

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

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

Anbefaling



Dokumentoplysninger

Godkendt 23. oktober 2024

Ikrafttrædelsesdato 23. oktober 2024

Dokumentnummer 203413

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Elranatamab (Elrexio)

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

Lægemiddelfirma Pfizer

ATC-kode L01FX32

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 24. november 2023

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 18. april 2024

Supplerende information fra ansøger modtaget 27. maj 2024 ansøgning version 2 modtaget
19. juni 2024 ansøgning version 3 modtaget
1. august 2024 ansøgning version 4 modtaget
14. august 2024 ansøgning version 5 modtaget

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

Rådets anbefaling 23. oktober 2024

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 26 uger (130 arbejdsdage)

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende knoglemarvskræft



Anbefaling

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

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

Der er risiko for alvorlige bivirkninger ved begge behandlinger, herunder øget infektionsrisiko.

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



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet elranatamab til behandling af voksne patienter med relaps/refraktær myelomatose (RRMM), 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 Pfizer.

Myelomatose

Knoglemarvskræft (myelomatose) er en uhelbredelig, livstruende og livsforkortende, men behandlingsfølsom hæmatologisk kræftsygdom. Det anslås at ca. 2.300 patienter lever med sygdommen i Danmark [1]. Der diagnosticeres ca. 380 behandlingskrævende patienter om året, og medianalder ved diagnose er ca. 71 år [2]. Knoglemarvskræft diagnosticeres ved blodprøver, urinprøve, knoglemarvsundersøgelse og CT-scanning af skelettet. Diagnosen stilles efter International Myeloma Working Group (IMWG) kriterierne [3].

De seneste overlevelsesdata på danske patienter er senest opdateret i henhold til Dansk Myelomatose Studiegruppens (DMSG) årsrapport fra 2021 en 3-års overlevelse på 82 %, 58 % og 69 % for henholdsvis yngre patienter (< 70 år), ældre patienter (> 70 år) og hele patientgruppen. 5-års overlevelsen for de samme patientgrupper er 69 %, 40 % og 53 % [2]. Der findes ikke danske opgørelser for patienter i 4. behandlingslinje. Prospektive *Real-world* studier indikerer, at median restlevetiden på dette stadie samlet set er omkring 12 måneder [4,5], mens de af patienterne, som er refraktære overfor de fem af vigtigste lægemidler (*penta-drug* refraktære patienter), har en median restlevetid på ca. 6 måneder [6,7]. Med Medicinrådets anbefaling af teclistamab som mulig standard behandling 21. februar 2024 forventes overlevelsen at være forøget i fremtidige opgørelser, men det er endnu usikkert.

Elranatamab

Elranatamab (Elflexio) er et bispecifikt antistof, som binder sig til CD3-receptoren udtrykt på overfladen af T-Celler og til antigenet *B-cell maturation antigen* (BCMA), der udtrykkes af maligne B-celler. Herved får elranatamab aktiveret T-celler (som er en særlig type immunceller) og præsenterer dem for de maligne B-celler. T-cellerne genkender og angriber herved B-cellerne ved udskillelse af sekreter (perforin og forskellige granzyper). Eftersom elranatamab målrettes kræftcellerne, mindskes risikoen for skade på raske celler.



Elranatamab administreres som subkutan injektion. Den anbefalede dosis er 75 mg én gang ugentligt efter en 3-trins dosisoptrapning ved behandlingsstart. For patienter, som oplever partielt respons eller bedre efter mindst 6 måneder, er det relevant at overveje administration hver 2. uge. Behandlingen kan fortsætte frem til progression eller uacceptabel toksicitet.

Nuværende behandling i Danmark

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

Effekt og sikkerhed

Datagrundlaget for Medicinrådets vurdering af elranatamab til patienter med relaps eller refraktær knoglemarvskræft efter mindst tre behandlingslinjer består af en uforankret indirekte sammenligning af data fra de to ukontrollerede enkelarmede kliniske studier MagnetisMM-3 (n=123) og MajesTEC-1 (n=165). Der er generelt stor usikkerhed forbundet med den kliniske effekt, idet alle analyser er indirekte sammenligninger. Dertil er både elranatamab og teclistamab bispecifikke antistoffer, som udgør en ny behandlingsmodalitet indenfor myelomatose. Erfaringen med langtidseffekt og sikkerhed er derfor begrænset.

Den mediane samlede overlevelse (OS) og progressionsfri overlevelse (PFS) var i MagnetisMM-3 på hhv. 24,6 (95% CI: 13,4;NE) og 17,2 (95 % CI: 9,8; NE) måneder for patienter behandlet med elranatamab. For patienter behandlet med teclistamab i MajesTEC-1 var den mediane OS og PFS på hhv. 21, 9 (95 % CI: 16,0; NE) og 11,3 (95 % CI: 8,8; 16,4) måneder. Ansøger har udført en indirekte sammenligning via matching adjusted indirect comparison (MAIC-analyse, hvor populationen i MagnetisMM-3 blev justeret, så patientkarakteristika blev tilnærmet MajesTEC-1. MAIC-analysen viser, at den relative forskel på OS for patienter behandlet med elranatamab vs. teclistamab giver en HR på 0,66 (95 % CI: 0,42; 1,03) og for PFS en HR på 0,59 (95 % CI: 0,39; 0,89). Helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) er evalueret ved en naiv sammenstilling af EQ-5D-5L og EORTC QLQ-C30), og der er ikke fundet indikation for forskelle i HRQoL mellem patienter behandlet med elranatamab vs. teclistamab.



En naiv sammenstilling af sikkerhedsdata viser, at samtlige patienter oplevede uønskede hændelser, og hovedparten oplevede mindst én grad 3-4 hændelse ved enten elranatamab eller teclistamab behandling. Den mest hyppige grad 3-4 hændelsestype var for begge behandlinger neutropeni (rapporteret for hhv. 48,8 for elranatamab vs. 65,5 % for teclistamab) den mest hyppige uønskede hændelsestype efterfulgt af anæmi (rapporteret for hhv. 37,4 vs. 37,6 %) og trombocytopeni (rapporteret for hhv. 23,6 % vs. 22,4 %). *Cytokine release syndrome* (CRS) blev rapporteret for 57,7 % behandlet med elranatamab og 71,5 % behandlet med teclistamab. Hovedparten heraf var dog grad 1 og < 1 % var af grad 3 for begge behandlinger. Behandlingskrævende infektioner blev registreret for hhv. 69,9 % og 65 % patienter i behandling med hhv. elranatamab og teclistamab. Infektioner var ligeledes den hyppigste fatale uønskede hændelsestype rapporteret for 11,4 % patienter behandlet med elranatamab (heraf 0 % relateret til covid-19) og 20,6 % behandlet med teclistamab (heraf 10,9 %-point relateret til covid-19). Den mest markante forskel i sikkerhed mellem de to studier er forskellen på fatale uønskede hændelser relateret til covid-19, som er svært sammenlignelig, idet patienterne i MajesTEC-1 er rekrutteret fra marts 2020-marts 2021 og patienter i MagnetisMM-3 blev rekrutteret fra februar 2021-januar 2022. Forskellen på hvornår patienterne er rekrutteret forventes at have haft betydning på påvirkningen af covid-19 og tilgængeligheden af behandling og vacciner rettet mod covid-19.

Omkostningsanalyse

Medicinerådet har foretaget en omkostningsanalyse baseret på en partitioned survival model til at estimere de inkrementelle omkostninger forbundet med brug af elranatamab sammenlignet med teclistamab.

Analyserne tager udgangspunkt i data for PFS, OS og TTD fra studierne MagnetisMM-3 og MajesTEC-1. Der er foretaget en naiv sammenligning, hvor der ikke er justeret for forskelle i patientpopulationerne.

Flere af ekstrapoleringerne af OS og PFS vurderes at være klinisk plausible, og der ses en væsentlig forskel mellem ekstrapolering af disse på baggrund af henholdsvis MagnetisMM-3 og MajesTEC-1, på trods af, at lægemidlerne effektmæssigt vurderes sammenlignelige. Derfor præsenterer Medicinerådet to scenarier, hvor OS, PFS og behandlingslængde i scenarie 1 modelleres på baggrund af ekstrapolerede data fra MagnetisMM-3, og de samme parametre modelleres på baggrund af ekstrapolerede data fra MajesTEC-1 i scenarie 2.

I MagnetisMM-3 ses større statistisk usikkerhed grundet kortere follow-up, hvilket resulterer i en kortere PFS og lavere ekstrapoleret TTD, sammenlignet med MajesTEC-1. I scenarie 1 bliver lægemiddelomkostninger til elranatamab dermed lavere, fordi patienterne progredierer hurtigere sammenlignet med det optimistiske scenarie.

Medicinerådet antager, at patienter får reduceret dosis efter henholdsvis et halvt år i elranatamab-armen og et år i teclistamab-armen på baggrund af produktresuméet (SPC).

Der er kun medregnet spild for teclistamab i vedligeholdelsesperioden pga. vægtbaseret dosering, og det antages, at 50 % af hætteglas kan deles mellem patienter.



På baggrund af Medicinrådets gennemgang af den indsendte analyse er der foretaget ændringer i analysen, så den bedst muligt afspejler dansk klinisk praksis.

Medicinrådet forventer, at behandlingsvarighed af primær og efterfølgende behandling, antal indlæggelser, RDI og andel patienter, som modtager efterfølgende behandling vil være ens for de to lægemidler. Pga. relativt kort opfølgingsdata i MagnetisMM-3 studiet har Medicinrådet vurderet, at studiedata fra MajesTEC-1 studiet med længere opfølgingsdata er mere valide.

Resultatet af Medicinrådets scenarieanalyser (pessimistisk, optimistisk) viser, at de samlede omkostninger til behandling med elranatamab er højere end teclistamab. Spændet ligger mellem ca. [redacted] DKK (SAIP). Resultaterne er præsenteret i **Tabel A.**

I begge analyser er de inkrementelle omkostninger primært drevet af lægemiddelomkostninger til elranatamab, på trods af at patienter i elranatamab behandling kan få reduceret dosis relativt tidligere end patienter i teclistamab behandling (median tid til dosisskift er ca. et halvt år for elranatamab, og ca. et år for teclistamab).

Resultaterne er behæftet med væsentlige usikkerheder, som primært skyldes datagrundlag og analysedesign, der skaber usikkerhed omkring ekstrapoleringerne af OS og PFS samt TTD for elranatamab, samt at naiv sammenligning af effekt ikke tager højde for forskelle i patientpopulationerne.

Medicinrådet har lavet følsomhedsanalyser på hætteglassdeling og tid til dosisskift.

Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske scenarieanalyser, diskonterede tal

	Elranatamab	Teclistamab	Forskel
Totale omkostninger (scenarie 1)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale omkostninger (scenarie 2)	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af elranatamab som mulig standardbehandling vil være ca. [redacted] DKK og [redacted] DKK i år 5 baseret på hhv. Medicinrådets scenarie 1 og scenarie 2, når analyserne er udført med SAIP. Når analysen er udført med AIP, er budgetkonsekvenserne hhv. 27 mio. og 34 mio. DKK. Dette estimat er baseret på et patientoptag på 54 patienter om året.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	12
1.1	Om vurderingen	12
1.2	Knoglemarvskræft	12
1.3	Elranatamab	13
1.4	Nuværende behandling	14
1.	Effekt og sikkerhed	18
1.1	Litteratursøgning	18
1.1	Kliniske studier	19
1.1.1	MagnetisMM-3	20
1.1.2	MajesTEC-1	20
1.2	Population, intervention, komparator og effektmål	21
1.2.1	Population	22
1.2.2	Intervention	24
1.2.3	Komparator	24
1.2.4	Effektmål	24
1.3	Sammenligning af effekt	25
1.3.1	Analysemetode for sammenligning af effekt	25
1.3.2	Samlet overlevelse	27
1.3.3	Progressionsfri overlevelse	34
1.3.4	Helbredsrelateret livskvalitet	39
1.3.5	EQ-5D VAS	41
1.4	Sammenligning af sikkerhed	42
1.5	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	46
2.	Sundhedsøkonomisk analyse	46
2.1	Analyseperspektiv	47
2.2	Model	47
2.3	Omkostninger	51
2.3.1	Lægemiddelomkostninger	52
2.3.2	Administrationsomkostninger	54
2.3.3	Monitoreringsomkostninger	55
2.3.4	Bivirkningsomkostninger	56
2.3.5	Efterfølgende behandlinger	57
2.3.6	Patientomkostninger	58
2.4	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	58
2.5	Resultater	60
2.5.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse	60
2.5.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	61



3.	Budgetkonsekvenser	62
3.1	Estimat af patientantal og markedsandel	62
3.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen	63
4.	Referencer	64
5.	Sammensætning af fagudvalg	68
6.	Versionslog	69
7.	Bilag.....	70
7.1	Alvorlige uønskede hændelser.....	73



Om Medicinrådets anbefalinger

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

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

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

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

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

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

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

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 68.



Begreber og forkortelser

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



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



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet elranatamab til behandling af voksne patienter med recidiverende og refraktær knoglemarvskræft (RRMM), 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. Der tages udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Pfizer.

Pfizer fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 7. december 2023.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende Knoglemarvskræft og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Knoglemarvskræft

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

Der diagnosticeres ca. 380 patienter om året i Danmark, og medianalderen ved diagnose er ca. 71 år. Det anslås, at der totalt er ca. 2.300 danske myelomatose patienter [8,9]. Risikoen for at få knoglemarvskræft stiger med alderen og forekommer lidt hyppigere hos mænd end hos kvinder [10]. Prævalensen er stigende, i takt med at prognosen er blevet bedre.

