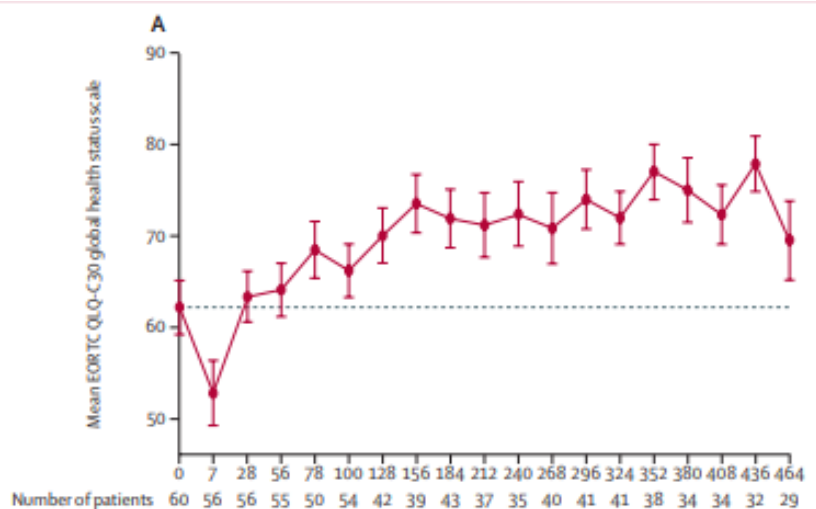
### **2.5.1 Helbredsrelateret livskvalitet EORTC QLQ-C30**

EORTC QLQ-C30 er udviklet til at måle livskvaliteten hos patienter med kræft. EORTC QLQ-C30 er et spørgeskema med 30 spørgsmål og i alt 15 domæner, herunder 5 funktionskalaer, 3 symptomskalaer, 6 enkeltstående symptomer/omstændigheder og en global livskvalitetsscore (GHS) [18]. Der anvendes en scoringsskala fra 0 til 100. En høj score på de 5 funktionskalaer repræsenterer et højt/positivt funktionsniveau. En høj score på global helbredsstatus repræsenterer høj livskvalitet, mens en høj score på de 3 symptomskalaer repræsenterer høj forekomst af symptomer/problemer.

Ansøger har indleveret data for helbredsrelateret livskvalitet fra CARTITUDE-1 med EORTC QLQ C-30 baseret på et tidligt data-cut den 7. oktober 2019 (median opfølgningstid 16,9 måneder). Ved tidspunktet for det anvendte data-cut havde 78 patienter fået aferese. Heraf havde 68 patienter fået cilta-cel. Complianceraten var 93 % (63 af 68) ved baseline [13]. Ansøger har ikke leveret data på helbredsrelateret livskvalitet for LocoMMotion.

I CARTITUDE-1 blev helbredsrelateret livskvalitet målt ved screening, dag 7, 28, 56, 78 og 100 og derefter hver 28. dag efter cilta-cel infusion. Spørgeskemaer blev besvaret før eventuelle kliniske tests eller procedurer. Data på helbredsrelateret livskvalitet blev ekskluderet, hvis patienter havde sygdomsprogression eller påbegyndte efterfølgende behandling. Der findes endnu ingen data for helbredsrelateret livskvalitet fra LocoMMotion, hvorfor det ikke er muligt at sammenligne hermed.

Udviklingen i EORTC QLQ-C30 GHS for en subpopulation af mITT-patienterne i CARTITUDE-1 fremgår af Figur 13.



Figur 5. Gennemsnitlige værdier for EORTC QLQ-C30, global health score for MITT-populationen CARTITUDE-1 opgjort i dage fra cilta-cel infusion. Data-cut for opgørelsen er her den 7. oktober 2019. (median opfølgningstid 16,9 måneder). Ved tidspunktet for det anvendte data-cut havde 68 patienter fået cilta-cel. Compliance var 93 % ved baseline [13].

#### Medicinerådets vurdering af EORTC QLQ-C30

Data indikerer, at EORTC QLQ-C30 har et forbigående fald ved dag 7, hvorefter scoren synes forbedret indenfor opfølgningstiden. Ansøger har ikke leveret nogen sammenligning af helbredsrelateret livskvalitet i CARTITUDE-1 overfor LocoMMotion, og derfor kan det ikke konkluderes, om der er forskel mellem cilta-cel og SOC på effektmålet helbredsrelateret livskvalitet. Derudover vanskeliggør det ublindede og ikke-kontrollerede studiedesign i CARTITUDE-1 og LocoMMotion fortolkningen af data for helbredsrelateret livskvalitet.

## 2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Der er stor usikkerhed forbundet med sammenligningen af klinisk effekt og sikkerhed for det enkeltarmede kliniske fase 1b/2 studie CARTITUDE-1 og det prospektive observationelle studie LocoMMotion.

Der er væsentlig forskel på studiepopulationen i CARTITUDE-1 og kohorten i LocoMMotion. Ansøger foretager derfor en justeret analyse, hvori LocoMMotion kohorten matches op imod CARTITUDE-1 studiepopulationen på 14 udvalgte baselinekarakteristika. Analysen er beskrevet og diskuteret i afsnit 2.4.1. Den justerede analyse gør populationerne mere sammenlignelige, men manglen på randomisering betyder, at der forsat er risiko for bias i sammenligningen. Derudover er der flere eksklusionskriterier i CARTITUDE-1, hvilket kan have betydning for sammenligneligheden. SOC-behandlingen i LocoMMotion inkluderer 92 forskellige behandlinger, hvoraf en del adskiller sig fra dansk klinisk praksis, hvilket tilfører indirekthed til komparatorarmen.



Jf. afsnit 2.4.1 fremgår det, at i løbet af de første 52 dage fra randomisering (median tid fra aferese til infusion) er der henholdsvis 14 % i CARTITUDE-1 og 31 % i LocoMMotion (uvægtet kohorte), der dør, progredierer eller tilbagetrækker samtykke i en periode, hvor behandlingen i CARTITUDE-1 og LocoMMotion er ens. Dvs. relativt over dobbelt så mange i LocoMMotion. Det indikerer, at LocoMMotion-kohorten er mere skrøbelig end CARTITUDE-1 populationen. De data forekommer at være i modstrid med, at den justerede LocoMMotion kohorte, der skal ligne CARTITUDE-1 populationen, har en dårligere effekt af behandlingen på PFS end den ujusterede kohorte.

Andre usikkerheder forbundet med vurderingen kommer af, at data for cilta-cel stammer fra ét fase 1b/2 studie med relativt få patienter (n=113) samt, at CAR-T celleterapi er en ny behandlingsmodalitet ift. myelomatose, og derfor er erfaring med langtidseffekt og sikkerhed meget begrænset. Dette skal dog ses i forhold til patienternes generelle prognose ved 4. linjebehandling. Det tilfører endvidere usikkerhed til sammenligningen, at der ikke findes opgørelser for helbredsrelateret livskvalitet for SOC.

## 3. Sundhedsøkonomisk analyse

Ansøger har indsendt en cost-utility-analyse, der estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med cilta-cel sammenlignet med SOC til patienter med recidiverende og refraktær myelomatose, 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 CARTITUDE-1 og justerede IPW-ATT-data fra LocoMMotion-studiet. Der anvendes ekstrapoleret PFS- og OS-data, som beskrevet i afsnit 2.4.2 og 2.4.3. Helbredsrelaterede livskvalitet er baseret på mITT-populationen, der består af de patienter, der modtog cilta-cel infusion (63 ud af 78 patienter) og eksternt data for patienter, der modtager isatuximab i kombination med pomalidomid og dexamethason samt antagelsen om, at patienternes livskvalitet er uafhængig af behandlingstype, se afsnit 3.3.

### 3.1 Analyseperspektiv

Den sundhedsøkonomiske analyse er udarbejdet med et begrænset samfundsperspektiv, hvor effekten (QALY) og omkostningerne diskonteres med 3,5 % pr. år. I modellen anvendes en livslang tidshorisont på 40 år, da patienterne i gennemsnit er ca. 62 år, når de indtræder i modellen. Modellens cyklusvarighed er 7 dage, og ansøger anvender *half-cycle correction*.

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

Medicinrådet ændrer ikke i ansøgers antagelser vedrørende den anvendte tidshorisont.



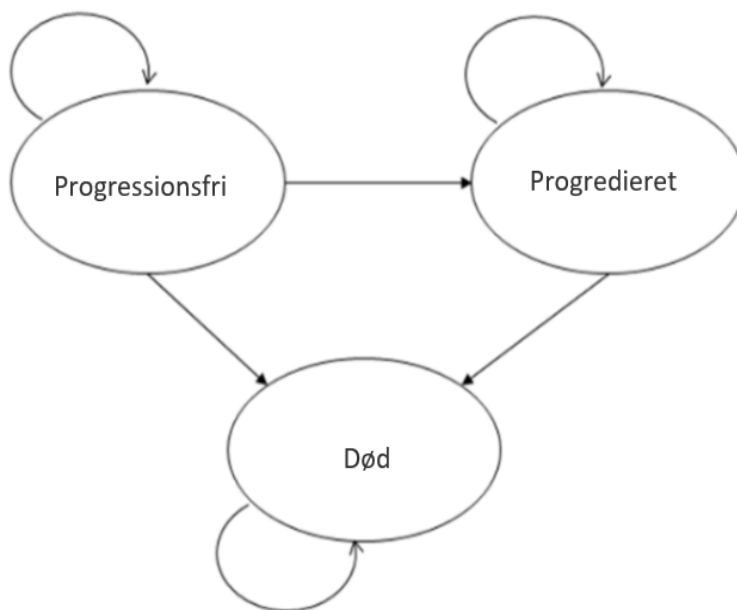


## 3.2 Model

Ansøger har indsendt en *partitioned survival*-model med tre helbredstilstande til at afspejle sygdomsforløbet for en kohorte af patienter med recidiverende og refraktær myelomatose efter svigt af mindst tre tidligere behandlingslinjer.

Ansøgers model består af tre stadier: progressionsfri, progredieret og død. Se Figur 14 for de forskellige sygdomsstadier, og hvordan patienten kan bevæge sig mellem dem. Alle patienter starter i sygdomsstadiet progressionsfri, hvor patienterne modtager behandling med cilta-cel eller SOC.

Patienternes bevægelse gennem modellen bestemmes ud fra ekstrapolerede forløbsdata. Patienternes tid i stadiet progressionsfri defineres ud fra ekstrapoleret PFS-data fra CARTITUDE-1 og LocoMMotion (afsnit 2.4.3). Fra det progressionsfri stadie kan patienten 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 fra CARTITUDE-1 og LocoMMotion, som 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 fra CARTITUDE-1 og LocoMMotion.



**Figur 6. Modelstruktur i ansøgers model**

Cilta-cel er en engangsbehandling, hvorfor den gennemsnitlige behandlingsvarighed ikke rapporteres. Ansøger antager, at behandling med SOC derimod fortsættes indtil progression. Derfor baserer ansøger behandlingsvarigheden for SOC på den gennemsnitlige tid til progression svarende til [REDACTED]. Ansøger tager dermed ikke højde for patienter, der stopper på behandling inden progression f.eks. grundet uacceptabel toksicitet.



Tabel 13 viser de estimerede gennemsnitlige behandlingsvarigheder, PFS og OS, som benyttes i ansøgers analyse.

**Tabel 13. Modelleret gennemsnitlig behandlingsvarighed samt varighed i modelstadiene PFS og OS**

Behandling	Behandlingsvarighed [måneder]	PFS [år]	OS [år]
Cilta-cel	N/A*	■	■
SOC	■	■	■

Note: Progressionsfri overlevelse (PFS), samlet overlevelse (OS), \*Cilta-cel er en engangsbehandling.

#### Medicinerådets vurdering af model

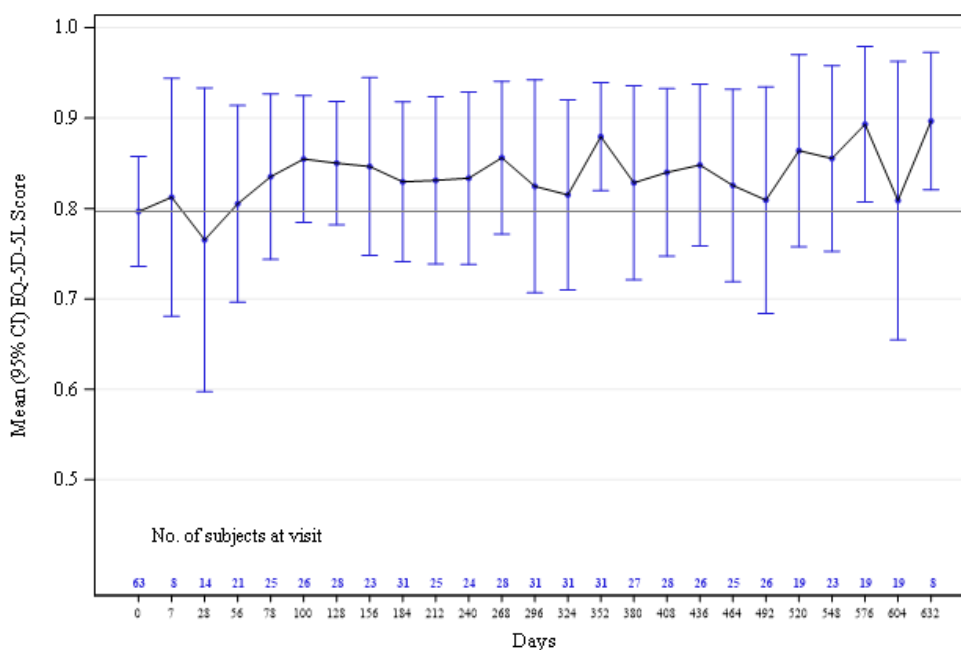
Medicinerådet har ikke foretaget ændringer til ansøgers modelstruktur, men som tidligere beskrevet er det underliggende sammenligningsgrundlag behæftet med stor usikkerhed (se afsnit 2.6). Derfor bør resultaterne fra den sundhedsøkonomiske analyse fortolkes med forsigtighed.

### 3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

I CARTITUDE-1 blev helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) indsamlet med det generiske instrument EQ-5D-5L med det formål at identificere gennemsnitlige EQ-5D-værdier under progressionsfri sygdom. Opsamling af data for cilta-cel forekom på screeningsdagen, dag 7, 28, 56, 78, 100 og hver 28. dag herefter cilta-cel infusion.

Ansøger har opsamlet EQ-5D-5L -data på mITT-populationen fra CARTITUDE-1 med data-cut 7. oktober 2019 (median opfølgning 16,7 måneder), der består af de patienter, der modtog cilta-cel infusion (63 ud af 78 patienter). Ansøger har ydermere indskrænket datasættet til de patienter, der ikke oplever bivirkninger ifm. cilta-cel, herunder CRS, neurologiske events samt 13 andre bivirkninger. I ansøgers analyse af HRQoL undersøger de betydningen af bivirkninger på den gennemsnitlige patients helbredsrelaterede livskvalitet, hvor de finder, at bivirkninger har en begrænset betydning på den gennemsnitlige helbredsrelaterede livskvalitet hos patienter, som modtager cilta-cel. Ansøger anvender derfor kun data på patienter, der ikke oplever bivirkninger, og modellerer betydningen af fald i livskvalitet relateret til bivirkninger separat. Den gennemsnitlige nytteværdi for det progressionsfri stadie estimerer ansøger til 0,84 [95 % CI: 0,81; 0,87] for cilta-cel. Ansøger antager, at patienter, der behandles med SOC, vil have samme livskvalitet. Nyttværdierne reflekterer den helbredsrelaterede livskvalitet, patienterne har i det progressionsfri stadie, vægtet med danske præferencevægte til nytteværdier [10]. Ansøger har ligeledes aldersjusteret nytteværdierne for at tage højde for den øgede morbiditet og funktionsnedsættelse, der generelt er forbundet med stigende alder.

Antal observationer og ændring fra baseline fra det indsamlede EQ-5D-5L-data på patienter, der ikke oplever bivirkninger i de respektive indsamlingstidspunkter, er præsenteret i Figur 15.



**Figur 7. Ændring i EQ-5D-5L-værdier fra baseline for patienter behandlet med cilta-cel**

Som beskrevet i afsnit 2.5.1 blev helbredsrelateret livskvalitetsdata ekskluderet i CARTITUDE-1, hvis patienter havde sygdomsprogression eller påbegyndte efterfølgende behandling. Derfor er der indsamlet et meget begrænset antal HRQoL-besvarelser fra patienter, der er progredieret. Til at informere om patienternes helbredsrelaterede livskvalitet i stadiet progredieret anvender ansøger i stedet oplysninger fra en vurdering af isatuximab i kombination med pomalidomid og dexamethason, udarbejdet af det engelske prioriteringsinstitut, NICE [22]. Vurderingen er baseret på ICARIA-MM-studiet, der indsamlede HRQoL med EQ-5D-5L dog baseret på britiske præferencevægte. Opsamling af data i ICARIA-MM forekom på dag 1 i hver cyklus, svarende til hver 28. dag og derudover 60 dage efter sidste administration.

Argumentet for at bruge ICARIA-MM er, at patientpopulationen ligeledes er myelomatose-patienter, der tidligere er behandlet med tilsvarende antal behandlingslinjer. Ansøger antager, at reduktionen af nytteværdien fra transitionen mellem det progressionsfri stadie og det progredierede stadie i NICES vurdering på 15 % kan anvendes i indeværende vurdering. Således estimerer ansøger, at nytteværdien i det progredierede stadie i modellen er  $PFS (0,8435) - 15\% (0,15 * 0,8435) = 0,717$ .

De estimerede gennemsnitlige nytteværdier for helbredsstadierne er præsenteret i Tabel 14.

**Tabel 14. Helbredsrelateret livskvalitet**

Stadie	Nytteværdi [95 % CI]	Instrument	Reference
Progressionsfri	0,84 [0,81; 0,86]	EQ-5D-5L	CARTITUDE-1
Progressionsfri (bivirkningsfri)	0,84 [0,81; 0,87]	EQ-5D-5L	CARTITUDE-1
Progredieret	0,72	N/A	N/A



Ansøger har inkluderet ændringer i patientens helbredsrelaterede livskvalitet i forbindelse med behandlingsrelaterede bivirkninger af grad 3-4 for at reflektere den midlertidige ændring i livskvalitet, som patienten oplever i forbindelse med bivirkninger på cilta-cel. Ansøger har valgt at basere ændringer i patienternes helbredsrelaterede livskvalitet på data fra litteraturen og antagelser, da der ikke blev opsamlet data herfor i CARTITUDE-1 studiet. Varighederne af de inkluderede bivirkninger er baseret på data fra CARTITUDE-1. Fald i nytteværdi samt varighed af faldet kan ses i Tabel 15.

**Tabel 15. Ansøgers estimater for fald i nytteværdi ved behandlingsrelaterede bivirkninger, som er inkluderet i den sundhedsøkonomiske model**

	Fald	Varighed [dage]	Reference
Anæmi	-0,31	15,1	NICE TA171 [23]
AST forhøjet	-0,07	5,0	NICE TA171 [23]
Asteni & træthed	-0,12	12,0	NICE TA171 [23]
CRS, Grad 1-2*	-0,11	4,4	Antagelse
CRS, Grad 3+**	-0,84	23,2	Antagelse
Diarré	-0,10	2,0	Lloyd 2006 [24]
Febril neutropeni	-0,39	7,6	NICE TA510 [25]
Gamma-glutamyltransferase forhøjet	-0,07	19,5	NICE TA171 [23]
Hypertension	0	5,8	NICE TA573 [26]
Hypokaliæmi	-0,07	2,0	NICE TA171 [23]
Hyponatriæmi	-0,07	3,5	NICE TA171 [23]
Hypofosfatæmi	-0,15	6,0	NICE TA559 [27]
Leukopeni	-0,07	25,6	NICE TA171 [23]
Lymfopeni	-0,07	85,8	NICE TA171 [23]
Neutropeni	-0,15	38,1	NICE TA171 [23]
Pneumoni	-0,19	15,5	NICE TA171 [23]
Sepsis	-0,20	7,0	NICE TA510 [25]
Trombocytopeni	-0,31	51,1	NICE TA171 [23]

\*CRS, grad 1-2 antages at omfatte neurotoksicitet, grad 1 – 2, \*\* CRS, grad 3 antages at omfatte neurotoksicitet, grad 3

#### **Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet**

Medicinrådet bemærker, at den estimerede nytteværdi for de patienter, der var progressionsfri på 0,84 [0,81; 0,86] fra CARTITUDE-1, fremstår højt set i forhold til, at der er tale om 4. linjebehandling. MAIA-studiet [28], som er et studie af myelomatose-



behandling med daratumumab i kombination med lenalidomid og dexamethason i første linje, estimerede en stadiebaseret nytteværdi for de patienter, der var progressionsfri på [REDACTED] (1. linjebehandling) og [REDACTED] for de patienter, der oplevede progression og modtog efterfølgende behandling, hvilket understreger, at nytteværdierne fra CARTITUDE-1 skal tolkes med forsigtighed.

Det bemærkes, at idet ansøger anvender HRQoL-datasæt for patienter, der ikke oplever bivirkninger, bliver HRQoL kun opsamlet for patienter, som ikke har været påvirket af bivirkninger bl.a. CRS og neurologiske events. Dermed baseres nytteværdien for det progressionsfri stadie på patienter, som påvirkes i mindre grad af behandlingen med cilta-cel, hvilket er et meget begrænset antal patienter, som tydeliggøres ved de brede konfidensintervaller omkring punkttestimatet.

Medicinerådet anerkender, at der er en ikke betydelig forskel på den gennemsnitlige nytteværdi præsenteret i Tabel 14 hhv. det bivirkningsfrie mITT-datasæt og det fulde mITT-datasæt (se bilag 9.9). Derudover estimerer ansøger fald i nytteværdi relateret til bivirkninger for cilta-cel separat vha. nytteværdier fundet i litteraturen, hvormed analysen adresserer betydningen af bivirkninger for livskvaliteten.

Medicinerådet har ikke foretaget ændringer til ansøgers estimat for HRQoL for patienter i det progredierede stadie med et fald på 15 % sammenlignet med patienter, der er progressionsfri. Medicinerådet præsenterer flere følsomhedsanalyser, der undersøger betydningen af et større fald i livskvalitet forbundet med sygdomsudvikling og initiering af 5. linjebehandling på hhv. 30 % og 50 % ift. livskvaliteten præsenteret for patienter, der er progressionsfri. Ydermere præsenterer Medicinerådet en følsomhedsanalyse, hvor livskvalitet-estimaterne fra MAIA-studiet anvendes.

I CARTITUDE-1 blev livskvalitet opsamlet ved screening, som fandt sted indenfor 28 dage af aferesen samt 7 dage efter cilta-cel infusion. I takt med, at den mediane vene til vene (V2V), som er tiden fra aferese til infusion af cilta-cel i CARTITUDE-1, var 52 dage, betyder det, at der går lang tid fra første til anden opsamling af livskvalitet. Derudover rapporterer studiet ikke, hvordan patientens livskvalitet er i perioden, hvor patienten modtager konditionerende kemoterapi og lymfodepleterende kemoterapi, hvilket bidrager til usikkerheden omkring livskvaliteten. Ydermere rapporterer CARTITUDE-1 kun livskvalitet for de patienter, der fortsat er progressionsfri, hvorfor livskvalitet data fra CARTITUDE-1 kun kan anvendes til at informere omkring den gennemsnitlige patient, der har fået et respons og fortsat vil have det.

### 3.4 Omkostninger

I det følgende præsenteres ansøgers antagelser vedr. omkostningerne ved cilta-cel sammenlignet med SOC. Ansøger har inkluderet lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger, efterfølgende behandling, patient- og transportomkostninger og terminale omkostninger.

Da behandling med cilta-cel er en del af et behandlingsforløb, vil patienterne modtage forskellige indledende undersøgelser og eller behandlinger forudgående infusion med cilta-cel. Et behandlingsforløb med cilta-cel uddybes i afsnit 3.4.2.1.



### 3.4.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekernes indkøbspris (AIP). Doser anvendt i ansøgers analyse er hentet i de respektive lægemidlers produktresuméer (SPC'er) og er de samme doser, som der er anvendt i CARTITUDE-1 og LocoMMotion, se afsnit 2.3.2 og 2.3.3 for beskrivelsen af dosering for intervention og komparatorerne.

For lægemidler doseret efter kropsvægt og kropsoverfladeareal (BSA) antager ansøger en gennemsnitlig vægt på 80,7 kg og en gennemsnitlig BSA på 1,91 m<sup>2</sup> baseret på data fra CARTITUDE-1 studiet. Ansøger inkluderer lægemiddelpild i analysen.

Ansøger inkluderer omkostninger relateret til præmedicinering for cilta-cel i form af antipyretikum og antihistaminer. Derudover inkluderer ansøger lægemiddelomkostninger samt administrationsomkostninger til komediceret i form af natriumklorid og dalteparin for patienter, der modtager SOC.

#### Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet justerer sammensætningen for komparator, så populationen modtager pomalidomid- eller carfilzomib-holdig behandling og dexamethason med/uden bortezomib. Medicinrådet fordeler andelen ligeligt imellem de tre behandlingsalternativer (CarDex, PomDex og PomBorDex).

Medicinrådet anvender ansøgers estimat for kropsvægt og BSA. Medicinrådet udskifter priserne på lægemidlerne fra AIP til sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 16.

**Tabel 16. Anvendte lægemiddelpriser, SAIP (august 2023)**

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris	Reference
Ciltacabtagene autoleucel	1,2 × 106 - 1,0 × 108 celler	1 stk.	■ (flad rabat) ■ (effektbaseret aftale)	Amgros
Carfilzomib	60 mg	1 stk.	■	Amgros
Dexamethason	4 mg	20 stk.	■	Amgros
Pomalidomid	4 mg	14 stk.	■	Amgros
Bortezomib	2,5 mg/ml	1,4 ml	■	Amgros

Medicinrådet anvender ansøgers antagelser vedr. fordeling for komediceret samt inkluderer aciclovir til patienter, der behandles med Car og Bor og hjertemagnyl som tillæg til PomBorDex. Lægemiddelomkostningerne til komediceret fremgår af Tabel 17. Medicinrådet vurderer, at patienterne ikke kommer ind på hospitalet for administration af sideløbende behandling, men at patienten derimod administrerer det



på egen hånd i hjemmet, hvorfor Medicinrådet ekskluderer administrationsomkostninger hertil.