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



Myelomatose Studiegruppens (DMSG) tilbage fra årsrapporten 2021. Siden da har omlægning til et nyt indberetningssystem forsinket opdateringen af tallene [11]. I årsrapport 2021 er 3-års overlevelsen opgjort til 82 %, 58 % og 69 % for henholdsvis yngre patienter (< 70 år), ældre patienter (> 70 år) og hele patientgruppen. 5-års overlevelsen for yngre patienter, ældre patienter og hele patientgruppen er hhv. 69 %, 40 % og 53 % [12].

Myelomatose diagnosticeres ved blodprøver, urinprøve, knoglemarvsundersøgelse og CT-scanning af skelettet. De diagnostiske kriterier, som anvendes i Danmark, er anbefalet af International Myeloma Working Group (IMWG) [13] og fremgår af bilag 1.2. Myelomatose viser sig behandlingskrævende, når der er tegn på organpåvirkning, herunder skeletskade, nyrepåvirkning, forhøjet kalk i blodet og blodmangel (*myeloma defining events*, MDE-kriterier). Hos en undergruppe, med øget risiko for sygdomsudvikling, bør behandling ligeledes overvejes [10].

I myelomatoseceller 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 [10,13,14].

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

1.3 Elranatamab

Elranatamab (Elflexio) er et bispecifikt antistof, som kendetegnes ved at have to variable regioner. Elranatamab targeterer CD3-receptoren udtrykt på overfladen af T-Celler og til antigenet *B-cell maturation antigen (BCMA)*, der udtrykkes af B-celler. Herved får elranatamab aktiveret immunceller og bragt dem i berøring med de maligne plasmaceller, som derved får bedre mulighed for at reagere på dem. Elranatamab er godkendt til 4. behandlingslinje eller senere med indikationen: *”som monoterapi til behandling af voksne patienter med recidiverende og refraktær myelomatose, som har fået mindst tre tidligere behandlinger, herunder med et immunmodulerende middel, en proteasomhæmmer og et anti-CD38-antistof, og som har vist sygdomsprogression under den sidste behandling.”*

Elranatamab har modtaget en betinget godkendelse af EMA. Det betyder, at ansøger inden juni i 2027 skal bekræfte effekt og sikkerhed ved at indsende resultater for fase III-studiet C1071005 (MagnetisMM-5). I MagnetisMM-5 sammenlignes elranatamab som monoterapi eller i kombination med daratumumab og pomalidomid med daratumumab, pomalidomid og dexamethason (DPd) i patientpopulationen RRMMm der har fået ≥ 1 tidligere behandlingslinje (herunder lenalidomid og en PI). Desuden er der krav om, at



opdateret respons og sikkerhedsdata er indsendt til EMA for MagnetisMM-3 studiet inden marts 2025 [15].

Elranatamab administreres som subkutan injektion af 76 mg én gang ugentligt i behandlingsserier af 28 dage. Dog opstartes behandlingen med en 3-trins dosisoptræning, som skitseret i Tabel 1. Som udgangspunkt er patienterne indlagt under opstart af behandling, men det på sigt kan klares ambulant for en del af patienterne. Serie 2 og efterfølgende behandlingsserier er som udgangspunkt på fuld dosis. For patienter, som oplever partielt respons eller bedre efter mindst 6 måneder, er det relevant at overveje administration hver 2. uge. Behandlingen administreres på de hæmatologiske afdelinger og kan fortsætte frem til progression eller uacceptabel toksicitet.

Tabel 1. Elranatamab doseringsskema for behandlingsserier af 28 dage inklusiv "step-up" dosisoptræning i serie 1

Doseringsplan	Dag	Dosis	
Serie 1, Alle patienter			
Step-up-dosering 1	Dag 1	Step-up-dosis 1	12 mg s.c. enkeltdosis
Step-up-dosering 2	Dag 4	Step-up-dosis 2	32 mg s.c. enkeltdosis
Ugentlig doseringsplan	Dag 8 og derefter én gang ugentligt	Vedligeholdelsesdosis	76 mg s.c.
Serie 2 +	Én ugentlig dosering	Vedligeholdelsesdosis	76 mg s.c.
Patienter der har mindst partielt respons efter mindst 6 behandlingsserier			
Doseringsplan, hver anden uge	Dosering kan reduceres til 76 mg s.c. hver anden uge.		

1.4 Nuværende behandling

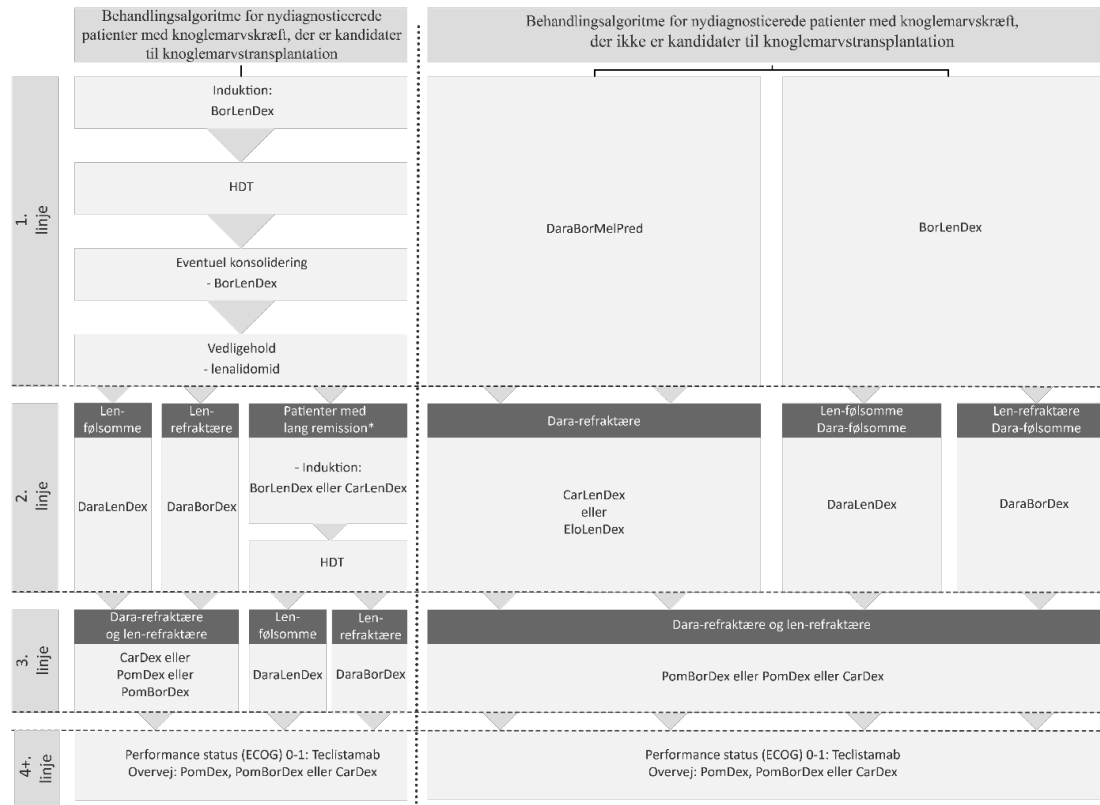
Den nuværende behandling ved myelomatose er en kombination af kemo- og immunterapi, der gives i forskellige behandlingsregimer, og som hovedregel kontinuerligt frem til sygdomsprogression. De vigtigste fem lægemidler indenfor myelomatose i dansk klinisk praksis fordeler sig på tre lægemiddelklasser:

- Immunmodulerende lægemidler (immune modulatory drugs (IMiDs): Lenalidomid og pomalidomid.
- Proteasomhæmmere (*proteasome inhibitors* (PI)): Bortezomib og carfilzomib.
- Anti-CD38 monoklonalt antistof (mAb): Daratumumab.



De bispecifikke antistoffer, som fx teclistamab, udgør en ny lægemiddelklasse, der indtil videre er begrænset til en betinget markedsføringstilladelse (*conditional approval*) hos EMA som monoterapi til patienter, der har fået mindst 3 tidligere behandlingslinjer.

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



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

Figur 1. Oversigt over nuværende behandlingsalgoritme for patienter med myelomatose



Behandlingsalgoritme

Behandlingsalgoritmen fremgår i figur 1. Elranatamab er indiceret til 4. og efterfølgende linje (patienter, der har modtaget mindst 3 forudgående behandlinger). Patienter, der når 4. linjebehandling, er en heterogen gruppe af patienter. Patienterne er på dette stadie som regel allerede eksponeret til de tre vigtigste lægemiddelklasser (*triple-class exposed (TCE)*). Samtlige patienter er refraktære overfor 3-5 lægemidler på dette stadie. Derudover vil en større andel af patienterne have en dårlig almentilstand ($PS > 1$). Teclistamab er her førstevalget til patienter i god almentilstand (ECOG performancestatus ≤ 1). Yderligere vil en andel af patienterne komme i betragtning til PomDex, PomBorDex eller CarDex, såfremt de fortsat tåler en af kombinationerne og ikke er refraktære.

For patienter, der er refraktære overfor 5 lægemidler (de penta-drug refraktære patienter), og som ikke kandiderer til teclistamab, er behandlingsmulighederne begrænsede. En andel af patienterne vil af hensyn til performancestatus, komorbiditet eller andet få protokolleret behandling, palliation eller cytoreducerende behandling. Prospektive *Real-world* studier indikerer, at den mediane restlevetid for denne gruppe er ca. 6 måneder [4,5].

Antallet af patienter, der når de forskellige behandlingslinjer, er estimeret ud fra den årlige DMSG-rapport [2] for 1. og 2. linjebehandling. Det skønnes at der i 1. linje er ca. 380 patienter/år, 2. linje ca. 320 patienter/år og 3. linje ca. 150 patienter/år. Det skønnes, at ca. 90 patienter når til 4. behandlingslinje. Heraf forventes det at ca. 50 patienter i fortsat er i god almentilstand og derved kandiderer til behandling med bispecifikke antistoffer som teclistamab.

Teclistamab er den relevante komparator i indeværende vurdering, idet teclistamab er det nuværende første valg til patienter i god almentilstand til patienter der har fået mindst 3 tidligere behandlingslinjer. Elranatamab forventes ved en anbefaling at indgå i behandlingsalgoritmen som et alternativ til teclistamab, som har samme behandlingsmodalitet.

Teclistamab er ligesom elranatamab et bispecifikt antistof, som ligeledes targeterer CD3-receptoren udtrykt på overfladen af T-Celler og til antigenet *B-cell maturation antigen (BCMA)*, der udtrykkes af B-celler. Teclistamab har foreløbigt opnået en betinget EMA markedsføringstilladelse. Inden marts 2028 skal effekt og sikkerhed for teclistamab bekræftes ved indsendelse af resultater for fase III-studiet 64007957MMY3001 (MajesTEC-3) [16]. Teclistamab har i Danmark været anbefalet som mulig standardbehandling af Medicinrådet siden den 21. februar 2024, under forudsætning af at der følges op på effekt og sikkerhed. Rådet vil herefter se på sagen igen efter hhv. 12 og 24 måneder [17].

Teclistamab administreres som subkutan injektion i en dosis af 1,5 mg/kg én gang ugentligt efter en 3-trins dosisoptrapning ved behandlingsstart, som skitseret herunder i Tabel 2. Som udgangspunkt er patienterne indlagt under opstart af behandling, men det formodes, at det på sigt kan klares ambulant for en del af patienterne. For patienter, som oplever komplet respons eller bedre i mindst 6 måneder, kan administrationsfrekvensen reduceres til hver 2. uge. Behandlingen administreres på de



hæmatologiske afdelinger og kan fortsætte frem til progression eller uacceptabel toksicitet.

Tabel 2. Teclistamab doseringskema for "step-up" dosisoptrapning ved behandlingsstart

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

1. Effekt og sikkerhed

1.1 Litteratursøgning

Ansøger har ikke udført en systematisk litteratursøgning. I stedet har ansøger taget udgangspunkt i klinisk fase 2-studie MagnetisMM-3 (NCT04649359), som datagrundlaget for effekt og sikkerhed af elranatamab [18]. Dertil henviser ansøger til, at der er flere igangværende studier, som involverer elranatamab, som det fremgår af clinicaltrials.gov. Datagrundlaget for komparator tager udgangspunkt i effekt og sikkerhed fra fase 1b/2-studie MajesTEC-1 (NCT03145181 og NCT04557098)[19].



1.1 Kliniske studier

Medicinerådet har med udgangspunkt i den indsendte ansøgning baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på studierne i Tabel 3.

Tabel 3. [Indsæt tabeltitel]

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
MagnetisMM-3 [18,20,21] [NCT04649359] og [NCT05932290]	Fase II studie med patienter med RRMM, som har fået mindst tre tidligere behandlingslinjer, og som er refraktære overfor mindst ét immunmodulerende middel, en proteasomhæmmer og et anti-CD38-antistof, og som har udvist sygdomsprogression jf. IMWG siden sidste behandlingslinje.	Enkeltarmet elranatamab	Ingen komparator	Primære effekt mål: ORR Sekundære effekt mål inkluderer: sCR, CR, VGPR, DOR, TTR, MRD- status, PFS, OS og sikkerhed.	<i>Angiv, hvilke effekt mål der er benyttet i den sundhedsøkonomiske analyse.</i>
MajesTEC-1 [19,22–25][NCT03145181] og [NCT04557098]	Fase I/II studie med patienter med 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 siden sidste behandlingslinje.	Enkeltarmet: teclistamab	Ingen komparator	Primære effekt mål: ORR Sekundære effekt mål: sCR, CR, VGPR, DOR, TTR, MRD- status, PFS, OS, sikkerhed og HRQoL.	