**Tabel 17. Anvendte lægemiddelpriser for komedicinering, SAIP (august 2023)**

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris	Reference
Paracetamol	1.000 mg	20 stk.	■	Amgros
Diphenhydramin	2,8 mg	125 ml	■	Amgros
Natriumklorid	9 mg/ml	20 x 50 ml	■	Amgros
Dalteparin	2.500 anti-Xa IE	25 stk.	■	Amgros
Aciclovir	400 mg	70 stk.	■	Amgros
Hjertemagnyl	75 mg	100 stk.	■	Amgros

### 3.4.2 Hospitalsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger forbundet med administration af lægemidlerne på hospitalet, indlæggelse og monitorering efter udskrivelse fra hospitalet.

#### 3.4.2.1 Administrations-, monitorerings- og terminale omkostninger

##### Behandlingsforløb med cilta-cel

Inden infusion med cilta-cel skal patienterne gennemgå leukaferese, *bridging*-terapi og konditioneringssterapi.

Indledende høstes patienten for leukocytter i form af en aferese. Herefter er der et behov for en andel af patienterne at modtage overgangsbehandling (*bridging*-terapi) for at stabilisere sygdommen. Forinden administration af cilta-cel modtager patienten lymfodepleterende kemoterapi for at forberede kroppen til infusion med cilta-cel.

##### Aferese

Aferese indebærer høstning af specifikke celler fra blodet for at kunne programmere egne celler. Ansøger har inkluderet omkostninger til aferese for de patienter, der skal behandles med cilta-cel. Ansøger antager, at aferese foregår i ambulatoriet og værdisætter det i form af en DRG-takst 16MP05, svarende til 18.391 kr. Ansøgers estimerer svarer til at samtlige patienter gennemgår aferese.

##### Bridging-terapi

For at stabilisere sygdommen forinden behandling med lymfodepleterende kemoterapi, kan patienter modtage konditionerende kemoterapi bestående af forskellige regimer. Ansøger anvender behandlingsalternativerne fra CARTITUDE-1 studiet, som fremgår af Tabel 4. I CARTITUDE-1 studiet modtog 77 % af patienterne *bridging*-terapi med en varighed på 9,9 dage.



### *Lymfodepleterende kemoterapi*

Jf. cilta-cels produktresumé skal patienter modtage lymfodepleterende kemoterapi i form af 30 mg/m<sup>2</sup> fludarabin IV pr. dag og 500 mg/m<sup>2</sup> cyclophosphamid IV pr. dag i tre dage forinden behandling med cilta-cel. Lymfodepleterende kemoterapi administreres 5-7 dage inden infusion af cilta-cel. Ansøger antager, at behandlingen vil foregå ambulant. I CARTITUDE-1 studiet modtog 89 % af patienterne lymfodepleterende kemoterapi.

### *Administration af cilta-cel*

I CARTITUDE-1 studiet modtog 85,8 % af patienterne infusion af cilta-cel. Patienten indlægges ved administration af cilta-cel, da patienten skal monitoreres dagligt de første 14 dage ifm. risiko for udvikling af alvorlige bivirkninger efter infusion af cilta-cel, der inkluderer ansøger omkostninger hertil. Ansøger værdisætter det i form af DRG-taksten 16MA11, svarende til 4.296 kr. pr. dag, hvilket svarer til 60.140 kr. for de 14 dage.

### *Behandlingsforløb med SOC*

For SOC inkluderer ansøger omkostninger til administration for de behandlinger, der administreres ved infusion (se Tabel 18), mens lægemidler, der administreres oralt, ikke genererer nogle omkostninger i modellen.

**Tabel 18. Omkostninger relateret til infusion af lægemiddel**

Resourceforbrug	Enhedsomkostning [DKK]	Reference
Lægemiddeladministration	3.225	DRG 17MA98 (2022)

### *Monitoreringsomkostninger*

Ansøger har inkluderet monitoreringsomkostninger forbundet med hhv. opfølgende forløb efter udskrivelse fra hospitalet ved behandling med cilta-cel og forløb med SOC.

Ansøger har inkluderet monitoreringsomkostninger relateret til modellens helbredsstadier. Patienten skal rutinemæssigt gennemgå en række tests, en blodprøve og en samtale med en hæmatolog. Uanset om patienterne, der behandles med SOC, er progressionsfri eller progredierede, monitoreres de ca. hver måned. Patienter, der modtager cilta-cel, monitoreres hver 3. måned efter de første 100 dage.

Ansøger specificerer ydermere et større behov for monitorering de første 100 dage efter infusion af cilta-cel, hvor patienten skal have foretaget en række test, få taget blodprøver og konsulteres hos en hæmatolog ca. 1 gang om ugen.

Til estimering af monitoreringsomkostningerne har ansøger anvendt en mikrobaseret tilgang. For omkostninger relateret til de tests og blodprøver, patienten skal have foretaget, anvender ansøger opgørelser fra Lægemiddelstyrelsen Takstkort29A. Til estimering af omkostninger relateret til konsultation ved en hæmatolog anvender ansøger personalerelaterede timeomkostninger for en ledende overlæge, svarende til 1.049 kr.





### Terminale omkostninger

Ansøger har inkluderet terminale omkostninger i modellen. Da alle patienter dør i modellen, er forskelle i terminale omkostninger udelukkende drevet af tidspunktet for død og dermed diskontering af enhedsomkostningen. Den terminale omkostning er baseret på 2022 DRG-taksten 16MP48 svarende til 71.612 kr.

### Medicinrådets vurdering af hospitalsomkostninger

Medicinrådet ændrer ikke i ansøgers antagelser vedr. aferese eller lymfodepleterende kemoterapi (priser kan ses i Tabel 19).

Medicinrådet vurderer, at alle patienter i dansk klinisk praksis vil modtage *bridging*-terapi og øger andelen til 100 %. Derudover vurderer Medicinrådet, at man i dansk klinisk praksis vil bruge mere specifikke behandlingsalternativer end de, der er blevet anvendt i CARTITUDE-1. Medicinrådet vurderer, at der udelukkende vil anvendes pomalidomid- eller carfilzomib-holdige behandlingsalternativer, som *bridging*-terapi (priser kan ses i Tabel 16). Medicinrådet vurderer, at patienterne vil modtage en hel behandlingsserie med *bridging*-terapi, svarende til 28 dage.

Medicinrådet vurderer, at ansøgers antagelse vedr. længden af patientens indlæggelse ifm. cilta-cel administration er plausibel, længden af administration er plausibel men potentielt underestimeret. Derfor præsenterer Medicinrådet en følsomhedsanalyse, hvor patienten indlægges ca. 21 dage og 28 dage.

**Tabel 19. Anvendte lægemiddelpriser for lymfodepleterende kemoterapi, SAIP (juni 2023)**

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris	Reference
Fludarabin	25 mg/ml	5 x 2 ml	■	Amgros
Cyklofosamid	500 mg	1 stk.	■	Amgros

Medicinrådet ændrer opgørelsen af omkostningerne relateret til en hæmatolog konsultation, så den bygger på en makrobaseret tilgang med DRG-takster. Medicinrådet anvender i stedet DRG-taksten 17MA98, svarende til 3.225 kr. Derudover ekskluderer Medicinrådet ansøgers omkostninger til hhv. blodprøver og tests, da disse omkostninger er dækket af taksten.

Monitoreringsfrekvenserne anvendt i Medicinrådets hovedanalyse kan ses i Tabel 20.

**Tabel 20. Medicinrådets monitoreringsfrekvenser for progressionsfri og progredierede patienter behandlet med hhv. cilta-cel og SOC**

	Dag 0 – 100	PFS – CAR-T	PFS - SOC	Post-progression
Hæmatolog	Hver uge	Hver 3. måned	Hver måned	Hver måned



Medicinrådet ekskluderer ansøgers antagelser vedr. terminale omkostninger, da ansøger ikke konkret har specificeret, hvad det forventes, at disse indeholder. Medicinrådet vurderer, at hver patients sygdomsforløb er meget individuelt.

### 3.4.3 Bivirkningsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger til behandling relateret til alle bivirkninger af grad 3-4 i CARTITUDE-1. Ansøger anvender DRG-takster til at estimere omkostninger forbundet med behandling af bivirkningerne, se Tabel 21. Ansøger har ikke inkluderet omkostninger til behandling relateret til bivirkninger for SOC, da behandlingerne, der indgår i SOC-armen, er heterogene og endvidere har minimal betydning for resultatet i den sundhedsøkonomiske analyse.

**Tabel 21. Omkostninger relateret til uønskede hændelser af grad > 3 ved cilta-cel behandling**

	Cilta-cel	Enhedsomkostning [DKK]	Reference
Anæmi	68,0 %	41.278	DRG 2022: 16MA05, Hæmolytiske, anæmier og anæmier forårsaget af enzymatiske forstyrrelser m.m.
AST forhøjet	5,2 %	44.127	DRG 2022: 07MP10, Observation for sygdom i lever, galdeveje eller bugspytkirtel m. endoskopi
Asteni og træthed	5,2 %	7.619	DRG 2022: 49SP01, Samedagspakke: Anæstesiologisk, allergologisk, miljø- og arbejdsmedicinsk udredning
CRS, Grad 1-2*	89,7 %	3.108	DRG 2022: 18MA04, divideret med trimpunkt på 6 dage, feber af ukendt årsag, pat. mindst 18 år, uden biopsi og/eller scopi
CRS, Grad 3+	5,2 %	33.310	Antagelse
Neurotoksicitet, Grad 1-2	10,3 %	11.538	DRG 2022: 21MA05, Forgiftning og toksisk virkning af lægemiddel, øvrige
Neurotoksicitet, Grad 3+	11,3 %	26.083	DRG 2022: 21MA04, Forgiftning og toksisk virkning af lægemiddel, pat. mindst 18 år, m. kompl. bidiag.
Diarré	1,0 %	26.019	DRG 2022: 06MA14, Andre sygdomme i fordøjelsesorganerne, pat. mindst 18 år
Febril neutropeni	9,3 %	18.926	DRG 2022: 49PR07, Immundefekt
Gamma-glutamyltransferase forhøjet	6,2 %	28.762	DRG 2022: 07MA14, Observation for sygdom i lever, galdeveje eller bugspytkirtel u. endoskopi
Hypertension	6,2 %	16.630	DRG 2022: 05MA11, Hypertension



	Cilta-cel	Enhedsomkostning [DKK]	Reference
Hypokaliæmi	2,1 %	6.224	DRG 2022: 23MA05, Anden kontaktårsag til sundhedsvæsenet
Hyponatriæmi	4,1 %	6.224	
Hypofosfatæmi	7,2 %	6.224	
Leukopeni	60,8 %	14.836	DRG 2022: 17MA05, Observation pga. mistanke om malign hæmatologisk sygdom, pat. mindst 18 år
Lymfopeni	50,5 %	14.836	
Neutropeni	94,8 %	18.926	DRG 2022: 49PR07, Immundefekt
Pneumoni	9,3 %	40.070	DRG 2022: 04MA13, Lungebetændelse og pleuritis, pat. mindst 60 år
Sepsis	5,2 %	45.361	DRG 2022: 18MA01, Sepsis
Trombocytopeni	59,8 %	38.408	DRG 2022: 16MA03, Granulo- og trombocytopeni

#### Medicinerådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Medicinerådet ændrer ikke ved ansøgers antagelse om at undlade at inkludere bivirkningsomkostninger til SOC, da det vurderes at have minimal betydning for analysens resultat. Medicinerådet bemærker, at der er risiko for højere omkostninger ifm. håndtering af CRS for de patienter, som får cilta-cel, da patienten potentielt skal overføres til intensivafdeling. Det samme gælder alvorlig neurotoksicitet, som kan være potentielt omkostningstungt for den mindre andel af patienter, der oplever dette. Medicinerådet vælger ikke at justere ansøgers anvendte enhedsomkostninger, idet det vil have mindre betydning for analysens resultat.

#### 3.4.4 Efterfølgende behandlinger

Ansøger antager, at det ikke er alle patienter, der progredierer, som kræver behandling. På baggrund af denne antagelse, anvender ansøger estimer opgjort fra Djebbari et al., hvoraf 52,6 % af patienterne modtager behandling [29]. Ansøger har også indsendt tidlig opfølgende data for andelen af progredierede patienter, der modtager efterfølgende behandling fra hhv. CARTITUDE-1 og LocoMMotion, [REDACTED] og [REDACTED]. Ansøger antager, at den gennemsnitlige behandlingsvarighed er 5,7 måneder baseret på udtalelser fra ansøgers adspurgte klinikere samt en opgørelse fra Yong et al. [30]. I CARTITUDE-1 og LocoMMotion var den gennemsnitlige behandlingsvarighed på hhv. [REDACTED] og [REDACTED].

Ansøger antager, at 50 % af patienterne vil modtage carfilzomib i kombination med dexamethason, mens de resterende 50 % af patienterne vil modtage pomalidomid i kombination med dexamethason.



### Medicinrådets vurdering af efterfølgende behandlinger

Medicinrådet vurderer, at ansøgers estimat for andelen af patienter, der modtager efterfølgende behandling, kan være underestimeret. Vurderingen er, at andelen af patienter, som modtager efterfølgende behandling samt behandlingsvarighed fra CARTITUDE-1 og LocoMMotion, er mere retvisende estimater, på trods af de usikkerheder, der er forbundet hermed. Patientandelen, der modtager efterfølgende behandling, ændres derfor til [REDACTED] af patienterne, der progredierer på cilta-cel og [REDACTED] på SOC. Den gennemsnitlige behandlingsvarighed sættes til [REDACTED] for patienter, der progredierer på cilta-cel, og [REDACTED] på SOC baseret på hhv. CARTITUDE-1 og LocoMMotion.

Medicinrådet vurderer, at efterfølgende behandling vil afhænge af, hvilken behandling patienten har modtaget i tidligere linje, hvorfor der er mange forbehold forbundet med behandlingsalternativer i efterfølgende behandling. Medicinrådet vurderer dog, at efterfølgende behandling i høj grad vil være de samme tilbud, som er gældende til 4. linjebehandling og accepterer derfor ansøgers fordeling af behandlingsalternativer.

### 3.4.5 Patientomkostninger

Patientomkostninger er estimeret på baggrund af administrations- og monitoreringsbesøg på hospitalet og inkluderer patientens effektive tid på hospitalet, ventetid og transporttid.

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 181 DKK pr. time og transportomkostninger på 140 DKK pr. besøg, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger.

#### Behandlingsforløb med cilta-cel

Patienttid relateret til behandling med cilta-cel indebærer aferese, lymfodepleterende kemoterapi og cilta-cel infusion og observation. Ansøger antager, at patienttiden forbundet med aferese, hvor patienten får høstet stamceller ambulant, er ca. 8 timer.

Idet understøttende behandling består af både orale og intravenøse behandlinger har ansøger inkluderet patientomkostninger hertil. Til estimering af omfanget af lymfodepleterende kemoterapi, antager ansøger, at patienten behandles ambulant af ca. 4 timers varighed. Efter cilta-cel infusion skal patienterne observeres dagligt i 14 dage for at monitorere udviklingen af bivirkninger. Idet behandlingsforløb kræver indlæggelse hen over flere dage, krediterer ansøger for 8 timers effektiv patienttid ifm. indlæggelse pr. dag.

Ansøger inkluderer yderligere patientomkostninger relateret til den progressionsfri periode efter behandling med cilta-cel.

#### Behandlingsforløb med SOC

For SOC har ansøger også inkluderet patientomkostninger relateret til behandlingen i SOC. Ansøger estimerer, at patienten ifm. med monitorering i det progressionsfri- og progredierede-stadie bruger ca. 4 timer pr. besøg.



### Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet ændrer ikke i ansøgers antagelser vedrørende de anvendte enhedsomkostninger for patienternes tidsforbrug, men ændrer den effektive patienttid forbundet med indlæggelse ved behandling med cilta-cel fra 8 timer til 24 timer, idet det reflekterer hele tiden, patienten er indlagt.

Medicinrådet vurderer, at der er usikkerhed omkring patienternes indlagte tid forbundet med cilta-cel. Behandlingsforløbet er længerevarende, som kræver indlæggelse ifm. behandling og observation, som kan variere meget for den enkelte patient. Resultaterne forbundet med patientomkostninger skal fortolkes med forsigtighed, da der er stor usikkerhed forbundet med dem.

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

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers analyse. De primære ændringer er listet i Tabel 22.

**Tabel 22. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse**

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Begrundelse
Lægemiddelomkostninger:			Afsnit 3.4.1
SOC	11 forskellige behandlingsregimer	Fordeles ligeligt mellem CarDex, PomDex og PomBorDex	
Cilta-cel forløb:			Afsnit 3.4.2.1
<i>Bridging</i> -terapi	77 % patienter	100 % patienter	
Behandling efter progression Cilta-cel:			Afsnit 3.4.4
Estimeret andel:	■	■	
Behandlingsvarighed:	■	■	
SOC:			Afsnit 3.4.4
Estimeret andel:	■	■	
Behandlingsvarighed:	■	■	
Patientomkostninger:			Afsnit 3.4.5
Indlæggelse ved cilta-cel	8 timer	24 timer	



## 3.6 Resultater

### 3.6.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse baseret på fald rabat

I Medicinrådets analyse estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient ved ibrugtagning af cilta-cel sammenlignet SOC til 4,2 QALY (5,3 leveår), mens den gennemsnitlige inkrementelle omkostning pr. patient bliver ca. [REDACTED] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vunden QALY (ICER) ca. [REDACTED] DKK. Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. 2,5 mio. DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 601.000 DKK. Resultaterne er præsenteret i Tabel 23.

**Tabel 23. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse baseret på flad rabat, DKK, diskonterede tal**

	Cilta-cel	SOC	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	274.451	104.468	169.984
Efterfølgende behandling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Patientomkostninger	110.036	48.532	61.504
<b>Totale omkostninger</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	6,8	1,5	5,3
<b>Totale QALY</b>	<b>5,4</b>	<b>1,2</b>	<b>4,2</b>

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 478.906 DKK
	Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 601.237 DKK
	Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK

### 3.6.2 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse ved effektbaseret aftale

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]



**Table 24. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse baseret på effektbaseret aftale, DKK, diskonterede tal**

	Cilta-cel	SOC	Forskel
Lægemiddelomkostninger	████	████	████
Hospitalsomkostninger	274.451	104.468	169.984
Efterfølgende behandling	████	████	████
Patientomkostninger	110.036	48.532	61.504
<b>Totale omkostninger</b>	████	████	████
Totale leveår	6,80	1,5	5,3
<b>Totale QALY</b>	<b>5,36</b>	<b>1,17</b>	<b>4,2</b>

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med SAIP: █████ DKK
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med SAIP: █████ DKK

### 3.6.3 Medicinrådets følsomhedsanalyser

#### Deterministiske følsomhedsanalyser

Resultaterne af analysen er behæftet med usikkerheder, og ansøger har udarbejdet en række deterministiske følsomhedsanalyser, hvor effekten af at variere forskellige parametre enkeltvis undersøges.

Medicinrådet har udført følgende følsomhedsanalyser for hvert scenarie:

- Spændet for den mest optimistiske ekstrapolering til den mest pessimistiske ekstrapolering for den samlede overlevelse for cilta-cel.
- Forlængelse af indlæggelse som følge af cilta-cel behandling fra 14 dage til hhv. 21 og 28 dage.
- Nyttelværdier fra MAIA studiet for PFS (████) og PPS (████) baseret på danske præferencevægte.
- Fald i nytteværdi fra PFS til PPS på hhv. 30 % og 50 %.

Følsomhedsanalyserne omfatter de parametre, som Medicinrådet vurderer er mest usikre, eller som har stor indflydelse på resultatet.



**Tabel 25. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen baseret på en flad rabat, DKK**

Parameter	Følsomhedsanalyse	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
<b>Resultatet af hovedanalysen</b>		4,2	■	■
Valg af parametrisk fordeling for ekstrapolation af OS for cilta-cel	Optimistisk: Log-normal	4,6	■	■
	Pessimistisk: Generaliseret gamma	1,9	■	■
Valg af parametrisk fordeling for ekstrapolation af PFS for cilta-cel	Weibull	4,0	■	■
Forlænge indlæggelse som følge af cilta-cel behandling	21 dage	4,2	■	■
	28 dage	4,2	■	■
Nytteværdier fra MAIA-studiet	PFS: ■	3,9	■	■
	PPS: ■			
Fald i nytteværdi fra PFS til PPS	30 %: ■	4,1	■	■
	50 %: ■	4,0	■	■

**Tabel 26. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen baseret på effektbaseret aftale, DKK**

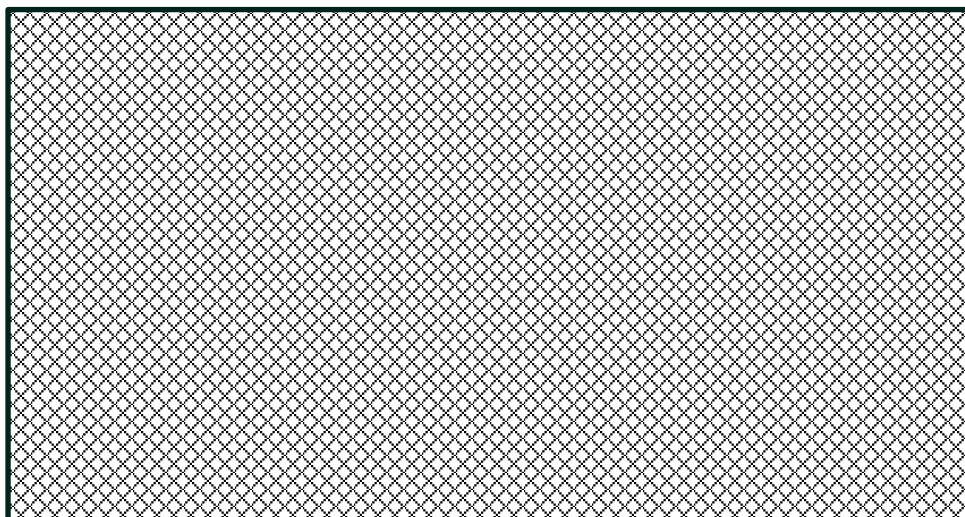
Parameter	Følsomhedsanalyse	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
<b>Resultatet af hovedanalysen</b>		4,2	■	■
Valg af parametrisk fordeling for ekstrapolation af OS for cilta-cel	Optimistisk: Log-normal	4,6	■	■
	Pessimistisk: Generaliseret gamma	1,9	■	■
Valg af parametrisk fordeling for	Weibull	4,0	■	■





Parameter	Følsomheds-analyse	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
ekstrapolation af PFS for cilta-cel				
Forlænge indlæggelse som følge af cilta-cel behandling	21 dage	4,2	■	■
	28 dage	4,2		
Nytteværdier fra MAIA-studiet	PFS: ■	3,9	■	■
	PPS: ■			
Fald i nytteværdi fra PFS til PPS	30 %: ■	4,1	■	■
	50 %: ■	4,0		

Da lægemiddelpriisen på cilta-cel er afgørende for resultaterne af den sundhedsøkonomiske analyse, præsenteres også inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY ved forskellige niveauer på AIP for cilta-cel i Figur 16.



**Figur 8. ICER ved forskellige rabatniveauer på AIP for cilta-cel beregnet på baggrund af Medicinrådets hovedanalyse**

#### Probabilistisk følsomhedsanalyse

Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA) til at beskrive den samlede parameterusikkerhed. I en PSA gives hver modelparameter, der kan være behæftet med usikkerhed, en plausibel fordeling fremfor et punktestimat. Herefter simuleres den sundhedsøkonomiske model et stort antal gange, hvor der i hver simulering trækkes en ny værdi fra modelparametrenes fordelinger. Dette resulterer i en ny ICER ved hver

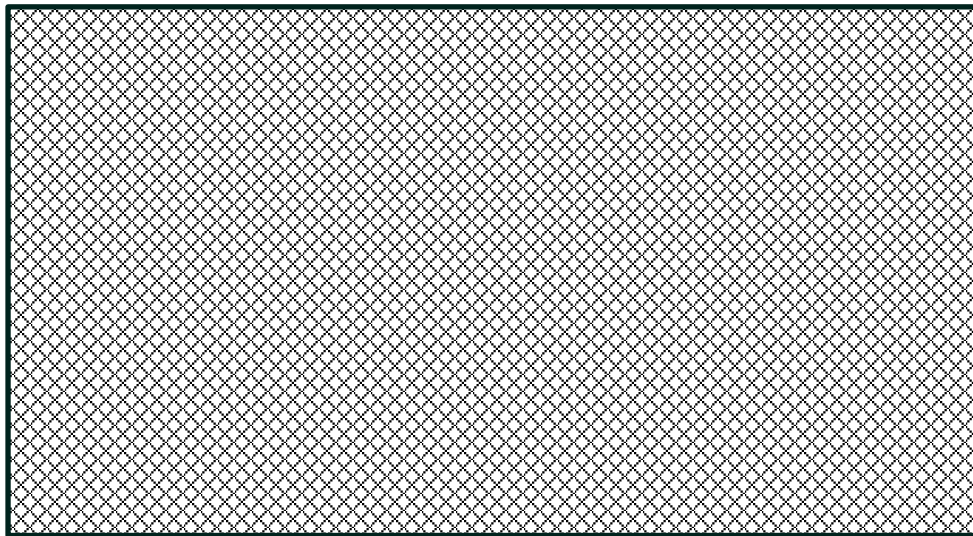


simulering, og således kan den samlede parameterusikkerhed vises som en sky af værdier for forholdet mellem inkrementelle omkostninger og QALY-gevinst.