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



1.1.1 MagnetisMM-3

MagnetisMM-3 er et fase 2, enkeltarmet, open-label studie designet til at evaluere sikkerhed og effekt af elranatamab [18]. Studiet består af en kohorte A og en kohorte B. Kohorte A udgøres af patienter, der ikke tidligere har fået BCMA-rettet behandling, mens patienterne i kohorte B er for patienter, der tidligere er behandlet med BCMA. I indeværende vurdering er det kun kohorte A, som indgår i videre omtale af MagnetisMM-3, medmindre andet er angivet. Blandt inklusionskriterierne er krav om, at patienterne er fyldt 18 år, har målbar myelomatose efter IMWG-kriterierne og er refraktære overfor mindst én proteasomhæmmer, et immunmodulerende- og et anti-CD38-lægemiddel. Derudover er der minimumskrav til organfunktion for knoglemarv, lever, nyre og ECOG PS ≥ 2 . I alt indgår 123 patienter, der har fået mindst en fuld dosis på 76 mg elranatamab, rekrutteret fra 9. februar 2021 til 7. januar 2022. Patienterne er inkluderet fra 47 forskellige centre fordelt på ti lande.

Data er publiceret af Lesokhin et al. [18] fra data-cut marts 2023 med en median opfølgningstid på 14,7 måneder (spænd: 0,2-25,1). På det tidspunkt er 33 % patienter fortsat i behandling. Den mediane behandlingsvarighed er 5,6 måneder (spænd: 0,03-24,4 måneder). 48 % af patienterne har da fået mindst 6 måneders behandling, og 35,8 % har fået mindst 12 måneders behandling. Den mediane dosisintensitet for alle behandlingsserier er på 78,4 % (spænd: 8,9-101,3 %).

Det primære effektmål er responsrate (ORR, *overall response rate*) evalueret ved *blinded independent central review* (BICR) efter IMWG-kriterierne. Sekundære effektmål inkluderer ORR vurderet af BICR for patienter med ekstramedullær sygdom, ORR vurderet af investigator, komplet respons (CR), minimal residual sygdomsstatus (MRD-status), tid til respons (TTR), responsvarighed (DOR), PFS og OS. Uønskede hændelser er evalueret efter *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Terminology* (version 4.03), med undtagelse af *cytokine release syndrome* (CRS) og *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome* evalueret efter kriterierne for *American Society for Transplantation and Cellular Therapy*. Til angivelse af ISS-status er *revised ISS* (R-ISS) anvendt [26], hvilket til forskel for den oprindelige ISS-klassifikation [27] inkluderer parametrene LDH og genetisk risiko fra *fluorescence in-situ hybridization* (FISH) test.

1.1.2 MajesTEC-1

MajesTEC-1 (64007957MMY1001) [15,21] er et fase 1b/2 enkeltarmet, open-label studie designet til at evaluere sikkerhed og effekt af teclistamab. Blandt inklusionskriterierne er krav om, at patienterne skal være fyldt 18 år, have målbar sygdom efter IMWG-kriterierne, være og eksponerede for mindst én PI, et IMiD og et anti-CD38 mAb lægemiddel. Derudover er der minimumskrav til organfunktion for knoglemarv, lever, nyre og ECOG PS ≤ 1 . I fase 2-delen blev patienter inddelt i kohorte A for patienter, der havde fået mindst 3 tidligere behandlingslinjer herunder én PI, én IMiD og et anti-CD38 mAb. Kohorte C inkluderede patienter, der tidligere havde fået BCMA-terapi (enten et antistof konjugat eller CAR-T) i tillæg til de tidligere behandlinger som krævet for



inklusion i kohorte A. I vurderingen her indgår kun patienter fra kohorte A i videre omtale af MajesTEC-1. I alt er 165 patienter, som modtog fase 2-dosis på 1,5 mg/kg teclistamab, inkluderet fra 3. marts 2020 til 14. marts 2021. Patienterne er rekrutteret fra 35 forskellige centre fordelt fra ni lande.

Data er publiceret af Moreau et al. er fra data-cut marts 2022 med en median opfølgningstid på 14,1 måneder [19]. På daværende tidspunkt var 42,4 % af patienterne fortsat i behandling. 59,4 % havde fået mindst 6 måneders behandling, og 47,9 % havde fået mindst 9 måneders behandling. Den mediane behandlingsvarighed lå på 8,5 måneder, og den relative dosisintensitet var på 93,7 %. Data er siden opdateret med data-cut fra januar 2023 med en median opfølgningstid på 22,8 måneder (spænd 0,3–33,6 måneder) præsenteret ved ASCO-kongressen 2023 [25]. Den mediane behandlingsvarighed var da på 9,3 måneder (spænd 0,2–33,6 måneder).

Det primære effektmål er responsrate (ORR, *overall response rate*). Sekundære effektmål inkluderer stringent komplet respons (sCR), komplet respons (CR), meget godt partielt respons (VGPR), minimal residual sygdomsstatus (MRD-status), tid til respons (TTR), responsvarighed (DOR), PFS og OS. Uønskede hændelser blev evalueret efter *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Terminology* (version 4.03), med undtagelse af *cytokine release syndrome* (CRS) og *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome* evalueret efter kriterierne for *American Society for Transplantation and Cellular Therapy*. Til angivelse af ISS-status blev den oprindelige ISS-klassifikation anvendt [27].

1.2 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 4. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Patienter med myelomatose fra MagenitisMM-3 og MajesTEC-1. I begge studier havde patienterne modtaget mindst tre tidligere behandlinger, der inkluderede et immunmodulerende lægemiddel, en proteasomhæmmer og et anti-CD38 antistof.	Medicinrådet vurderer, at det er suboptimalt at ansøger ikke har opdateret den sammenlignende analyse med det nyeste data-cut fra MagenitisMM-3. Derudover er der nogenlunde overensstemmelse mellem patientpopulationerne fra de to studier efter MAIC-justering. Det forventes, at patienterne ligner de danske patienter, der forventes at kandidere til behandlingen.	Ansøger har anvendt et tidligt data-cut og med ujusterede data i den sundhedsøkonomiske analyse.



	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Intervention	Elranatamab		
Komparator	Teclistamab		
Effektmål	OS, PFS, HRQoL, Sikkerhed	Medicinrådet vurderer, at de inkluderede effektmål er dækkende for vurderingen	

1.2.1 Population

Vurderingen tager udgangspunkt i studiedata fra MagnetisMM-3 (n=123) [18] og fase 2-populationen i MajesTEC-1 samt den del af fase 1b, som havde modtaget 1,5 mg/kg teclistamab (n= 165) [13].

Baselinekarakteristika for studiepopulationen fremgår af Tabel 5. Heraf fremgår det, at der er flere parametre, hvor patientkarakteristika er forskellige for de to populationer.

Tabel 5. Patientkarakteristika ved baseline fra MagnetisMM3 [12] og Majes-TEC-1 [13]

	MagnetisMM-3 elranatamab n=123	MajesTEC-1 teclistamab n=165
Median alder (spænd), år	68,0 (36–89)	64,0 (33–84)
Køn, mand n, (%)	68 (55,3)	96 (58,2)
Tid fra diagnose, Median (spænd)	72,9 måneder ((16-228 måneder)	84 måneder (10–272 måneder)
ECOG-performance status, n (%)		
0	45 (36,6)	55 (33,3)
1	71 (57,7)	110 (66,7)
2	7 (5,7)	N/A
Myelomtype, n (%)		N/A
IgG	65 (52,8)	
Non-IgG	21 (17,1)	
IgA	20 (16,3)	
IgD	1 (0,8)	
Lette kæder	24 (19,5)	
Ukendt	13 (10,6)	
ISS sygdomsstadie, n (%) I		(n=162)
I	28 (22,8)	85 (52,5)
II	68 (55,3)	57 (35,2)



	MagnetisMM-3	MajesTEC-1
	elranatamab n=123	teclistamab n=165
III	19 (15,4)	20 (12,3)
Ukendt	8 (6,5)	N/A
Cytogenetisk risiko, n (%)		
Standard	83 (67,5)	N/A
Høj ^a	31 (25,2)	38/148 (25,7)
Ukendt	9 (7,3)	N/A
Ekstra-medullær sygdom ved BICR, n (%)^b		
≥ 1 Ekstra-medullært plasmacytom — n (%) ^c	N/A	28 (17,0)
Tidligere stamcelletransplantation, n (%)		
	87 (70,7)	135 (81,8)
Antallet af tidligere behandlingslinjer, n (%)		
2	5 (4 %)	N/A
3	21 (17 %)	N/A
4	33 (27 %)	N/A
≥ 5	64 (52 %)	N/A
Median (spænd)	5 (2-22)	5 (2–14)
Antallet af tidligere behandlingstyper, n (%)		
3 lægemiddelklasser	123 (100)	165 (100,0)
5 lægemidler	87 (70,7)	116 (70,3)
Refraktær status, n (%)		
3 lægemidler	119 (96,7)	128 (77,6)
5 lægemidler	52 (42,3)	50 (30,3)
Andel der er refraktære til sidste behandlingslinje, n (%)		
	118 (95,9)	148 (9,7)

A. Inkluderer t(4;14), t(14;16) and del(17p) kromosomal anormalitet.

B. Extramedullær sygdom var defineret ved tilstedeværelse af plasmacytoma (enten ekstramedullært eller paramedullært med en blødtvævs-komponent).

C. Kategoriseret ved blødtvævs-plasmacytoma (ikke paramedullære plasmacytomer).



Medicinrådets vurdering af population

Det fremgår af demografien, at der er lidt forskel på inklusionskriterierne for refraktærstatus i de to studier. For mens patienter i MagnetisMM-3 som udgangspunkt er refraktære ved inklusion overfor mindst én PI, én IMiD og én anti-CD38 mAb, så er det i MajesTEC-1 nok at være behandlet med alle 3 lægemiddelklasser. Der er således flere patienter i MagnetisMM-3, som er refraktære overfor både 3 og 5 lægemidler, end det er tilfældet for MajesTEC-1. Refraktærstatus har i udgangspunktet stor betydning for prognosen, særligt hvis patienterne er refraktære overfor fem lægemidler [6,31]. Forskelle i ISS-kriterier (R-ISS for MagnetisMM-3 og ISS for MajesTEC-1) og ekstramedullær sygdom gør det svært at sammenligne de to parametre på tværs [32]. Dog ser det ud til, at patienter i MagnetisMM-3 har flere patienter med ISS II-III og flere patienter med ekstramedullær sygdom sammenlignet med MajesTEC-1, hvilket ligeledes er forbundet med en dårligere prognose.

1.2.2 Intervention

Elranatamab administreres som skitseret i afsnit 1.3 en gang ugentligt med en dosering på 76 mg med en forudgående dosiseskalering i 3 trin (se Tabel 1). For patienter med partielt respons eller bedre efter mindst 6 behandlingsserier (af 28 dages varighed) kan dosisfrekvensen reduceres til hver 14. dag (fortsat 76 mg s.c. injektion).

Medicinrådets vurdering af intervention

Ansøgers beskrivelse af interventionen svarer til Medicinrådets forventning til interventionens behandlingsforløb både i forhold til dosiseskalering og administrationsfrekvens.

1.2.3 Komparator

Teclistamab administreres som skitseret i afsnit 1.4 en gang ugentligt subkutant ved 1,5 mg/kg legemsvægt med forudgående dosiseskalering, som det fremgår af Tabel 2. For patienter med komplet respons eller bedre efter mindst 6 måneder kan dosisfrekvensen reduceres til hver 14. dag (fortsat 1,5 mg/kg s.c. injektion).

Medicinrådets vurdering af komparator

Ansøgers beskrivelse af interventionen svarer til Medicinrådets forventning til interventionens behandlingsforløb både i forhold til dosiseskalering og administrationsfrekvens.

1.2.4 Effektmål

Ansøger har indsendt data for samlet OS, PFS og HRQoL og sikkerhed.

Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet anser OS, PFS, HRQoL og sikkerhed for dækkende for vurderingen.



1.3 Sammenligning af effekt

1.3.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Evidensgrundlaget for hhv. elranatamab og teclistamab består begge af ukontrollerede enkeltarmede studier. Til vurdering af effekt har ansøger derfor foretaget en indirekte sammenligning mellem MagnetisMM-3 (n=123) og MajesTEC-1 (n=165). Da MagnetisMM-3 til forskel fra MajesTEC-1 inkluderede 7 patienter med PS=2, bliver disse 7 patienter ekskluderet forud for sammenligningen. Stikprøvestørrelsen for MagnetisMM-3 bliver derved reduceret til n=116. Udover en naiv sammenligning har ansøger udført justerede analyser for PFS og OS ved en MAIC-analyse. MAIC-analysen er baseret på data-cut ved den 14. marts 2023 for MagnetisMM-3 med en median opfølgningstid på 14,7 måneder og med data-cut den 4. januar 2023 for MajesTEC-1 med en opfølgningstid på 21,9 måneder. En MAIC-analyse gør det muligt at sammenligne data fra to studiearme i forskellige studier, uden at de er forbundet af en fælles komparator, som er tilfældet her. Formålet med en MAIC-analyse er at justere for alle forskelle i baselinekarakteristika mellem studierne patientpopulationer, som forventes at kunne påvirke effekten af interventionen (*effect modifiers*), eller som har prognostisk betydning (*prognostic factors*). Analysen forudsætter, at der er data på individniveau tilgængeligt fra mindst det ene studie – i dette tilfælde MagnetisMM-3 og nøgletal (fx gennemsnit og frekvenser) tilgængelig fra det andet studie. Patienterne matches i MAIC-analysen på prognostiske faktorer efter de parametre, som har været tilgængelige fra begge studier og publiceret af Mol et al. [32]. I alt har ansøger inkluderet 9-10 patientkarakteristika i deres hovedanalyse, som fremgår af Tabel 6. Der er justeret for 10 faktorer i MAIC-analysen for OS herunder køn. Ansøger vurderer dog, at køn er irrelevant for PFS, hvorfor der er justeret for de øvrige 9 faktorer i MAIC-analysen for PFS. Matchingen resulterer i, at patientpopulationen i MagnetisMM-3 blev reduceret fra n=116 til en effektiv stikprøvestørrelse (ESS) på n= 73 i hovedanalysen og n=87 i en følsomhedsanalyse, hvori der er korrigeret for manglende værdier under anvendelse af imputationer.