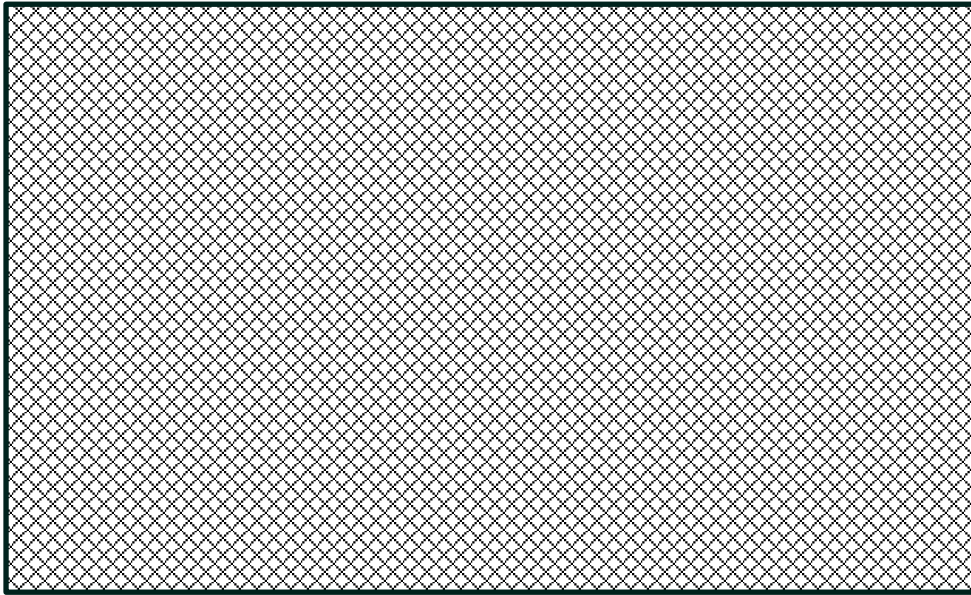
I ansøgers PSA inkluderes der blandt andet centrale parametre som nytteværdierne tildelt modellens stadier, andelen af patienter, der ikke modtager cilta-cel samt ressourceforbrug i forbindelse med monitorering af patienterne. Den fulde liste over inkluderede parametre og sandsynlighedsfordelinger findes i bilag 9.10.

Resultaterne af PSA'en tilpasset Medicinrådets hovedanalyse baseret på flad rabat kan ses i Figur 17. Figur 18 præsenterer sandsynligheden for, at cilta-cel vil være omkostningseffektiv for forskellige niveauer af betalingsvillighed pr. QALY baseret på resultaterne præsenteret i Figur 17. Tilsvarende resultater af PSA'en baseret på effektbaseret aftale er præsenteret i Figur 19 og Figur 20.

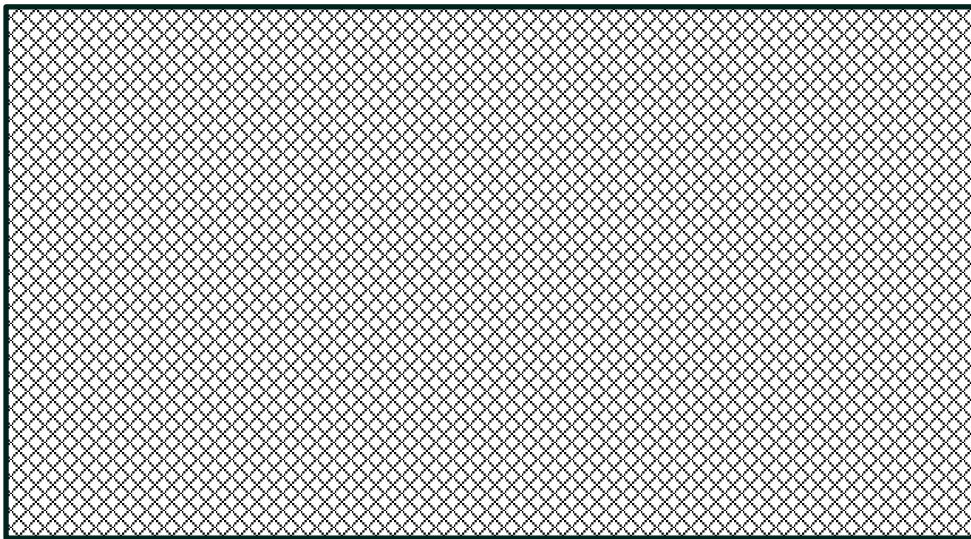
I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at denne analyse udelukkende analyserer usikkerheden i parameterestimaterne. Analysen adresserer altså ikke centrale usikkerheder som valg af parametriske fordeling til ekstrapolering af OS og PFS for både cilta-cel og SOC. Da disse antagelser har helt central betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse, bør resultaterne af PSA'en ses i sammenhæng med de deterministiske følsomhedsanalyser.



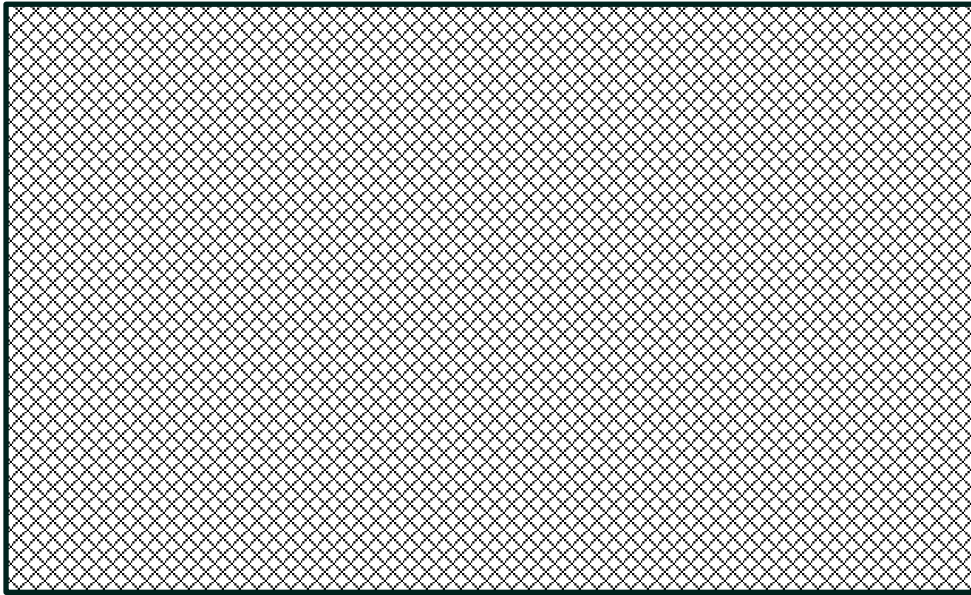
**Figur 9. Probabilistisk følsomhedsanalyse vedr. cilta-cel sammenlignet med SOC baseret på flad rabat**



Figur 10. *Cost-effectiveness acceptability curve* for cilta-cel baseret på flad rabat



Figur 11. Probabilistisk følsomhedsanalyse vedr. cilta-cel sammenlignet med SOC baseret på effektbaseret aftale



Figur 12. Cost-effectiveness acceptability curve for cilta-cel baseret på effektbaseret aftale

## 4. Budgetkonsekvenser

### 4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Til at estimere patientantallet i budgetkonsekvensanalysen anvender ansøger et tysk registerstudie, der fandt, at 12 % af myelomatose populationen 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. På baggrund af de oplysninger antager ansøger, at der vil være ca. 70 patienter om året i dansk klinisk praksis, som kandiderer til 4. linjebehandling. Derudover antager ansøger, at det ikke er hele gruppen, der kandiderer til behandlingen med cilta-cel, idet alle patienterne ikke vil være fite til behandlingen. På baggrund af klinisk input, antager ansøger, at ca. 20 patienter årligt vil modtage behandling i dansk klinisk praksis.

#### **Medicinrådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse**

Medicinrådet vurderer, at alle patienter, der når 4. linje myelomatose i dansk klinisk praksis vil have gennemgået mindst tre tidligere terapier, herunder et immunmodulerende middel, en proteasomhæmmer og et anti-CD38-antistof.

Medicinrådet vurderer, at patientpopulationen er ca. 100 patienter.

Medicinrådet skønner, at ca. 25 patienter årligt vil være kandidater til behandling med cilta-cel i dansk klinisk praksis, hvis cilta-cel anbefales (se afsnit 2.3.1). Medicinrådet inkluderer kun de patienter, der kandiderer til behandling med cilta-cel i budgetkonsekvensanalysen, da omkostningerne til de øvrige patienter ikke vil variere ved en anbefaling af cilta-cel.



**Tabel 27. Medicinrådets estimat af antal nye patienter pr. år**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>Anbefales</b>					
Cilta-cel	25	25	25	25	25
SOC	0	0	0	0	0
<b>Anbefales ikke</b>					
Cilta-cel	0	0	0	0	0
SOC	25	25	25	25	25

## 4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af cilta-cel vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 28. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 59,3 mio. DKK i år 5.

**Tabel 28. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser baseret på flad rabat, mio. DKK, ikke-diskonterede tal**

	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]

### 4.2.1 Resultat af budgetkonsekvensanalysen ved effektbaseret aftale

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af cilta-cel vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 29.

**Tabel 29. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser baseret på effektbaseret aftale, mio. DKK, ikke-diskonterede tal**

	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]



## 5. Diskussion

Datagrundlaget for Medicinrådets vurdering af cilta-cel til recidiverende/refraktær myelomatose består af en indirekte sammenligning af et ukontrolleret enkeltarmet klinisk studie (CARTITUDE-1) overfor et prospektivt observationelt studie (LocoMMotion). Ansøger har udført justerede komparative analyser af CARTITUDE-1 overfor LocoMMotion på effektmålene: respons, PFS og OS.

Ansøgers justerede analyse indikerer, at patienter, der behandles med cilta-cel, har en væsentlig længere samlet og progressionsfri overlevelse ift. patienter, der behandles med standardbehandling. Den naive sammenligning af sikkerhedsdata indikerer, at cilta-cel er forbundet med flere alvorlige bivirkninger end SOC. Det har ikke været muligt at sammenligne den helbredsrelaterede livskvalitet, da der ikke findes opgørelser fra LocoMMotion. Der er stor usikkerhed omkring forskellen i OS og PFS samt sikkerhedsdata mellem de to behandlinger pga. analysedesignet (beskrevet i afsnit 2.4.1). Yderligere usikkerhed forbundet med vurderingen kommer af, at data stammer fra ét fase 1b/2-studie med relativt få patienter (n=113) samt, at CAR-T celleterapi er en ny behandlingsmodalitet inden for myelomatose, og derfor er erfaring med langtidseffekt og -sikkerhed begrænset.

I Medicinrådets hovedanalyse estimerer Medicinrådet, at de inkrementelle omkostninger forbundet cilta-cel sammenlignet med SOC er på hhv. ca. [REDACTED] DKK pr. QALY (flad rabat) og [REDACTED] DKK pr. QALY (effektbaseret aftale). De inkrementelle omkostninger er ca. [REDACTED] DKK (flad rabat) og [REDACTED] DKK (effektbaseret aftale) og primært drevet af lægemiddelomkostninger forbundet med cilta-cel-behandlingen, som er en engangsbehandling. QALY-gevinsten er drevet af, at cilta-cel estimeres til at udskyde tiden til progression og forlænger patienternes overlevelse sammenlignet med SOC. Der er dog usikkerhed om størrelsen af QALY-gevinsten, idet der er usikkerhed om datagrundlaget på baggrund af analysedesignet, som udmønter sig i usikkerhed omkring forskellen i OS og PFS mellem de to behandlinger. Ekstrapolering af OS er også et af de parametre, som har størst betydning for analysens resultat. I Medicinrådets følsomhedsanalyser, hvor ekstrapolering af OS-data varieres til den mest optimistiske og mest pessimistiske ekstrapolering, varierer QALY-gevinsten mellem 4,6 og 1,9 QALY, hvilket giver et ICER-spænd på [REDACTED] DKK til [REDACTED] DKK pr. QALY (flad rabat) og [REDACTED] DKK til [REDACTED] DKK pr. QALY (effektbaseret aftale).

Medicinrådet bemærker, at ibrugtagning af cilta-cel forudsætter, at behandlende afdelinger bliver certificerede til behandlingen. Vurderingsrapporten adresserer ikke denne udfordring og det dertilhørende ressourcetræk.



## 6. Referencer

1. Kræftens Bekæmpelse. Statistik om myelomatose [internet]. 2019 [citeret 20. februar 2020]. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/myelomatose-knoglemarvskraeft/statistik-myelomatose/>.
2. Medicinrådet. Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til knoglemarvskræft (myelomatose). København; 2019.
3. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):e538–48.
4. Dansk Myelomatose Studiegruppe. Dansk Myelomatose Database Årsrapport 2021. 2021.
5. 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.
6. San Miguel J, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(11):1055–66.
7. Dansk Myelomatose Studiegruppe. Diagnostik og behandling af myelomatose - Retningslinje 2017. 2017;[Danish].
8. Dansk Myelomatose Database. Dansk Myelomatose Database Årsrapport 2015. 2015;(december):1–73.
9. 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.
10. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, Jakubowiak A, Agha M, Cohen AD, et al. Ciltacabtagene autoleucl, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a pha.
11. Martin T, Usmani SZ, Berdeja JG, Agha M, Cohen AD, Hari P, et al. Ciltacabtagene Autoleucl, 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.* .
12. Moreau P, 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/Refractory Multiple Myeloma Who Received  $\geq 3$  P.
13. Martin T, Lin Y, Agha M, Cohen AD, Htut M, Stewart AK, et al. Health-related quality of life in patients given ciltacabtagene autoleucl for relapsed or refractory multiple myeloma ( CARTITUDE-1 ): a phase 1b – 2 , open-label study.