Tabel 6. Patientkarakteristika for MajesTEC-1 samt MagnetisMM-3 før og efter MAIC-justering

		MagnetisMM-3*, elranatamab (n = 116)	MajesTEC-1, teclistamab (n =165)	MagnetisMM-3, elranatamab efter-matching (n=73)
Alder	Median	68	64	████
	>75 år	21 (18 %)	24 (15 %)	████
Køn	mand	64 (55 %)	96 (58 %)	████
Tid fra diagnose, år median		6,2	6.0	████



		MagnetisMM-3*, elranatamab (n = 116)	MajesTEC-1, teclistamab (n =165)	MagnetisMM-3, elranatamab efter-matching (n=73)
ISS-stadie	Stadie 1	35 (30 %)	85 (52 %)	████
	Stadie 2	43 (37 %)	57 (35 %)	████
	Stadie 3	23 (20 %)	20 (12 %)	████
Højrisiko-cytogenetisk profil		31 (27 %)	38 (23 %)	████
Ekstramedullær sygdom		33 (28 %)	28 (17 %)	████
Antallet af tidligere behandlingslinjer	Median	5	5	████
	> 3 linjer	92 (79 %)	122 (74 %)	████
ECOG-status	0	45 (39 %)	55 (33 %)	████
	1	71 (61 %)	110 (67 %)	████
Tidligere behandlingslinjer	Fem lægemidler (<i>penta-drug exposed</i>)	82 (71 %)	116 (70 %)	████
	Refraktære til 5 lægemidler (<i>penta-drug refractory</i>)	48 (41 %)	50 (30 %)	████

Af tabellen fremgår det ligeledes, hvor stor en andel af patienterne, der har de forskellige karakteristika før og efter matching. Diagrammer for fordelingen af vægte for MagnetisMM-3 vs. MajesTEC-1 kan findes i Baggrund for både OS og PFS. Ansøger har dertil inkluderet en følsomhedsanalyse, hvortil der var inkluderet yderligere ISS-stadie I-III og cytogenetisk status til de prognostiske faktorer med anvendelse af imputationer, som skal gøre det op for manglende værdier. Sikkerhed og HRQoL er alene vurderet ved en naiv sammenstilling af MagnetisMM-3 vs. MajesTEC-1.



Medicinerådets vurdering af analysemetode

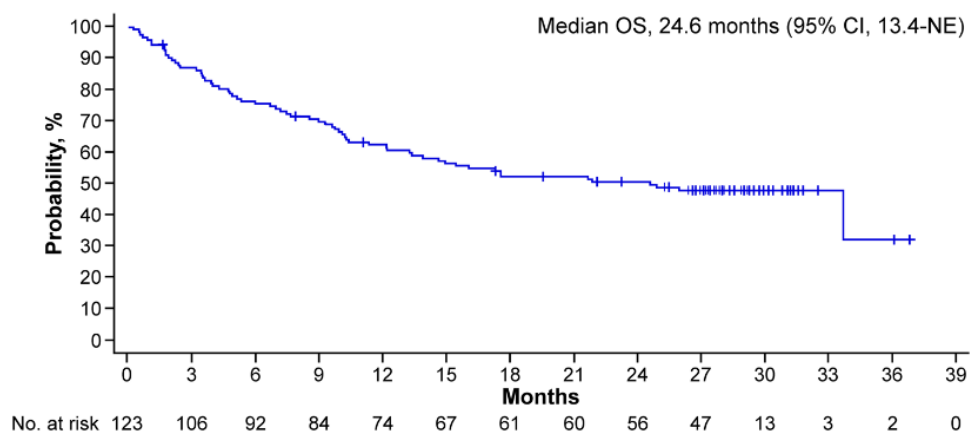
For evalueringen af OS og PFS vurderer Medicinerådet, at de medtagne parametre i MAIC-analysen er relevante og klinisk meningsfulde. Medicinerådet har efterspurgt, at den sammenlignende analyse opdateres med det seneste data-cut for MagnetisMM-3. Dette har ansøger ikke ønsket at efterkomme (seneste data-cut er fra marts 2024 med median opfølgning på 28,4 måneder [34]). Medicinerådet vurderer derudover, at der mangler dokumentation for, at køn skulle være relevant at justere for i OS-analysen men ikke for PFS.

Justeringen i MAIC-analysen og frasorteringen af patienter med PS=2 betyder, at den vægtede population fra Magnetis-3 bliver 1) i bedre performancestatus 2) bedre ISS-stadie 3) med mindre ekstramedullær sygdom 4) mindre andel af *penta-drug* refraktære patienter sammenlignet med før justeringen. Samtlige justerede prognostiske parametre peger i retning af, at patienterne MagnetisMM-3 har en bedre prognose efter justering. Populationerne kommer derved til at ligne hinanden. Dog med forbehold for, at ISS og ekstramedullær sygdom ikke er defineret helt ens i MagnetisMM-3 og MajesTEC-1[32]. Der kan derudover stadig være forskelle på populationerne, som der ikke er taget højde for i analysen, hvorfor man ikke kan udelukke bias i resultaterne.

Det er en svaghed ved ansøgers analyse, at sammenligningerne er indirekte og foretaget på præliminære fase I-II/II ukontrollerede studier baseret på relativt få patienter og med kort opfølgningstid.

1.3.2 Samlet overlevelse

Ved det seneste data-cut for MagnetisMM-3 den 26. marts 2024 (median opfølgningstid på 28,4 måneder) blev den mediane OS opgjort til 24,6 måneder (95% CI: 13,4; NE) [33]. Kaplan-Meier-kurven fremgår af Figur 2.



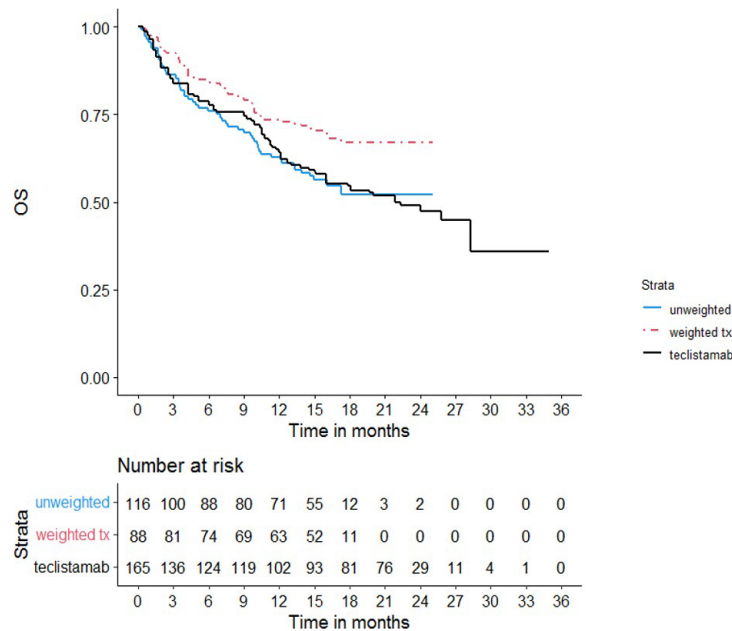
Figur 2. MagnetisMM-3 Kaplan-Meier-data for den samlede overlevelse baseret på data-cut den 26. marts 2024 (median opfølgningstid på 28,4 måneder) [34].



Ansøger har dog valgt at tage udgangspunkt i data-cut fra 14. marts 2023 til at sammenligne elranatamab og teclistamab både for den kliniske effekt og i sundhedsøkonomien. Her var den mediane opfølgningstid for MagnetisMM-3 14,7 måneder (spænd 0,2-25,1 måneder), med 56 (45,5 %) dødsfald ud af de 123 patienter, og medianen for OS var endnu ikke nået (95 % CI: 9,9; NE).

For MajesTEC-1 anvendes data-cut 4. januar 2023 (median opfølgningstid på 22,8 måneder). Her var der observeret 84 (50,9 %) dødsfald ud af de 165 behandlede patienter fra *all treated* populationen af MajesTEC-1. Den mediane OS blev her opgjort til 21,9 måneder (95 % CI: 16,0; NE).

I ansøgers justerede MAIC-analyse er HR for død opgjort til 0,66 (95 % CI: 0,42; 1,03), mens den ikke-justerede analyse resulterede i en HR for død på 1,05 (95 % CI: 0,74; 1,50) (se Tabel 7). Kaplan-Meier-kurverne er afbilledet i Figur 3.



Figur 3. Samlet overlevelse (OS) Kaplan-Meier-kurver for elranatamab og teclistamab. For elranatamab vises kurven både uvægtet (lyseblå) og efter MAIC-justering (rød)

I tabel 7 nedenfor ses resultaterne af den indirekte sammenligning af elranatamab og teclistamab før og efter justeringen i højre kolonne (HR-ratio), som er baseret på de publicerede studiedata (data-cut 14. marts 2023).



Tabel 7. Kaplan-Meier-estimer for den samlede overlevelse (OS) med og uden MAIC-justering for elranatamab (data-cut den 14. marts 2023) vs. teclistamab (data-cut 4. januar 2023), OS-rater og HR-ratioer

Studie/Analyse	Median OS, måneder (95 % CI)	6-måneders OS Rate, % (95 % CI)	12-måneders OS Rate, % (95 % CI)	24-måneders OS rate, % (95 % CI)	Relativ forskel, HR (95 % CI)
Teclistamab	21,91 (16,0; NE)	77,8 (70,6; 83,4)	64,0 (56,0; 80,7)	48,7 (40,5; 56,3)	-
Elranatamab (Ikke justeret), ESS=116	NE (9,9; NE)*	75,4 (66,8; 82,1)	63,0 (53,7; 70,9)	-	1,05 (0,74; 1,50)
Elranatamab (efter MAIC-justering), ESS=73		81,4 (76,9; 92,0)	73,5 (64,8; 83,4)	-	0,66 (0,42; 1,03)
Elranatamab (analyse med imputation af manglende data), ESS=87					0,79 (0,52; 1,18)

Siden opdateret ved data-cut den 26. marts 2024 til 24,6 måneder (95 % CI: 13,4; NE) [34].

Medicinerådets vurdering af OS

Ansøgers analyse (den naive sammenligning såvel som den justerede) OS at behandling med elranatamab ikke er dårligere end teclistamab med en HR på: 1,053 (0,74, 1,50 for den naive analyse. De justerede analyser øger 6- og 12- måneders overlevelsesseraterne for elranatamab, så de er hhv. 3,6 og 9,5 %-point højere end for teclistamab og med en relativ forskel på HR: 0,66 (0,42; 1,03) (se Tabel 7).

Medicinerådet bemærker, at der ikke er taget højde for at covid-19-pandemien i større grad har haft indflydelse på MajesTEC-1, end det er tilfældet med MagnetisMM-3. I MajesTEC-1 blev der registreret 18 (10,9 %) dødsfald som følge af covid-19, mens der ikke er registreret covid-19 relateret dødsfald i MagnetisMM-3 (se afsnit 2.4 vedrørende sikkerhed). Der er heraf risiko for, at OS for teclistamab er underestimeret sammenlignet med elranatamab. Dette tilføjer betydelig usikkerhed til effektestimaternes eksakte værdier.

Der er derudover generel usikkerhed omkring forskellen i OS mellem de to behandlinger pga. analysedesignet med en uforankret indirekte sammenligning af to ukontrollerede kliniske studier. Dertil begrænses analysen af det anvendte præliminære data-cut med kun 14,7 måneders median opfølgningstid for MagnetisMM-3, som betyder, at medianen endnu er ikke nået i den sammenlignende analyse.

Ekstrapolering af OS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

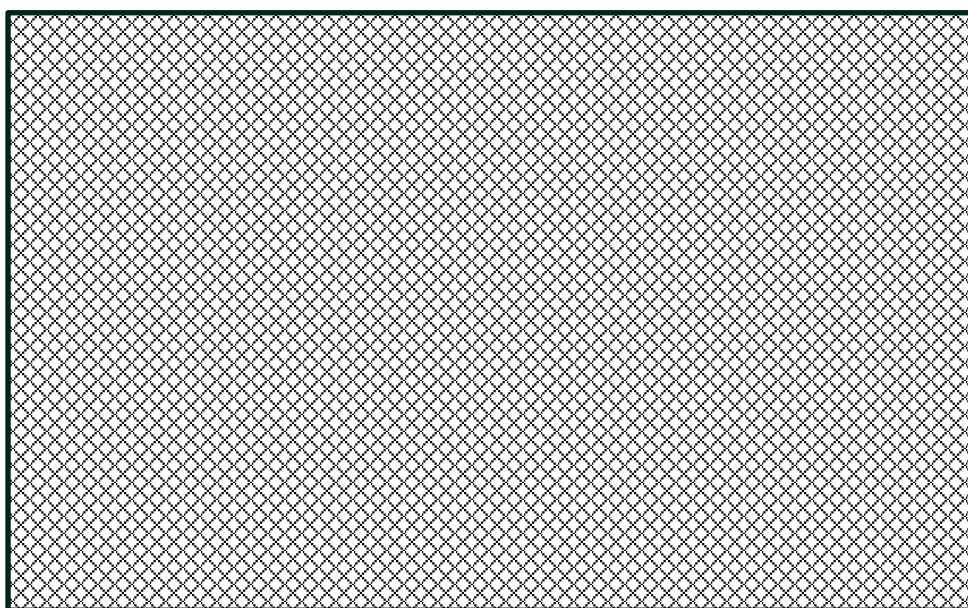
Da der ikke findes langsigtede eksterne data for OS for studiepopulationen, baseres valget af parametrisk fordeling for begge arme på statistisk fit, visuel fit og klinisk plausibilitet af ekstrapolationerne ud over studierne opfølgningstid.