Lancet Haematol. 2023;9(12):e897–905.

14. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2016;17(8):e328–46.
15. Miguel JS, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(11):1055–66.
16. 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.
17. Orlowski RZ, Moreau P, Niesvizky R, Ludwig H, Oriol A, Chng WJ, et al. Carfilzomib-Dexamethasone Versus Bortezomib-Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Updated Overall Survival, Safety, and Subgroups. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2019;19(8):522-530.e1.
18. Miguel JS, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(11):1055–66.
19. MA D, KC W, KW S, Delforge M, Karlin L, Goldschmidt H, et al. Cytogenetics and long-term survival of patients with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma treated with pomalidomide and low-dose dexamethasone. *Haematologica.* 2015;100(10):1327–33.
20. European Medicines Agency (EMA). EPAR carvykti EMEA/H/C/005095/0000. Bd. 31. 2022.
21. Ellebæk, Eva; Bastholt L. Danish Metastatic Melanoma Database. Report on the Medical Treatment of Danish Patients with Melanoma. *Int J Cancer.* 2019;18(1):1–7.
22. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Isatuximab with pomalidomide and dexamethasone for treating relapsed and refractory multiple myeloma. Technology appraisal guidance [TA658]. NICE. 2020;(November 2020).
23. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lenalidomide for people who have received at least one prior therapy with bortezomib (partial review of TA171). Single Technology Appraisal.
24. Lloyd, A., et al., Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer.* 2006. 95(6). :683–90.
25. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Daratumumab monotherapy for treating relapsed and refractory multiple myeloma. Technology appraisal guidance [TA510].





26. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Daratumumab with bortezomib and dexamethasone for previously treated multiple myeloma. Technology appraisal guidance [TA573].
27. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Axicabtagene ciloleucel for treating diffuse large B-cell lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies Technology appraisal guidance [TA559].
28. Facon T, Kumar SK, Plesner T, Orłowski RZ, Moreau P, Bahlis N, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(11):1582–96.
29. Id FD, Sharpley FA, Mclain-smith S, Id GV, Eyre A, Kothari J, et al. Treatment-free interval as an additional measure of efficacy in a large UK dataset of transplant ineligible myeloma patients. 2020;1–16.
30. Yong K, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, Gonzalez- S, et al. Multiple myeloma : patient outcomes in real-world practice. 2016;252–64.



## 7. Sammensætning af fagudvalg

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende knoglemarvskræft

#### Formand

Ulf Christian Frølund  
*Overlæge*

#### Indstillet af

Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk  
Hæmatologisk Selskab samt udpeget af Region  
Sjælland

#### Medlemmer

Anne Kærsgaard Mylin (næstformand)  
*Overlæge*

Dansk Myelomatose Studiegruppe

Kasper Røikjær Jensen  
*Afdelingslæge*

Region Nordjylland

Anja Klostergaard  
*overlæge*

Region Midtjylland

Charlotte Toftmann Hansen  
*Overlæge*

Region Syddanmark

Carsten Helleberg  
*Overlæge*

Region Hovedstaden

Jennifer A. F. Andresen  
*Farmaceut*

Dansk selskab for Sygehusapoteksledelse

Tonny Studsgaard Petersen  
*Overlæge, klinisk lektor*

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Lisbeth Egeskov  
*Patient/patientrepræsentant*

Danske Patienter

Carsten Levin  
*Patient/patientrepræsentant*

Danske Patienter

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet  
Dampfærgevej 21-23, 3. sal  
2100 København Ø  
+45 70 10 36 00  
[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)



## 8. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.0	27. september 2023	Godkendt af Medicinrådet.



## 9. Bilag

### 9.1 Igangværende studier af ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel)

Tabel 30. Igangværende studier af ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel)

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Status
CARTITUDE-2 Open-label Fase 2 [NCT04133636 ]	<p>Kohorte A: Patienter, der er progredieret efter 1-3 linjer behand- lingsregimer, herunder en PI og IMiD hver især eller i kombination, og som er lenalido- midrefrak- tære.</p> <p>Kohorte B: Patienter, der er progredieret efter førstelinje- behandling med en PI og en IMiD og fik relaps &lt; 12 måneder eller &lt; 12 måneder efter HDT.</p> <p>Kohorte C: Patienter, der tidligere er blevet behandlet med en PI og en IMiD, en anti-CD38 mAb, og BCMA-rettet behandling.</p> <p>Kohorte D: patienter nydiagnos-</p>	<p>Cilta-cel evt. i tillæg daratumumab , bortezomib, lenalidomid eller dexamethason</p> <p>n=20 for hver kohorte</p>	N/A	<p>Primær: MRD negativ rate</p> <p>Sekundært: Responstrate, tid til respons, responsvarig hed og tid til MRD- negativitet, BCMA- niveau, T- celle eks- pansion/ persistens og uønskede hændelser</p>	Igangværende , rekrutterer



Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Status
	<p>ticeret med myelomatose (NDMM), som har modtaget 4-8 serier initiel behandling.</p> <p>Kohorte E: behandlingsnaive NDMM klassificeret som højrisikopatienter med ISS-stadie III.</p>				
<p>CARTITUDE-4</p> <p>Open-label</p> <p>Fase 3</p> <p>[NCT04181827]</p>	<p>Relaps eller refraktær myelomatose (RRMM)-patienter behandlet med 1-3 linjer, og som er lenalidomidrefraktære. n=400.</p>	Cilta-cel	PomBorDex eller DaraPomDex	<p>Primært: PFS</p> <p>Sekundære: ORR, CR, MRD, PFS, OS, tid til symptomforværring, PFS2, uønskede hændelser, HRQoL, systemiske cytokin og CAR-T cellemarkører/antistoffer</p>	Igangværende, rekrutterer
<p>CARTITUDE-5</p> <p>Open-label</p> <p>Fase 3</p> <p>[NCT04923893]</p>	<p>Nydiagnosticerede myelomatose patienter, som ikke kandiderer til HDT</p>	BorLenDex induktionsbehandling efterfulgt af cilta-cel	BorLenDex induktionsbehandling efterfulgt af LenDex vedligeholdelsesbehandling (standard terapi)	Primært: PFS	Igangværende, rekrutterer

Forkortelser: ORR: samlet responsrate, VGPR: respons med >90% reduktion af M-protein (very good partial response), DOR: responsvarighed, HRQoL: helbredsrelateret livskvalitet, MRD: minimal restsygdom, tid til respons, 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.



## 9.2 SOC-behandling i LocoMMotion

**Tabel 31. SOC-behandling i LocoMMotion**

Treatment Regimen	Frequency (number)	Frequency proportion
Carfilzomib-Dexamethasone	32	12.9%
Pomalidomide-Cyclophosphamide-Dexamethasone	27	10.9%
Pomalidomide-Dexamethasone	24	9.7%
Ixazomib-Lenalidomide-Dexamethasone	13	5.2%
Panobinostat-Bortezomib-Dexamethasone	11	4.4%
Carfilzomib-Cyclophosphamide-Dexamethasone	7	2.8%
Bortezomib-Bendamustine-Dexamethasone	6	2.4%
Elotuzumab-Pomalidomide-Dexamethasone	6	2.4%
Bortezomib-Doxorubicin-Dexamethasone	5	2.0%
Carfilzomib-Pomalidomide-Dexamethasone	5	2.0%
Lenalidomide-Dexamethasone	5	2.0%
Belantamab Mafodotin	4	1.6%
Bendamustine-Prednisone	4	1.6%
Cyclophosphamide-Dexamethasone	4	1.6%
Daratumumab-Bortezomib-Dexamethasone	3	1.2%
Bortezomib-Lenalidomide-Dexamethasone	3	1.2%
Bortezomib-Dexamethasone-Venetoclax	3	1.2%
Daratumumab-Carfilzomib-Cisplatin-Cyclophosphamide-Etoposide	3	1.2%
Daratumumab-Carfilzomib-Dexamethasone	3	1.2%
Carfilzomib-Lenalidomide-Dexamethasone	3	1.2%
Cisplatin-Cyclophosphamide-Doxorubicin-Etoposide-Dexamethasone	3	1.2%
Daratumumab-Pomalidomide-Dexamethasone	3	1.2%



Treatment Regimen	Frequency (number)	Frequency proportion
Elotuzumab-Lenalidomide-Dexamethasone	3	1.2%
Melphalan-Dexamethasone	3	1.2%
Bendamustine	2	0.8%
Bortezomib-Cisplatin-Cyclophosphamide-Doxorubicin-Etoposide	2	0.8%
Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamide	2	0.8%
Bortezomib-Cyclophosphamide-Dexamethasone	2	0.8%
Cisplatin-Cyclophosphamide-Doxorubicin-Etoposide	2	0.8%
Cyclophosphamide	2	0.8%
Daratumumab-Lenalidomide-Dexamethasone	2	0.8%
Ixazomib-Dexamethasone	2	0.8%
Ixazomib-Pomalidomide-Dexamethasone	2	0.8%
Melphalan	2	0.8%
Melphalan-Prednisone	2	0.8%
Bortezomib-Belantamab Mafodotin-Dexamethasone	1	0.4%
Belantamab Mafodotin-Dexamethasone	1	0.4%
Bortezomib-Bendamustine	1	0.4%
Ixazomib-Bendamustine-Dexamethasone	1	0.4%
Bendamustine-Dexamethasone-Prednisone	1	0.4%
Bendamustine-Rituximab	1	0.4%
Bortezomib-Cisplatin-Cyclophosphamide-Etoposide-Dexamethasone	1	0.4%
Bortezomib-Thalidomide-Cisplatin-Doxorubicin	1	0.4%
Bortezomib-Cyclophosphamide	1	0.4%
Bortezomib-Cyclophosphamide-Doxorubicin-Etoposide-Dexamethasone	1	0.4%



Treatment Regimen	Frequency (number)	Frequency proportion
Bortezomib-Thalidomide-Cyclophosphamide-Etoposide-Dexamethasone	1	0.4%
Daratumumab-Bortezomib-Pomalidomide-Doxorubicin-Dexamethasone	1	0.4%
Bortezomib-Pomalidomide-Dexamethasone	1	0.4%
Bortezomib-Melphalan-Prednisone	1	0.4%
Melphelan-Busulfan-Dexamethasone	1	0.4%
Carfilzomib	1	0.4%
Carfilzomib-Thalidomide-Cisplatin-Cyclophosphamide-Etoposide	1	0.4%
Carfilzomib-Cyclophosphamide	1	0.4%
Daratumumab-Carfilzomib-Cyclophosphamide-Dexamethasone	1	0.4%
Carfilzomib-Thalidomide-Cyclophosphamide-Dexamethasone	1	0.4%
Daratumumab-Carfilzomib-Pomalidomide-Dexamethasone	1	0.4%
Daratumumab-Carfilzomib-Selinexor-Dexamethasone	1	0.4%
Daratumumab-Carfilzomib-Doxorubicin	1	0.4%
Panobinostat-Carfilzomib-Dexamethasone	1	0.4%
Carfilzomib-Venetoclax-Dexamethasone	1	0.4%
Carmustine-Cyclophosphamide-Melphalan-Vincristine-Prednisone	1	0.4%
Thalidomide-Cisplatin-Cyclophosphamide-Etoposide-Dexamethasone	1	0.4%
Daratumumab-Lenalidomide-Doxorubicin-Cyclophosphamide-Dexamethasone	1	0.4%
Daratumumab-Lenalidomide-Cyclophosphamide	1	0.4%
Cyclophosphamide-Doxorubicin-Vincristine-Dexamethasone	1	0.4%
Ixazomib-Cyclophosphamide-Dexamethasone	1	0.4%
Ixazomib-Pomalidomide-Cyclophosphamide-Dexamethasone	1	0.4%





Treatment Regimen	Frequency (number)	Frequency proportion
Thalidomide-Cyclophosphamide-Dexamethasone	1	0.4%
Isatuximab-Cyclophosphamide	1	0.4%
Pomalidomide-Cyclophosphamide	1	0.4%
Pomalidomide-Cyclophosphamide-Prednisone	1	0.4%
Cyclophosphamide-Prednisone	1	0.4%
Lenalidomide-Melphalan-Dexamethasone	1	0.4%
Lenalidomide-Melphalan-Dexamethasone-Prednisone	1	0.4%
Venetoclax-Dexamethasone	1	0.4%
Pomalidomide	1	0.4%
Selinexor-Prednisone	1	0.4%
Venetoclax	1	0.4%

[REDACTED]						
[REDACTED]						
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]





████	████		████	████			
		████	████	████	████		████
		████	████	████	████		
		████	████	████	████		
		████	████	████	████		
████	████	████	████	████	████		████
	████	████	████	████	████		
████							
████		████				████	
████		████				████	