Ansøger har valgt at præsentere to hovedanalyser. I begge analyser anvender ansøger ujusterede data og forudsætter, at effekten (OS, PFS) er ens.

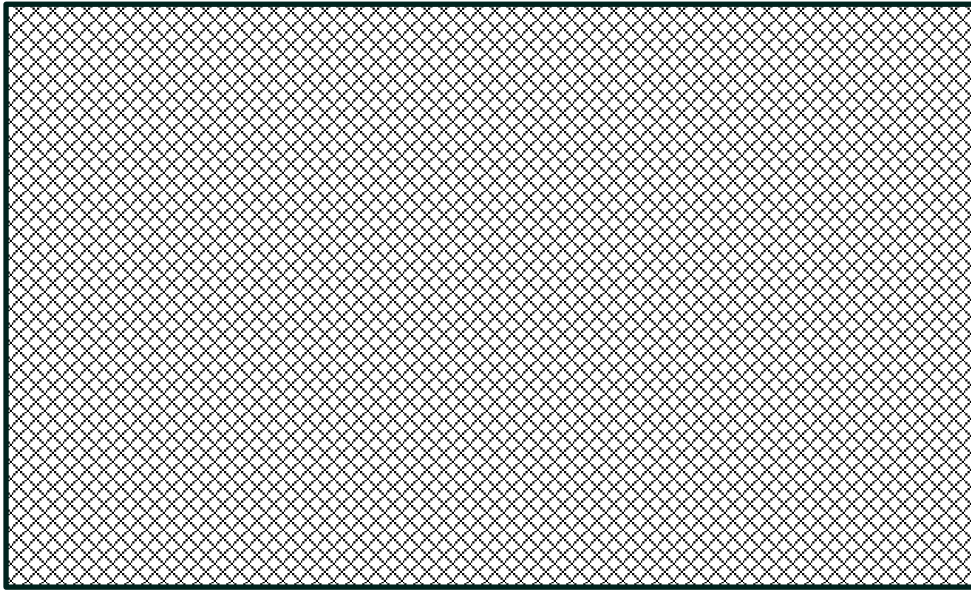
Datagrundlaget for ekstrapolationerne af den samlede overlevelse (OS) og den progressionsfri overlevelse (PFS) i hovedanalyse 1 er ujusterede studiedata fra MagnetisMM-3 (median opfølgningstid på 14,7 måneder; dataskæring 11 september 2023). Studiedata inkluderer 7 patienter med dårlig performancestatus (ECOG PS= 2).

Hovedanalyse 1 repræsenterer et konservativt (pessimistisk) scenarie, mens hovedanalyse 2 repræsenterer et optimistisk scenarie. I begge analyser har ansøger antaget, at OS og PFS er ens mellem de to behandlinger, mens der er forskel på behandlingsvarigheden i de to arme (se Figur 4).



Figur 4. Hovedanalyse 1: Pessimistisk scenarie

I hovedanalyse 2 er overlevelseskurverne (OS, PFS) estimeret på baggrund af ansøgers digitalisering af kurver i teclistamab rapporten (Figur 5 OS, Figur 10 PFS), hvorefter parametrene er indsat i ansøgers model. Kurveforløb i teclistamab vurderingsrapporten er ekstrapoleret på baggrund af studiedata fra MajesTEC-1 (median opfølgningstid 22,8 måneder, dataskæring 4. januar 2023).

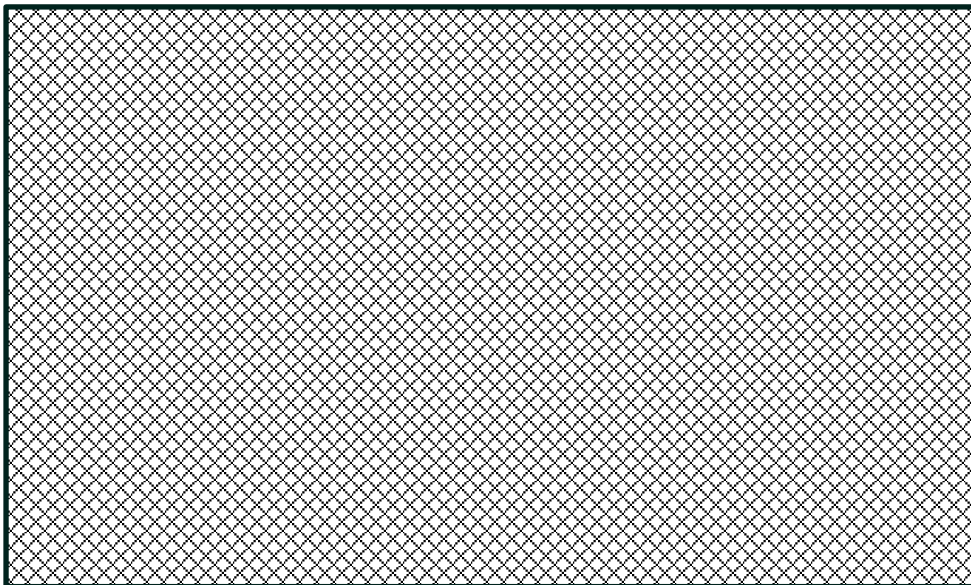


Figur 5. Hovedanalyse 2: Optimistisk scenarie

Ansøger justerer de ekstrapolerede kurver for OS, så patienterne ikke kan have lavere risiko for at dø end baggrundsbefolkningen.

Hovedanalyse 1

Ansøger har testet 7 standard parametriske modeller til ekstrapolering af OS, se Figur 6.



Figur 6. Ekstrapolering af samlet overlevelse for elranatamab og teclistamab

Som det ses af Figur 6 følger overlevelseskurverne hinanden de første to år. Derefter deler de sig i to scenarier, hvis man ser bort fra den øverste kurve (Gompertz). De tre



nederste kurver illustrerer det pessimistiske scenarie (eksponentiel, gamma, Weibull) og de 4 næstøverste kurver illustrerer det optimistiske scenarie (log-log, log normal, generel gamma).

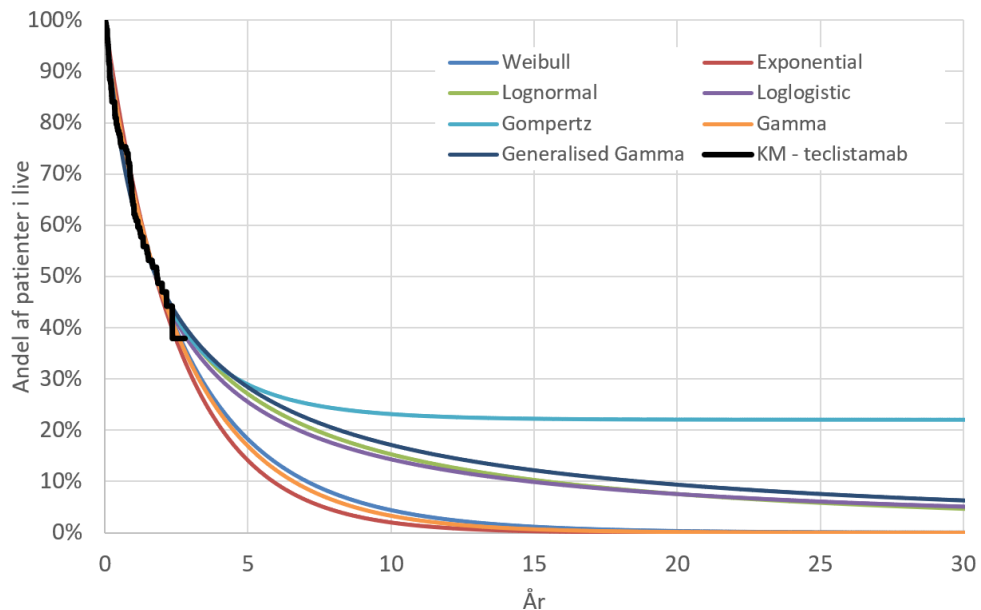
Ansøger justerer de ekstrapolerede kurver for OS, så patienterne ikke kan have lavere risiko for at dø end baggrundsbefolkningen.

I hovedanalyse 1 har ansøger valgt at ekstrapolere OS-data for begge arme med en eksponentiel funktion på baggrund af studiedata fra MagnetisMM-3. Kurveforløb er valgt ud fra klinisk plausibilitet og statistisk fit.



Hovedanalyse 2

I Medicinrådets vurdering af teclistamab blev de samme 7 standard parametriske modeller til ekstrapolering testet (se Figur 7).



Figur 7. Ekstrapolering af samlet overlevelse for teclistamab

De ekstrapolerede kurver for teclistamab samler sig i to kurveforløb udover det observerede data, hvis man ser bort fra Gompertz-fordelingen, som estimerer et urealistisk kurveforløb for teclistamab. OS-raterne ved år 10 er ca. 15 % for de tre øverste kurver og ca. 4 % for de tre nederste kurver.

I hovedanalyse 2 har ansøger ekstrapoleret den forventede udvikling i overlevelsen (OS, PFS) for begge arme på baggrund af ekstrapoleringer af studiedata fra MajesTEC-1-studiet, som det fremgår af Figur 7. Ansøger har valgt et lognormal kurveforløb svarende til et optimistisk scenarie i rapporten for Medicinrådets anbefaling vedr. teclistamab [17].



Medicinerådets vurdering af ekstrapolerede data for OS

Medicinerådet vurderer, at OS-data fra elranatamab (data-cut 14. marts 2023), som ansøger har valgt at anvende i den sundhedsøkonomiske model, er så umodent, at det skaber væsentlig usikkerhed ved ekstrapolering. Ansøger har oplyst, at de ikke har mulighed for at opdatere modellen med et senere data-cut (seneste data-cut er fra 26. marts 2024 [34]).

Medicinerådet vurderer, at en scenarieanalyse baseret på studiedata fra MajesTEC-1-studiet er relevant. MajesTEC-1 har væsentlig længere opfølgingsperiode, hvilket giver bedre grundlag for at estimere de forventede behandlingsomkostninger.

I Medicinerådets vurdering af teclistamab blev der præsenteret to scenarier, som blev vurderet lige klinisk plausible. I det optimistiske scenarie ekstrapoleres OS-kurven med log normalfordelingen. I det pessimistiske scenarie ekstrapoleres OS-kurven med Weibull-fordelingen.

Medicinerådet vurderer, at hovedanalyse 2 svarer til det optimistiske scenarie i teclistamab vurderingen. Eftersom ansøger ikke har givet mulighed for at vælge kurveforløb (Weibull) for det pessimistisk scenarie i teclistamab vurderingen, har Medicinerådet valgt at medtage ansøgers hovedanalyse 1, som Medicinerådets scenarie 1 for at kunne vise spændet i de forventede omkostninger. I dette scenarie er overlevelseskurven ekstrapoleret med en eksponentiel kurvefordeling på baggrund af ujusterede studiedata.

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

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

Behandling	Median OS fra naiv sammenligning	Median OS i ansøgers model	Gennemsnitlig OS i ansøgers model
Elranatamab (pessimistisk scenarie)	NE (95 % CI: 13,9; NE måneder)* ~14,7 mdr FU	18,2 mdr.	2,2 år
Teclistamab (optimistisk scenarie)	21,9 mdr. (95 % CI: 16,0; NE) efter ~23 mdr. FU	20,0 mdr.	5,2 år

*Ved seneste data-cut den 26. marts 2024 blev den mediane OS opgjort til 24,6 måneder (95 % CI: 13,4; NE)[34].

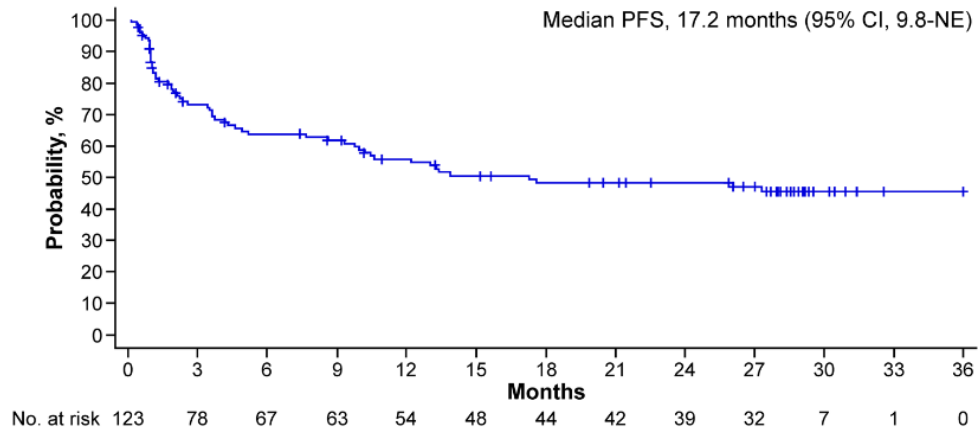
I Medicinerådets analyser af teclistamab var median OS 21,4 mdr. for begge scenarier, og gennemsnit OS var 2,9 år og 5 år i scenarieanalyserne (se tabel 9 i teclistamab vurderingsrapport, februar 2024).

Medicinerådet vurderer, at overlevelsen i det pessimistiske scenarie baseret på MagnetisMM-3 studiedata kan være underestimeret pga. forskelle i baseline karakteristika samt valg af en mere pessimistisk kurvefordeling.



1.3.3 Progressionsfri overlevelse

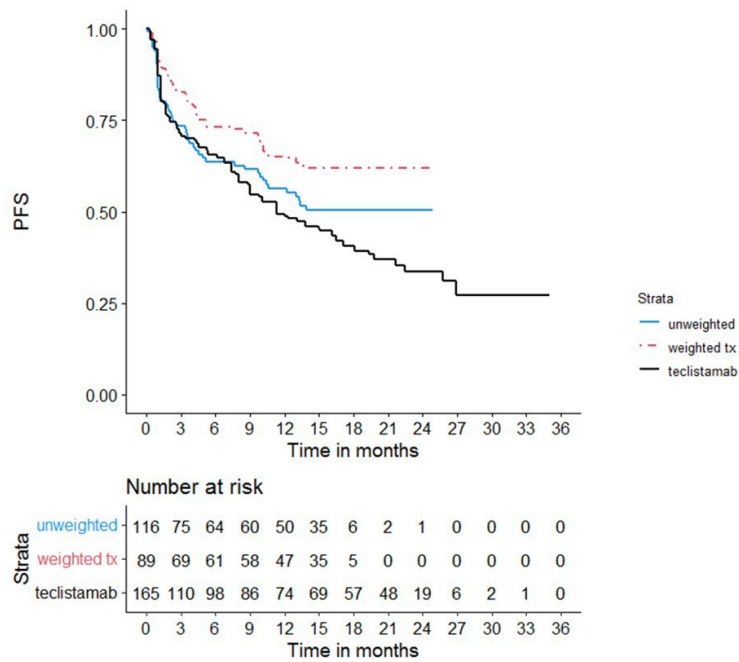
Ved seneste data-cut for MagnetisMM-3 den 26. marts 2024 (median opfølgningstid på 28,4 måneder) blev den mediane PFS opgjort til 17,2 måneder (95 % CI: 9,8; NE) [34]. Kaplan-Meier-kurverne for seneste data-cut fremgår af Figur 8.



Figur 8. MagnetisMM-3 Kaplan-Meier-data for progressionsfri overlevelse baseret på seneste data-cut den 26. marts 2024 (median opfølgningstid på 28,4 måneder) [34].

Ligesom for den samlede overlevelse har ansøger valgt det tidligere data-cut fra 14. marts 2023 (med median opfølgningstid på 14,7 måneder) til sammenligningen mellem elranatamab og teclistamab. Medianen for PFS var her endnu ikke nået for elranatamab (95 % CI: 9,9; NE), idet PFS-raten blev da opgjort til 50,9 (95 % CI: 40,9; 60). For MajesTEC-1 anvendes data-cut 4. januar 2023 (median opfølgningstid på 22,8 måneder). Den mediane PFS er her opgjort til 11,3 måneder (95 % CI: 8,8; 16,4).

I ansøgers justerede-analyse er den relative risiko for PFS opgjort til: 0,59 (95 % CI: 0,39; 0,89), mens den ikke-justerede analyse resulterede i en HR på: 0,86 (95 % CI: 0,61; 1,2), som det fremgår sammen med raterne for den progressionsfri overlevelse af Tabel 9, mens Kaplan-Meier-kurverne er afbilledet i Figur 9.



Figur 9. Kaplan-Meier-data for progressionsfri overlevelse

Tabel 9. Kaplan-Meier-estimer for den progressionsfri overlevelse (PFS) med og uden MAIC justering for elranatamab (data-cut d. 14. marts 2023) vs. teclistamab (data-cut 4. januar 2023)

Studie/Analyse	Median PFS, måneder (95 % CI)	6-måneders PFS Rate, % (95 % CI)	12-måneders PFS Rate, % (95 % CI)	24-måneders PFS rate, % (95 % CI)	Relativ forskel, HR (95 % CI)
Teclistamab	11,3 (8,8; 16,4)	64,4 (56,4; 71,35)	48,6 (40,5; 56,2)	33,7 (25,9; 41,6)	-
Elranatamab (Ikke justeret), ESS=116	NE (13,9; NE)*	63,6 (53,9; 71,8)	56,6 (48,7; 65,3)	-	0,86 (0,61; 1,21)
Elranatamab (efter MAIC-justering), ESS=73		73,2 (64,3; 83,4)	65,1 (55,2; 76,9)	-	0,59 (0,39; 0,89)
Elranatamab (analyse med imputation af manglende data), ESS=87					0,65 (0,44; 0,95)

Siden opdateret efter data-cut den 26. marts 2024 til median PFS på 17,2 måneder (95% CI: 9,8; NE) [34].



Medicinerådets vurdering af PFS

Data for PFS viser, at elranatamab ikke er dårligere end teclistamab. De justerede analyser viser forøget PFS-rater efter 6- og 12-måneder, der er hhv. 7,8 og 16,5 %-point sammenlignet med teclistamab og giver en HR på 0,59 (95 % CI: 0,39; 0,89) (se Tabel 9). Sammenligningen er indirekte og baseret på fase I/II-II ukontrollerede studier, hvilket bidrager med usikkerhed omkring resultaterne. Dertil begrænses analysen af den relativt korte opfølgningstid, som betyder, at medianen for MagnetisMM-3 endnu ikke var nået ved det data-cut, der indgår i sammenligningen.

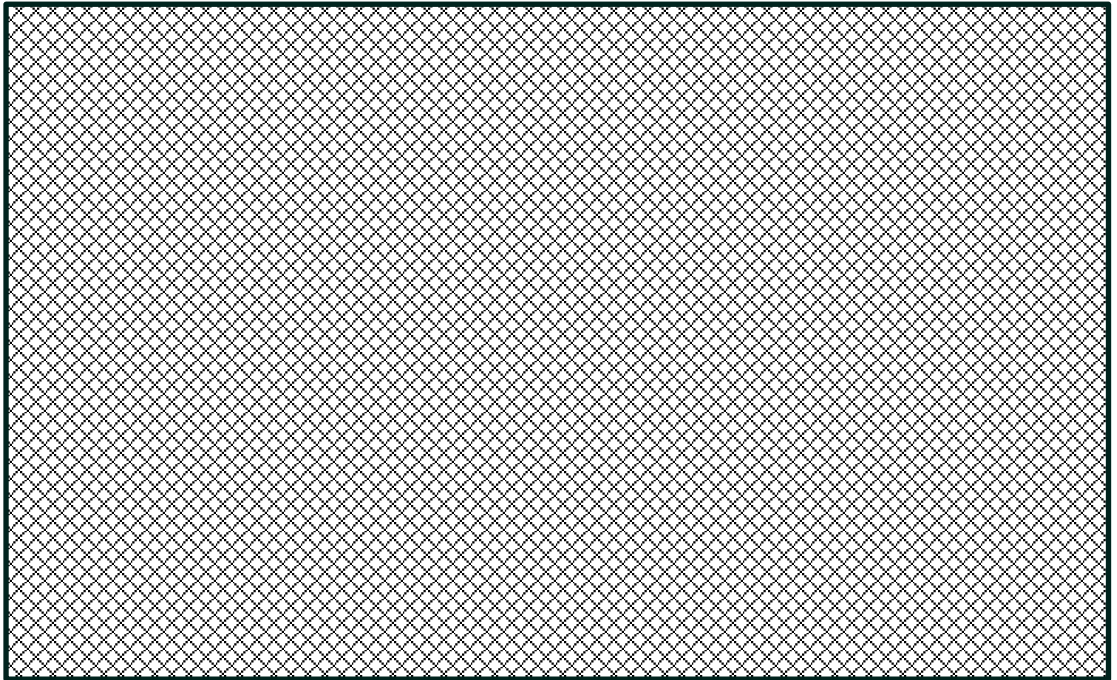
Ekstrapolering af PFS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

Ansøger har valgt at præsentere to hovedanalyser for overlevelseskurverne (OS, PFS). Metoden er den samme som beskrevet i afsnit om ekstrapolering af OS til brug for den sundhedsøkonomiske analyse. I begge analyser forudsætter ansøger, at effekten (OS, PFS) er ens, mens der er forskel på behandlingsvarigheden.

I hovedanalyse 1 (pessimistisk scenarie) har ansøger ekstrapoleret Weibull-kurveforløb for den progressionsfri overlevelse på baggrund af ujusterede studiedata fra MagnetisMM-3. I hovedanalyse 2 (optimistisk scenarie) har ansøger ekstrapoleret kurveforløb på baggrund af kurvefordeling for log-normalfordeling ekstrapoleret på baggrund af MajesTEC-1-studiedata (22,8 måneders opfølgning) i teclistamab vurderingsrapporten.

Hovedanalyse 1

Ansøger har testet 7 standard parametriske modeller til ekstrapolering af PFS på baggrund af MagnetisMM-3 studiet, se Figur 10. Som det ses af Figur 10 følger PFS-kurverne hinanden de første år. Derefter deler de sig i to scenarier, hvis man ser bort fra de to øverste kurver (Gompertz og generaliseret gamma). De tre nederste kurver illustrerer det pessimistiske scenarie (eksponentiel, gamma, Weibull), og de 2 næstøverste kurver illustrerer det optimistiske scenarie (log-logistisk, log-normal)



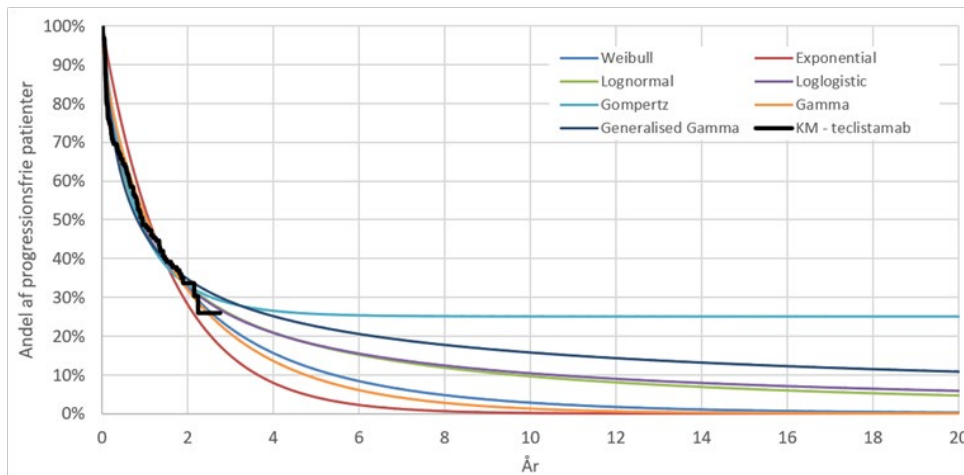
Figur 10. Ekstrapolering af progressionsfri overlevelse for elranatamab

Ansøger har valgt at ekstrapolere PFS-data for elranatamab med en Weibull-funktion i hovedanalyse 1 (se Figur 10) på baggrund af bedste visuel fit (gamma og eksponentiel har også bedste visuelle fit).

Eftersom ansøger har valgt den mest pessimistiske af OS-kurverne (eksponentiel), krydser PFS-kurven OS-kurven efter 25 måneder. For at undgå dette har ansøger justeret PFS-kurven, så den ikke kan ligge højere end OS-kurven. Som følge af denne korrektion er der ingen ny-progredierede patienter efter ca. 2 år.

Hovedanalyse 2

Medicinerådets vurdering af teclistamab var baseret på en sundhedsøkonomisk model, hvori der var testet 7 standard parametriske funktioner til ekstrapolering (se Figur 11) [17]. De ekstrapolerende kurver for teclistamab samler sig i to kurveforløb udover det observerede data, hvis man ser bort fra Gompertz-fordelingen, som estimerer et urealistisk kurveforløb for teclistamab.



Figur 11. Ekstrapolering af progressionsfri overlevelse for teclistamab

I hovedanalyse 2 har ansøger anvendt PFS-kurverne fra Medicinrådets vurdering af teclistamab (Figur 11) til ekstrapolering af den forventede udvikling i PFS-kurven på begge arme. Denne kurve er ekstrapoleret på baggrund af studiedata fra MajesTEC-1 (median opfølgningstid på 22,8 måneder). Ansøger har valgt log-normalfordelingen, som blev anvendt i teclistamab vurderingen (optimistisk scenarie). Denne fordeling har bedst statistisk fit (AIC).

Medicinrådets vurdering af ekstrapolerede data for PFS

Medicinrådet vurderer, at en scenarieanalyse baseret på studiedata fra MajesTEC-1-studiet er mere plausibelt end ekstrapoleringer på baggrund af umodne studiedata fra MagnetisMM-3. MajesTEC-1 har væsentlig længere opfølgningsperiode, dermed bedre grundlag for at estimere omkostningerne til behandling med elranatamab og teclistamab.

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 naiv sammenligning	Median PFS i ansøgers model	Gennemsnitlig PFS i ansøgers model
Elranatamab	NE (95 % CI: 9,9; NE)* ~14,7 mdr FU	15,4 mdr.	2,1 år
Teclistamab	11,3 mdr. (95 % CI: 8,8; 16,4) efter ~23 mdr. FU	10,4 mdr.	3,5 år

* Kaplan-Meier-estimatet for PFS efter median 14,7 måneders opfølgningsperiode var 50,9 % (95 % CI: 40,9; 60,0). Ved seneste data-cut (26. marts 2024) var PFS 17,2 måneder (95 % CI: 9,8; NE)

Den gennemsnitlige og mediane progressionsfri overlevelse, baseret på de ekstrapolerede kurver anvendt i Medicinrådets scenarieanalyser, er præsenteret i Tabel 20.



I Medicinrådets analyser af teclistamab var median PFS 10,6 mdr. for begge scenarier, og gennemsnit PFS var 1,9 år og 3,7 år i scenarieanalyserne (se vurderingsrapporten for Medicinrådets anbefaling vedr. teclistamab til knoglemarvskræft [17], tabel 12).