## 9.4 Eksklusionskriterier fra CARTITUDE-1 (EMA EPAR)

### Main Exclusion Criteria

1. Prior treatment with CAR-T therapy directed at any target.
2. Any therapy that is targeted to BCMA.
3. Diagnosed or treated for invasive malignancy other than multiple myeloma, except:
  - a. Malignancy treated with curative intent and with no known active disease present for  $\geq 2$  years before enrolment; or
  - b. Adequately treated non-melanoma skin cancer without evidence of disease.
4. Prior antitumour therapy as follows, prior to apheresis:
  - a. Targeted therapy, epigenetic therapy, or treatment with an investigational drug or used an invasive investigational medical device within 14 days or at least 5 half-lives, whichever is less.
  - b. Monoclonal antibody treatment for multiple myeloma within 21 days.
  - c. Cytotoxic therapy within 14 days.
  - d. Proteasome inhibitor therapy within 14 days.
  - e. Immunomodulatory agent therapy within 7 days.
  - f. Radiotherapy within 14 days. However, if the radiation portal covered  $\leq 5\%$  of the bone marrow reserve, the subject is eligible irrespective of the end date of radiotherapy.
5. Toxicity from previous anticancer therapy must resolve to baseline levels or to Grade 1 or less except for alopecia or peripheral neuropathy.
6. The following cardiac conditions:
  - a. New York Heart Association (NYHA) stage III or IV congestive heart failure



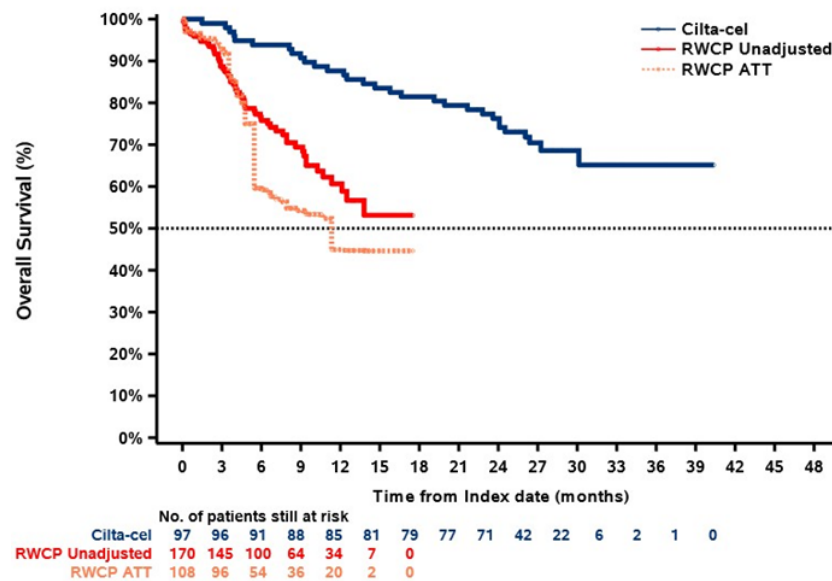
- b. Myocardial infarction or coronary artery bypass graft (CABG)  $\leq 6$  months prior to enrolment
  - c. History of clinically significant ventricular arrhythmia or unexplained syncope, not believed to be vasovagal in nature or due to dehydration
  - d. History of severe non-ischemic cardiomyopathy
  - e. Impaired cardiac function (LVEF  $< 45\%$ ) as assessed by echocardiogram or multiplegated acquisition (MUGA) scan (performed  $\leq 8$  weeks of apheresis).
7. Received a cumulative dose of corticosteroids equivalent to  $\geq 70$  mg of prednisone within the 7 days prior to apheresis
8. Received either of the following:
  - a. An allogenic stem cell transplant within 6 months before apheresis. Subjects who received an allogeneic transplant must be off all immunosuppressive medications for 6 weeks without signs of graft-versus-host disease (GVHD).
  - b. An autologous stem cell transplant  $\leq 12$  weeks before apheresis
9. Known active, or prior history of central nervous system (CNS) involvement or exhibits clinical signs of meningeal involvement of multiple myeloma.
10. Stroke or seizure within 6 months of signing ICF.
11. Plasma cell leukemia at the time of screening ( $> 2.0 \times 10^9/L$  plasma cells by standard differential), Waldenström's macroglobulinaemia, POEMS syndrome (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal protein, and skin changes), or primary AL amyloidosis.
12. Seropositive for human immunodeficiency virus (HIV).
13. Vaccinated with live, attenuated vaccine within 4 weeks prior to apheresis.
14. Hepatitis B infection as defined according to Attachment 8. In the event the infection status is unclear, quantitative levels are necessary to determine the infection status.
15. Hepatitis C infection defined as (anti-hepatitis C virus [HCV] antibody positive or HCV-RNA positive) or known to have a history of hepatitis C. For subjects with known history of HCV infection, confirmation of sustained virologic response [SVR] is required for study eligibility, defined as  $\geq 24$  weeks after completion of antiviral therapy.



## 9.5 OS for mITT populationen

Tabel 32. OS for mITT-populationen fra CARTITUDE-1 med data-cut den 11. januar 2022 (mediant 27,7-måneders opfølgning) og LocoMMotion (SOC ikke-justeret og justeret med IPW-ATT vægte begge baseret på data-cut den 21. maj 2021 (mediant 11-måneders opfølgning).

Median opfølgning (måneder) (range), data-cut	Studie/Analyse	Median OS (måneder) (95 % CI)	12- måneders PFS-rate (%)	15- måneders PFS-rate (%)
27,7, 7. oktober 2022	<b>CARTITUDE-1</b> (n=97)	NE (NE; NE)	87,63 (79,24; 92,78)	83,51 (74,5; 89,55)
11 (0,1-19,2), 21. maj 2021	<b>LocoMMotion</b> (ikke-justeret)	NE (12,12; NE)	60,64 (50,93; 69,01)	53,13 (40,99; 63,87)
11 (0,1-19,2), 21. maj 2021	<b>LocoMMotion</b> (Justeret med IPW-ATT vægte)	11,33 (5,45; NE)	44,91 (21,11; 66,24)	44,63 (20,81; 66,06)



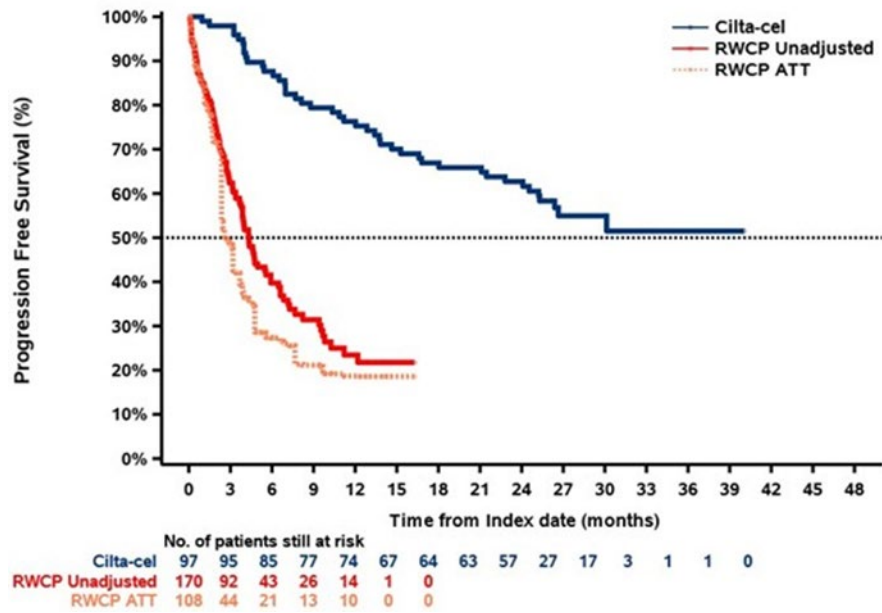
Figur 13. Kaplan-Meier estimater for OS fra mITT CARTITUDE-1 (cilta-cel) med data-cut den 11. januar 2022 (mediant 27,7-måneders opfølgning) og LocoMMotion (SOC ikke-justeret (rød) og justeret med IPW-ATT-vægte (orange)) data-cut den 21. maj 2021 (mediant 11-måneders opfølgning).



## 9.6 PFS for mITT populationen

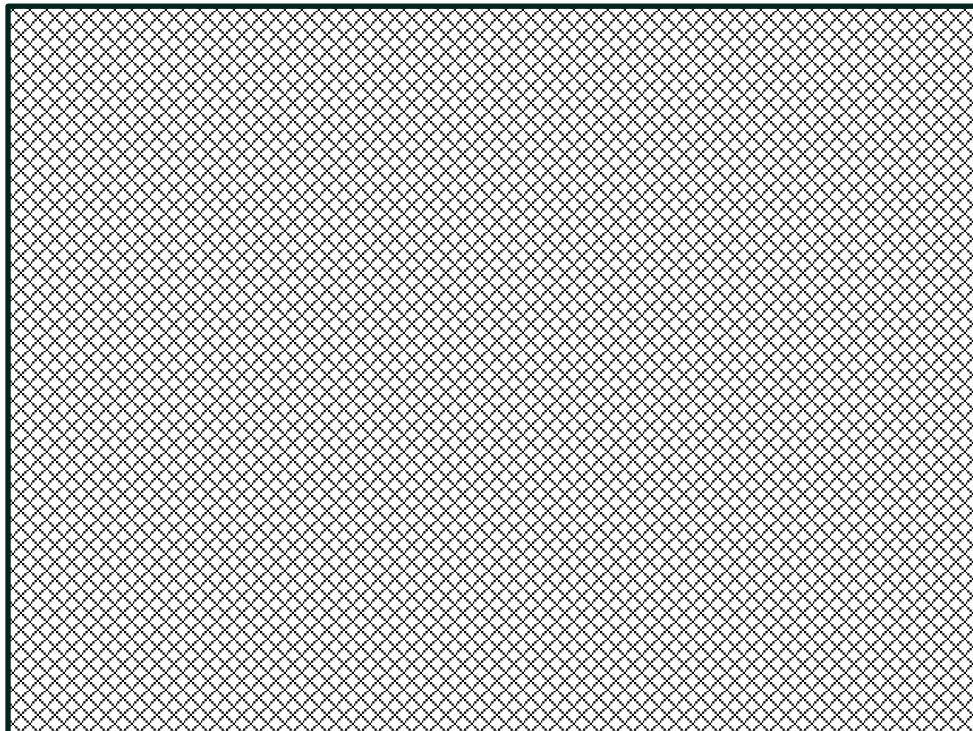
**Tabel 33. PFS for mITT-populationen. Inklusiv nyeste PFS data præsenteret ved ASCO 2023 med data-cut den 14. oktober 2022 for mITT-populationen med en median opfølgning på 33,4 måneder.**

Median opfølgning (måneder) (range), data-cut	Studie/Analyse	Median PFS (måneder) (95 % CI)	12-måneders PFS-rate (%)	15-måneders PFS-rate (%)	30-måneders PFS-rate (%) (95 % CI)	36-måneders PFS-rate (%) (95 % CI)
33,4 måneder, 14. oktober 2022	<b>CARTITUDE -1</b> (n=97)	34,9 (25,2; NE)			54,2	47,5
27,7 måneder, 11. januar 2022	<b>CARTITUDE -1</b> (n=97)	NE (24,5; NE)	76,29 (66,5; 83,6)	70,03 (59,8; 78,1)		
11 måneder (0,1-19,2), 21. maj 2021	<b>LocoMMotion</b> (ikke-justeret)	4,34 (3,7; 5,6)	23,43 (15,7; 32,1)	21,76 (14,1; 30,5)		
11 måneder (0,1-19,2), 21. maj 2021	<b>LocoMMotion</b> (Justeret med IPW-ATT-vægte)	4,4 (3,7; 5,6)	23,43 (15,7; 32,1)	21,76 (14,1; 0,5)		

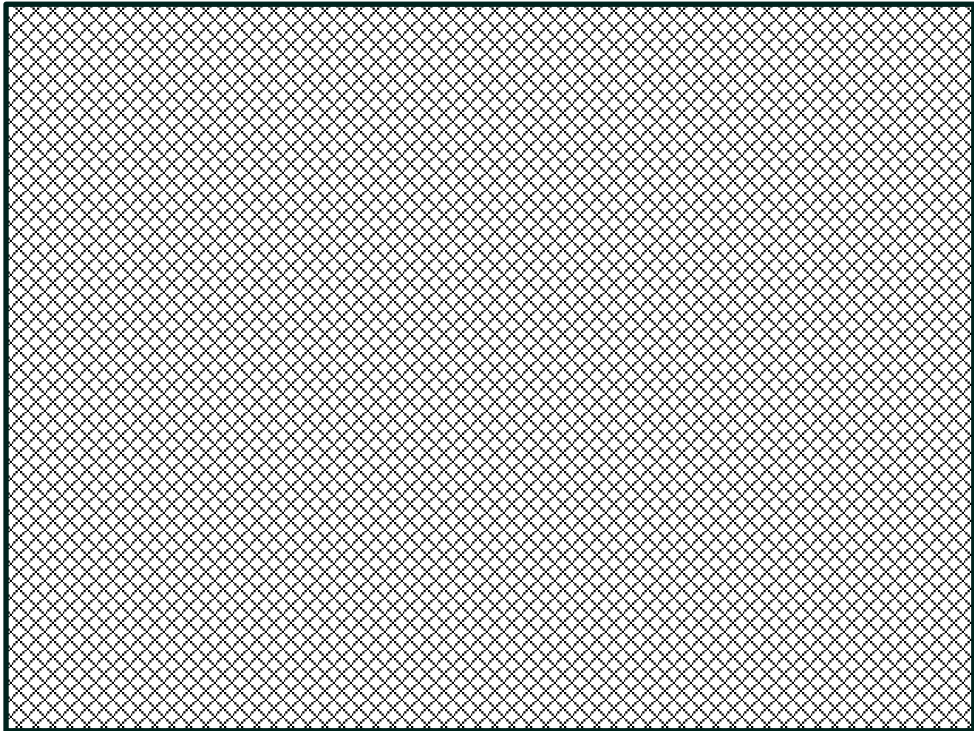


Figur 14. Kaplan-Meier estimater for PFS fra mITT CARTITUDE-1 (cilta-cel) med data-cut den 11. januar 2022 (mediant 27,7-måneders opfølgning) og LocoMMotion (SOC ikke-justeret (rød) og justeret med IPW-ATT-vægte (orange)) data-cut den 21. maj 2021 (mediant 11-måneders opfølgning).

## 9.7 Smoothed hazard - OS

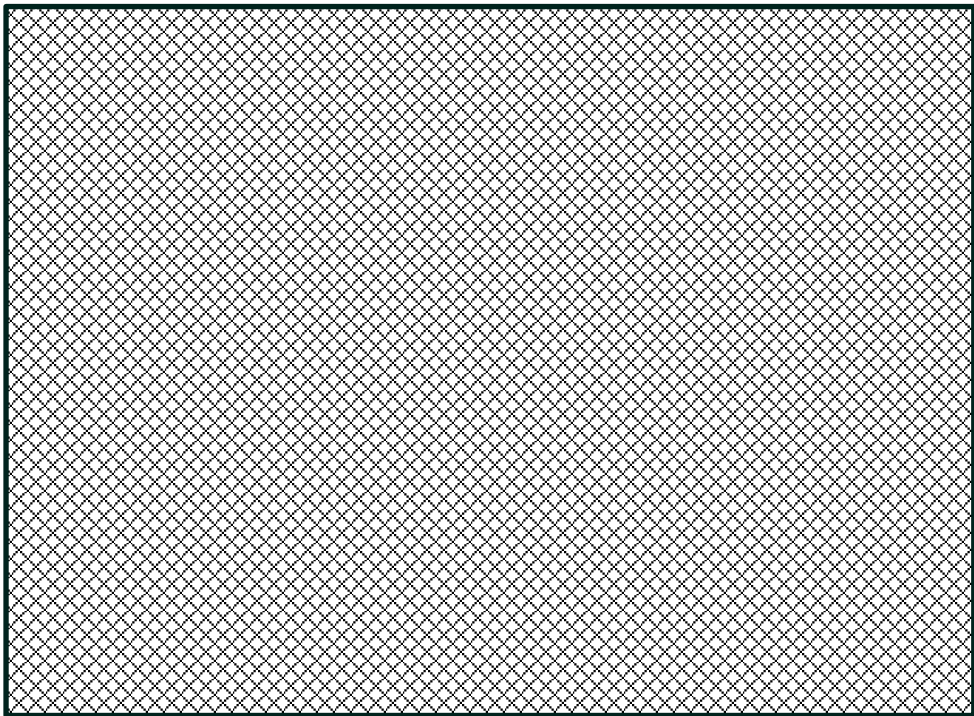


Figur 15. Smoothed hazard for OS for cilta-cel



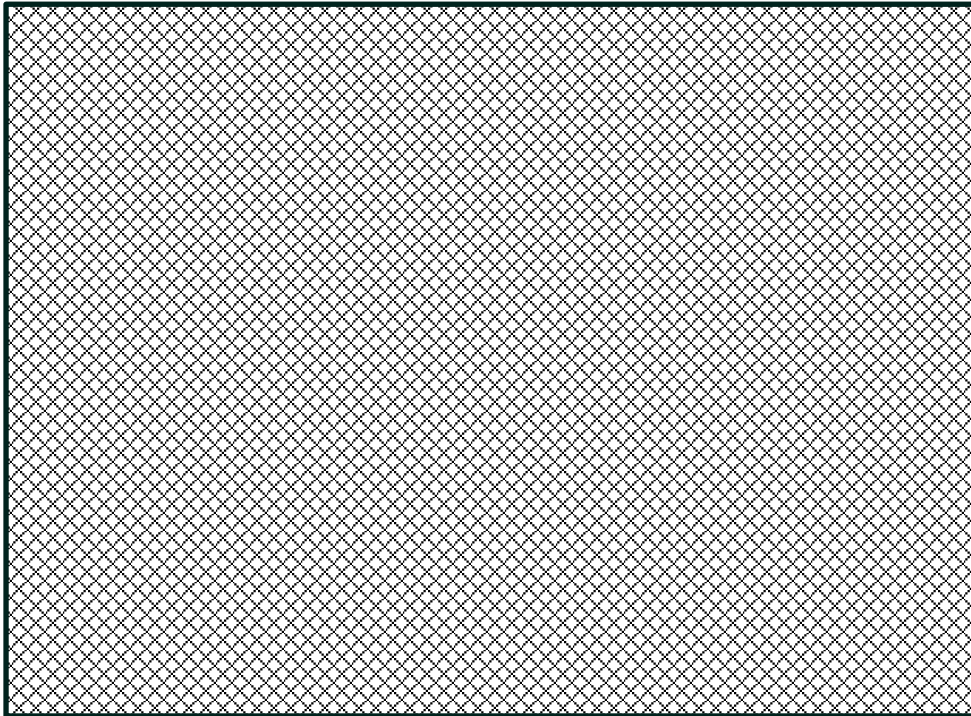
Figur 16. Smoothed hazard for OS for SOC

## 9.8 Smoothed hazard - PFS



Figur 17. Smoothed hazard for PFS for cilta-cel





Figur 18. Smoothed hazard for PFS for SOC

Dage	Antal [N]	EQ-5D-5L [gennemsnit]	Antal [N]	EQ-5D-5L – Bivirkningsfri [gennemsnit]	Reference
Baseline	█	█	█	█	CARTITUDE-1
7	█	█	█	█	
28	█	█	█	█	
56	█	█	█	█	
78	█	█	█	█	
100	█	█	█	█	
128	█	█	█	█	
156	█	█	█	█	
184	█	█	█	█	



Dage	Antal [N]	EQ-5D-5L [gennemsnit]	Antal [N]	EQ-5D-5L – Bivirkningsfri [gennemsnit]	Reference
212	■	■	■	■	
240	■	■	■	■	
268	■	■	■	■	
296	■	■	■	■	
324	■	■	■	■	
352	■	■	■	■	
380	■	■	■	■	
408	■	■	■	■	
436	■	■	■	■	
464	■	■	■	■	
492	■	■	■	■	
520	■	■	■	■	
548	■	■	■	■	
576	■	■	■	■	
604	■	■	■	■	
632	■	■	■	■	
660	■	■	■	■	
688	■	■	■	■	
716	■	■	■	■	



## 9.10 Oversigt over parametre inkluderet i probabilistisk sensitivitetsanalyse

Parameter	Statistisk fordeling antaget i PSA
Age (mean)	Normal
Body weight (mean)	Normal
Body surface area (mean)	Normal
CarDex	Dirichlet
CarCyDex	Dirichlet
PomDex	Dirichlet
PomCyDex	Dirichlet
PomBorDex	Dirichlet
Cilta-cel retreatment proportions	Beta
Duration of inpatient stay (days)	Normal
Travel costs (DKK)	Gamma
Patient time (hours)	Normal
Cilta-cel discontinuation proportion	Beta
Patients receiving bridging therapy proportion	Beta
Mean duration of bridging therapy (days)	Normal
Car	Dirichlet
Pom	Dirichlet
Patients receiving conditioning therapy proportion	Beta
Duration of fludarabine 30mg/m <sup>2</sup> (days)	Normal
Duration of cyclophosphamide 300mg/m <sup>2</sup> (days)	Normal
Duration of pre-infusion period (days)	Normal
Duration of post-monitoring (days)	Normal



Parameter	Statistisk fordeling antaget i PSA
Hematologist visit	Lognormal
CarDex	Dirichlet
PomDex	Dirichlet
Patients taking subsequent treatment in Cilta-cel arm proportion	Beta
Patients taking subsequent treatment in physician's choice arm proportion	Beta
Median duration of subsequent treatment (months) in the Cilta-cel arm	Normal
Median duration of subsequent treatment (months) in the physician's choice arm	Normal
Hourly rate (DKK)	Gamma
Hours per visit or drug administration	Normal
Utility pre-infusion	Beta
Utility PFS in the Cilta-cel arm	Beta
Utility PFS in the Physician's choice arm	Beta
Utility PPS	Beta
Disutility by treatment in the Cilta-cel arm	Beta
Disutility by treatment in the physician's choice arm	Beta
aPTT increased (disutility)	Normal
Anemia (disutility)	Normal
AST increased (disutility)	Normal
Asthenia and fatigue (disutility)	Normal
CRS, Grade 1-2 (disutility)	Normal
CRS, Grade 3+ (disutility)	Normal
Neurotoxicity Grade 1-2 (disutility)	Normal



Parameter	Statistisk fordeling antaget i PSA
Neurotoxicity Grade 3+ (disutility)	Normal
Diarrhea (disutility)	Normal
Dyspnea (disutility)	Normal
Febrile neutropenia (disutility)	Normal
Gamma-glutamyltransferase increased (disutility)	Normal
Hyperglycemia (disutility)	Normal
Hypertension (disutility)	Normal
Hypokalemia (disutility)	Normal
Hyponatremia (disutility)	Normal
Hypophosphatemia (disutility)	Normal
Infections - Pathogen unspecified (disutility)	Normal
Keratopathy (disutility)	Normal
Leukopenia (disutility)	Normal
Lymphopenia (disutility)	Normal
Mental status changes (disutility)	Normal
Nausea (disutility)	Normal
Neutropenia (disutility)	Normal
Pneumonia (disutility)	Normal
Pyrexia (disutility)	Normal
Sepsis (disutility)	Normal
Thrombocytopen (disutility)	Normal
Viral infection (disutility)	Normal
aPTT increased (%)	Beta
Anemia (%)	Beta



Parameter	Statistisk fordeling antaget i PSA
AST increased (%)	Beta
Asthenia and fatigue (%)	Beta
CRS, Grade 1-2 (%)	Beta
CRS, Grade 3+ (%)	Beta
Neurotoxicity Grade 1-2 (%)	Beta
Neurotoxicity Grade 3+ (%)	Beta
Diarrhea (%)	Beta
Dyspnea (%)	Beta
Febrile neutropenia (%)	Beta
Gamma-glutamyltransferase increased (%)	Beta
Hyperglycemia (%)	Beta
Hypertension (%)	Beta
Hypokalemia (%)	Beta
Hyponatremia (%)	Beta
Hypophosphatemia (%)	Beta
Infections - Pathogen unspecified (%)	Beta
Keratopathy (%)	Beta
Leukopenia (%)	Beta
Lymphopenia (%)	Beta
Mental status changes (%)	Beta
Nausea (%)	Beta
Neutropenia (%)	Beta
Pneumonia (%)	Beta
Pyrexia (%)	Beta
Sepsis (%)	Beta



Parameter	Statistisk fordeling antaget i PSA
Thrombocytopenia (%)	Beta
Viral infection (%)	Beta
aPTT increased (DKK)	Gamma
Anemia (DKK)	Gamma
AST increased (DKK)	Gamma
Asthenia and fatigue (DKK)	Gamma
CRS, Grade 1-2 (DKK)	Gamma
CRS, Grade 3+ (DKK)	Gamma
Neurotoxicity Grade 1-2 (DKK)	Gamma
Neurotoxicity Grade 3+ (DKK)	Gamma
Diarrhea (DKK)	Gamma
Dyspnea (DKK)	Gamma
Febrile neutropenia (DKK)	Gamma
Gamma-glutamyltransferase increased (DKK)	Gamma
Hyperglycemia (DKK)	Gamma
Hypertension (DKK)	Gamma
Hypokalemia (DKK)	Gamma
Hyponatremia (DKK)	Gamma
Hypophosphatemia (DKK)	Gamma
Infections - Pathogen unspecified (DKK)	Gamma
Keratopathy (DKK)	Gamma
Leukopenia (DKK)	Gamma
Lymphopenia (DKK)	Gamma
Mental status changes (DKK)	Gamma
Nausea (DKK)	Gamma



Parameter	Statistisk fordeling antaget i PSA
Neutropenia (DKK)	Gamma
Pneumonia (DKK)	Gamma
Pyrexia (DKK)	Gamma
Sepsis (DKK)	Gamma
Thrombocytopenia (DKK)	Gamma
Viral infection (DKK)	Gamma



**Medicinrådets sekretariat**

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

+ 45 70 10 36 00

[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)

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