I rapporten for Medicinrådets anbefaling vedr. teclistamab [17] var PFS i det pessimistiske scenarie ekstrapoleret med gamma kurveforløb, som er lidt mere pessimistisk end Weibull-kurveforløb, som ansøger har valgt i hovedanalyse 1.

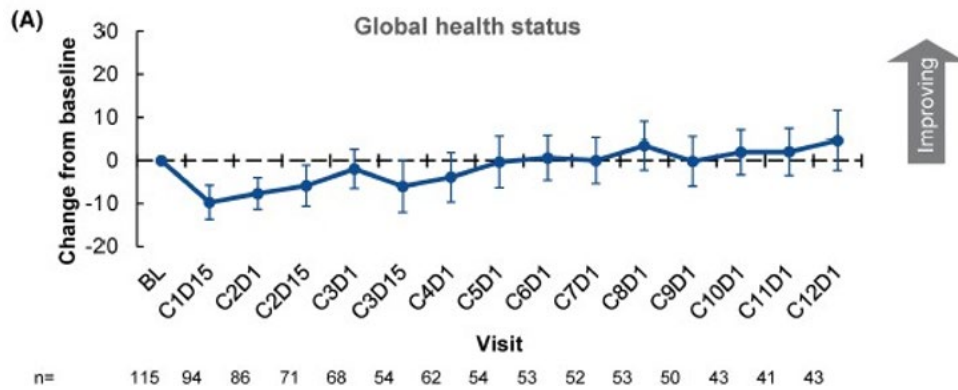
Medicinrådet bemærker, at den progressionsfri overlevelse kan være undervurderet og dermed også behandlingsomkostningerne, pga. forskelle i baseline karakteristika.

1.3.4 Helbredsrelateret livskvalitet

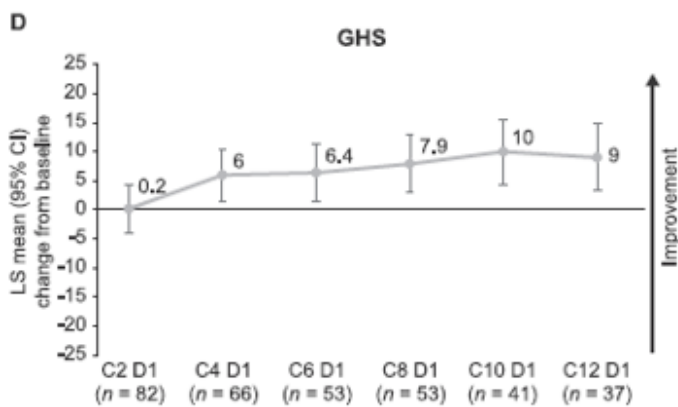
HRQoL blev for både MagnetisMM-3 og MajesTEC-1 medtaget som et eksplorativt effektmål evalueret ved spørgeskemaer (Patient reported outcomes, PRO), ved baseline og under behandling. For MagnetisMM-3 blev det generiske EQ-5D-5L evalueret, sammen med det kræftspecifikke *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire core 30 item* (EORTC QLQ-C30) og det knoglemarvspecifikke *EORTC Myeloma Module* (QLQ-MY20). Data-cut for HRQoL opgørelserne er den 14. marts 2023 (median opfølgning på 14,7 måneder). Compliance var for alle besøg for patienter i behandling op til behandlingscyklus 12 på > 70 %. For MajesTEC-1 er der evalueret EORTC QLQ-C30 og EQ-5D-5L baseret på data-cut 16. marts 2022 (med mediant 14,1 måneders opfølgning). Compliance var ved baseline 83 % for EORTC-QLQ-C30 og 77 % for EQ-5D-5L og blev bibeholdt på det niveau for alle patienter i behandling op til behandlingscyklus 8 [17]. Ansøger gør opmærksom på, at en sammenligning af de to studier begrænses af forskelle i studiedesign herunder indsamlingen af PRO og forskellene i studiepopulationerne. Ansøgers sammenligning tager udgangspunkt i EQ-5D visual analog score (VAS), som evalueres som del af EQ-5D-5L og EORTC-QLQ-C30.

EORTC-QLQ-C30

EORTC-QLQ-C30 blev evalueret for både MagnetisMM-3 [21] og MajesTEC-1 [23] ved baseline og i løbet af behandlingsforløbet under behandlingscyklus 2, 4, 6, 8, 10 og 12 (på dag 1 i hver cyklus). Baseline-scoren lød på hhv. 60,2 i MagnetisMM-3 og 58,3 i MajesTEC-1. Ændringen over tid ses af Figur 12 for MagnetisMM-3 og Figur 13 for MajesTEC-1, og som er opsummeret samlet i Tabel 11.



Figur 12. EORTC-QLQ-C30 i MagnestMM-3: Ændringen fra baseline og frem til behandlingscyklus 12 for patienter i behandling med elranatamab [21].



Figur 13. EORTC-QLQ-C30 i MajesTEC-1: Ændringen fra baseline og frem til behandlingscyklus 12 for patienter i behandling med teclistamab [24].

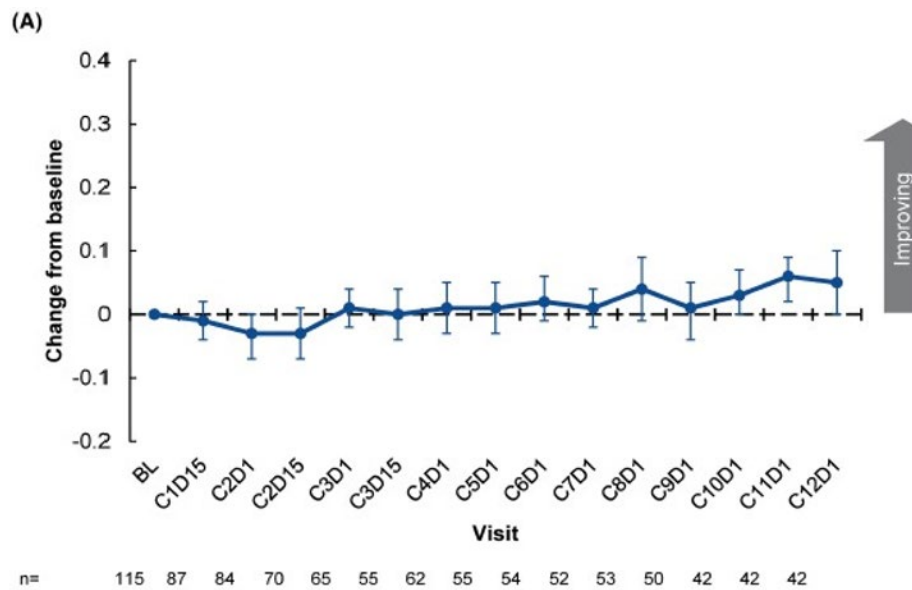
Tabel 11. EORTC-QLQ-C30 for MajesTEC-1 og MagnetisMM-3 ved baseline samt ændringen i cyklus 2, 4, 6, 8, 10 og 12

	MajesTEC-1		MagnestisMM-3 (kohorte A+ B)		
	n	Gennemsnit (SD)	n	Gennemsnit (SD)	
Baseline					
Cyklus	n	LSM-ændring	n	LSM-ændring	95 % CI
2					
4					
6					
8					
10					
12					

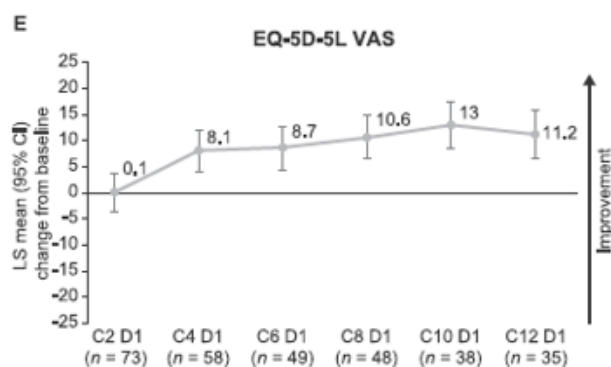


1.3.5 EQ-5D VAS

EQ-5D VAS blev evalueret for både MagnetisMM-3 og MajesTEC-1 ved baseline og i løbet af behandlingsforløbet under behandlingscyklus 2, 4, 6, 8, 10 og 12 (på dag 1 i hver cyklus). Baseline scoren lød på hhv. 64,95 (SD 18,97) i MagnetisMM-3 og 61,8 (SD 23) i Majes-tec-1. Ændringen over tid for MagnetisMM-3 er i Figur 15 afbilledet som ændringen i EQ-5D-5L index-scoren, men følger ifølge ansøger ændringen i EQ-5DVAS. For MajesTEC-1 er ændringen i EQ-5D-VAS afbilledet i Figur 15. Selve værdierne for EQ-5D VAS er opsummeret i Tabel 12 for både MagnetisMM-3 og MajesTEC-1.



Figur 14. EQ-5D-5L index score i MagnetisMM-3: Ændringen fra baseline og frem til behandlingscyklus 12 for patienter i behandling med elranatamab [21].



Figur 15. EQ-5D-VAS i MajesTEC-1: Ændringen fra baseline og frem til behandlingscyklus 12 for patienter i behandling med teclistamab [24].



Tabel 12. EQ-5D VAS for MajesTEC-1 og MagnetisMM-3 ved baseline samt ændringen i cyklus 2, 4, 6, 8, 10 og 12

	MajesTEC-1		MagnetisMM-3 (kohorte A+ B)		
	n	Gennemsnit (SD)	n	Gennemsnit (SD)	
Baseline	■	■	■	■	
Cyklus	■	■	■	■	■
2	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■
6	■	■	■	■	■
8	■	■	■	■	■
10	■	■	■	■	■
12	■	■	■	■	■

Medicinerådets vurdering af HRQoL

Data for EQ-5D VAS og EORTC QLQ-C30 viser, at baseline niveauet er nogenlunde ens for MagnetisMM-3 og MajesTEC-1 og livskvaliteten ikke forværres ved de to behandlingsforløb. Der er indikation for en bedring i den helbredsrelaterede livskvalitet ved behandling med teclistamab i MajesTEC-1, idet både EQ-5D VAS-scoren og EORTC-QLQ-C30 blev forbedret over tid med op til 10-13 point sammenlignet med baseline. I MagnetisMM-3 indikerer det data, at behandling med elranatamab giver en gennemsnitlig forbedring fra baseline på ca. 4 point både evalueret ved EQ-5D VAS-scoren og EORTC-QLQ-C30. Den naive sammenstilling for helbredsrelateret livskvalitet er dog baseret på et spinkelt datagrundlag og med få patienter og derfor forbundet med stor usikkerhed.

1.4 Sammenligning af sikkerhed

Sikkerhedsdata vedrørende elranatamab og teclistamab er sammenlignet naivt uden justeringer. I nedenstående oversigt i Tabel 13 ses sikkerhedsdata fra MagnetisMM-3 overfor MajesTEC-1 med opgørelser over andelen, der oplevede uønskede hændelser. MagnetisMM-3 er der taget udgangspunkt i data-cut den 14. marts 2023 med 14,7 måneders opfølgningstid. Siden de i vurderingen inkluderede opgørelser, er MagnetisMM-3 blevet opdateret med opfølgende data-cut den 26. marts 2024 (median opfølgningstid på 28,4 måneder), hvilket ifølge Tomasson et al. dog ikke har betydet nye sikkerhedssignaler [34].

Opgørelserne fra både MagnetisMM-3 og MajesTEC-1 er baseret på data fra de respektive EPAR [15,16], Lesokhin et al [18], Moore [32], og Nooka et al. [14]. Samtlige patienter i begge studier havde mindst en uønsket hændelse, og størstedelen af patienterne havde mindst en alvorlig hændelse. Sygdomsprogression var den hyppigste årsag til såvel behandlingsophør og til død for både MagnetisMM-3 og MajesTEC-1.



For MagnetisMM-3 førte uønskede hændelser til dosisreduktion eller forsinkelse/pausering (*dose interruptions*) i hhv. 28,5 % og 77,2 % tilfælde. Den typiske årsag til dosisreduktion var uønskede hæmatologiske hændelser (17,1 %), hvoraf de fleste var forårsaget af neutropeni (15,4 %). Blandt de uønskede hændelser, der forårsagede forsinkelse/pausering, var infektioner mest hyppige (50,4 %) herunder oftest relateret til covid-19 (25,2%) efterfulgt af hæmatologiske hændelser (40,7 %) især forårsaget af neutropeni (35,0 %). Blandt de patienter, der havde dosis forsinkelse/pausering forårsaget af infektioner eller hæmatologiske hændelser, fortsatte ca. 93 % behandlingen efterfølgende og blev i studiet [18]. I MajesTEC-1 førte uønskede hændelser til hhv. 14,5 % med dosisreduktion og 70,9 % med dosispausering. Også for MajesTEC-1 var infektioner den mest hyppige årsag til ændringer i dosering (50,9 % tilfælde) sammen med uønskede hændelser af hæmatologisk karakter (38,2 %) herunder neutropeni (34,5 %) [16].

Uønskede hændelser gradueres mellem grad 1-5, hvoraf grad 1 er den mildeste grad, mens grad 5 er fatalt. Derudover fremgår andelen med grad 3/4 og en specifikation af typen af hændelser for grad 3/4, som blev oplevet af ≥ 5 % af patienterne af Tabel 14. Andelen af patienter med alvorlige uønskede hændelser fremgår af bilag 8.

Tabel 13. Oversigt over andelen af patienter med uønskede hændelser, dosisreduktion, behandlingsophør og død i løbet af studiet

	Elranatamab (N=123) MagnetisMM-3	Teclistamab (N=165) MajesTEC-1
Patienter med ≥ 1 uønskede hændelser, n (%)	123 (100,0)	165 (100,0)
Patienter med ≥ 1 alvorlig uønsket hændelse, n (%)	92 (74,8)	113 (68,5)
Patienter med ≥ 1 CTCAE grad ≥ 3 hændelser, n (%)	112 (91,1)	156 (94,5)
Patienter, der fik dosisreduktion, n (%)	96 (78,0)	123 (74,5)
Patienter, der ophørte behandling uanset årsag, n (%)	82 (66,7)	95 (57,6)
Patienter ophørte behandling som følge af uønskede hændelser, n (%)	24 (19,5)	63 (38,2)
Patienter, der dør i løbet af studiet, n (%)	55 (44,7)	68 (41,2)
Patienter, der døde som følge af sygdomsprogression, n (%)	37 (30,1%)	41 (24,8)



	Elranatamab (N=123)	Teclistamab (N=165)
	MagnetisMM-3	MajesTEC-1
Død som følge af behandlingen, n (%)	4 (3,25)	5 (3,0)

De hyppigst rapporterede grad 3 eller 4 behandlingsrelaterede uønskede hændelser ved behandling med enten elranatamab eller teclistamab var af hæmatologisk karakter. I Både MagnetisMM-3 og MajesTEC-1 var neutropeni den mest hyppige uønskede hændelsestype (rapporteret for hhv. 48,8 vs. 65,5 %) efterfulgt af anæmi (rapporteret for hhv. 37,4 vs. 37,6 %) og trombocytopeni (rapporteret for hhv. 23,6 % vs. 22,4 %).

Cytokine release syndrome (CRS) blev rapporteret for 57,7 % og 71,5 % i hhv. MagnetisMM-3 og MajesTEC-1. Heraf var hovedparten af grad 1 (42,0 % i MagnetisMM-3 vs. 50,3 % i MajesTEC-1) eller grad 2 (14,3 % i MagnetisMM-3 vs. 21,2 % i MajesTEC-1). I MagnetisMM-3 var der ingen registeret med CRS-grad 3 eller højere, mens der i MajesTEC-1 var et enkelt tilfælde (0,6 %) grad 3. CRS blev behandlet med tocilizumab (anti IL-6) i 22,7 % og 36,4 % tilfælde i hhv. MagnetisMM-3 og MajesTEC-1. Andelen, der blev behandlet med steroider, lød på hhv. 8,4 % i MagnetisMM-3 og 7,9 % i MajesTEC-1.

Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS) blev i MagnetisMM-3 og MajesTEC-1 registeret i en andel på hhv. 3,4 % og 3 % patienter, alle var af grad 1-2 og ingen ophørte behandling grundet ICANS [16,18].

Anden neurologisk toksicitet herunder motorisk dysfunktion eller sensorisk neuropati blev i MagnetisMM-3 rapporteret for hhv. 17,1 % og 13,8 % af patienterne. Den mest almindelige motoriske dysfunktion var muskelspasmer, mens perifer sensorisk neuropati var den mest hyppige hændelsestype af sensorisk neuropati [18]. Samtlige hændelser var af grad 1-2 (dog med et enkelt tilfælde af motorisk dysfunktion grad 3). I MajesTEC-1 var andelen med motorisk dysfunktion på 5 % og andelen med sensorisk neuropati ligeledes på 5 %, mens hovedpine her var den mest almindelige neurologiske hændelsestype registeret for 12,5 %, heraf alle af grad 1-2 [16].

Behandlingskrævende infektioner blev registeret hos 69,9 % (heraf 39,8 % grad 3-4) patienter i MagnetisMM-3, mens det var tilfældet for 65,0 % (heraf 36,4 % grad 3-4) patienter i MajesTEC-1. Covid-19 var den hyppigste infektion i både MagnetisMM-3 og MajesTEC-1. Patienterne i MajesTEC-1 blev rekrutteret, da covid-19-pandemien var på sit højeste mellem marts 2020 - august 2021, og før der var vacciner til rådighed, mens MagnetisMM-3 rekrutterede patienter senere mellem februar 2021 - januar 2022, hvor behandling og forebyggelse var forbedret. I alt fik 43,1 % patienter i MagnetisMM-3 immunglobuliner i løbet af studiet, mens andelen i MajesTEC-1 var på 39,1 %.



Fatale uønskede hændelser blev rapporteret for 11,4 % patienter i MagnetisMM-3 og 20,6 % af patienterne i MajesTEC-1, som for begge studier hovedsageligt blev tilskrevet infektioner (hvoraf ca. halvdelen i MajesTEC-1 tilskrives covid-19). Ca. 3 % patienter i både MagnetisMM-3 og MajesTEC-1 blev af investigator vurderet at være direkte relateret til behandlingen (forsaget af bl.a. adenoviral hepatitis, adenoviral pneumoni, ikke viral pneumoni).

Tabel 14. Uønskede hændelsestyper grad 3-4 (plus CRS og neurotoxicitet grad 1-2), som er registreret for \geq 5 % patienter i MagnetisMM-3 og MajesTEC-1

Uønsket hændelse (grad 3-4)	Elranatamab (N=123), MagnetisMM-3	Teclistamab (N=165), MajesTEC-1
Anæmi	37,4 %	37,6 %
CRS (grade 1-2)	57,7 %	71,5 %
Hypertension	6,5 %	6,1 %
Hypofosfatæmi	0,8 %	6,7 %
Leukopeni	13,0 %	9,1 %
Lymfopeni	25,2 %	34,5 %
Neutropeni	48,8 %	65,5 %
Pneumoni (herunder inklusiv COVID-19 pneumoni for elranatamab)	19,5 %	13,3 %
Thrombocytopeni	23,6 %	22,4 %
Hypokaliæmi	10,6 %	4,8 %

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

I både MagnetisMM-3 og MajesTEC-1 fik samtlige patienter uønskede hændelser, og hos størstedelen af patienterne var der mindst én uønsket hændelse af grad 3-4. Som nævnt i afsnit 2.2 er der forskel på studiepopulationerne i MagnetisMM-3 og MajesTEC-1, hvorfor den foreliggende naive sammenligning skal tolkes med varsomhed. Det fremgår, at en høj andel af patienterne i begge studier fik CRS grad 1-2, hæmatologiske hændelser og/eller behandlingskrævende infektioner herunder covid-19. Baseret på foreliggende data er der stort overlap mellem bivirkningsprofilerne for elranatamab og teclistamab. Den mest markante forskel mellem de to studier lader til at være forskellen på fatale uønskede hændelser relateret til covid-19, hvor der er 0 % registreret for MagnetisMM-3 og 10,9 % i MajesTEC-1. Opgørelserne for covid-19 er dog svært sammenlignelige, idet patienterne er rekrutteret forskudt, hvilket har haft betydning for covid-19's udbredelse og tilgængeligheden af vacciner og behandling.



Baseret på nuværende data er det ikke muligt at konkludere, hvilken af de to sikkerhedsprofiler der i udgangspunktet er at foretrække. Det forventes, at der vil komme mere klare konklusioner, efterhånden som der bliver mere data tilgængeligt i kombination med øget erfaring med håndtering af bivirkningerne.

1.5 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Der er generelt stor usikkerhed forbundet med en sammenligning af klinisk effekt og sikkerhed for to ukontrollerede kliniske fase 1b/2-studier som MagnetisMM-3 og MajesTEC-1. Begge studier er på et relativt præmaturot stadie med relativt få patienter (n=123 for MagnetisMM-3 og n=165 for MajesTEC-1). Dertil kommer, at både intervention og komparator består af et bispecifikt antistof, som udgør en ny behandlingsmodalitet indenfor myelomatose. Derfor er den kliniske erfaring med sikkerhed og effekt på længere sigt stærkt begrænset. Dette skal dog ses i forhold til patienternes generelle prognose ved 4. linjebehandling.

Der er lidt forskel på de to studiepopulationer, hvilket der er forsøgt justeret for i sammenligningen af PFS og OS. Manglen på randomisering, og det at studierne forløber forskudt, betyder dog, at der fortsat er stor risiko for bias i sammenligningen herunder covid-19's indflydelser på sikkerhedsdata.

2. Sundhedsøkonomisk analyse

Ansøger har indsendt en omkostningsanalyse, der estimerer de inkrementelle omkostninger ved behandling med elranatamab sammenlignet med teclistamab til patienter med RRMM, som har fået mindst tre tidligere terapier, herunder et immunmodulerende middel, en proteasomhæmmer og et antiCD38-antistof, og som har udvist sygdomsprogression under den sidste terapi.

Valg af analysetype er baseret på en antagelse om, at behandlingerne kan ligestilles med hensyn til effekt og sikkerhed.

Ansøger har indsendt to hovedanalyser, hvor OS og PFS for den 1. hovedanalyse er estimeret på baggrund af de foreløbige resultater fra MagnetisMM-3 studiet med en median opfølgningstid på 14,7 måneder. I den 2. hovedanalyse er OS og PFS estimeret på baggrund af resultaterne fra MajesTEC-1 studiet, som har en median opfølgningstid på 22,8 måneder.

Ansøgers rationale for at præsentere to hovedanalyser er, at man ønsker at vise implikationer af at vælge studiedata fra henholdsvis MagnetisMM-3 og MajesTEC-1 for resultaterne.



Analysen er baseret på ujusterede ITT-data fra MajesTEC-1 og MagnetismMM-3. Der er således ikke korrigeret for forskellene mellem de to studiepopulationer. De 7 patienter i MagnetismMM-3 studiet, som havde performancestatus ECOG PS ≤ 2 , indgår ligeledes, selvom det var et eksklusionskriterie for patienter i MajesTEC-1. Der anvendes ekstrapoleret PFS- og OS-data, som beskrevet i afsnit 2.3.2 og 2.3.3. Det samme gælder for sikkerhedsdata, som også er baseret på ujusterede data.

Medicinrådet har anmodet om at få opdateret analysen med seneste data cut-off og inkludere de justerede data fra MAIC-analysen, men det har ansøger ikke kunnet imødekomme. Analysen er forsimplet i forhold til effekt og usikkerheder, som vi bedre ville kunne tage højde for i en omkostnings-effektivitetsanalyse.

2.1 Analyseperspektiv

Den sundhedsøkonomiske analyse er udarbejdet med et begrænset samfundsperspektiv, hvor omkostningerne diskonteres med 3,5 % pr. år. I modellen anvendes en livslang tidshorizont på 32 år, da patienterne i gennemsnit er ca. 68 år, når de indtræder i modellen. Modellens cyklusvarighed er 7 dage, og ansøger anvender *half-cycle correction*.

Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv

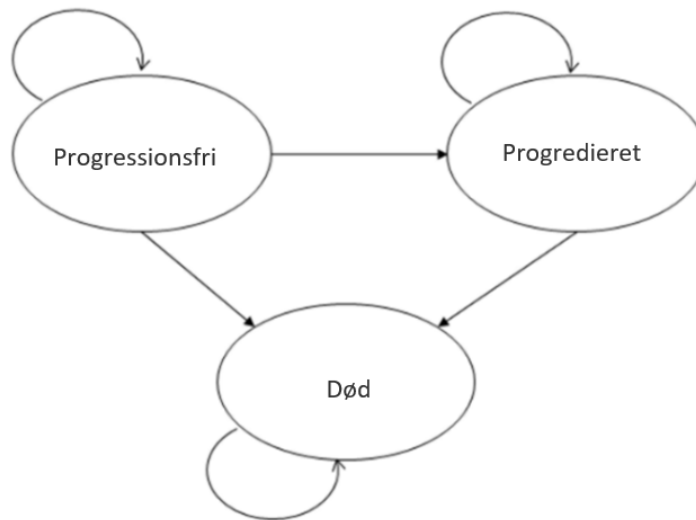
Medicinrådet anvender ansøgers tilgang til det overordnede analyseperspektiv.

2.2 Model

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

Ansøgers model består af tre stadier: progressionsfri, progredieret og død. Se Figur 16 for de forskellige sygdomsstadier, og hvordan patienten kan bevæge sig mellem dem. Alle patienter starter i sygdomsstadiet progressionsfri, hvor patienterne modtager behandling med elranatamab eller teclistamab.

Patienternes bevægelse gennem modellen bestemmes ud fra ekstrapolerede forløbsdata. Patienternes tid i det progressionsfrie stadie defineres ud fra ekstrapoleret PFS-data fra MagnetisMM-3 i hovedanalyse 1 og fra MajesTEC-1 i hovedanalyse 2. Fra det progressionsfrie stadie kan patienten bevæge sig videre til stadiene progredieret eller død. Den samlede tid, patienterne befinder sig i det progredierede stadie, estimeres ud fra forskellen mellem PFS- og OS-data fra MagnetisMM-3 i hovedanalyse 1 og fra MajesTEC-1 i hovedanalyse 2, som den andel af patienter, der hverken er progressionsfrie 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 MagnetisMM-3 og MajesTEC-1.



Figur 16. Modelstruktur i ansøgers model

Eftersom ansøger antager, at de to behandlinger kan ligestilles, sættes PFS og OS til at være ens i begge hovedanalyser, som ekstrapolerer overlevelseskurver på baggrund af studiedata fra henholdsvis MagnetisMM-3 og MajesTEC-1. Den forventede gennemsnitlige levetid bliver beregnet på baggrund af arealet under den ekstrapolerede OS-kurve.

Ekstrapolering af TTD til brug for den sundhedsøkonomiske analyse

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

Behandlingsvarigheden (TTD) er modelleret på baggrund af tid det progressionsfrie stadie, og patienterne i denne fase er opdelt på patienter i behandling og patienter, som er stoppet behandling af forskellige årsager, herunder bivirkninger, lægens beslutning eller patientens valg. De akkumulerede omkostninger for hvert sygdomsstadie beregnes på baggrund af omkostninger, der kan henføres til hver cyklus hen over tidshorizonten.

I begge hovedanalyser har ansøger anvendt samme tilgang til ekstrapolering af behandlingsvarighederne (TTD).

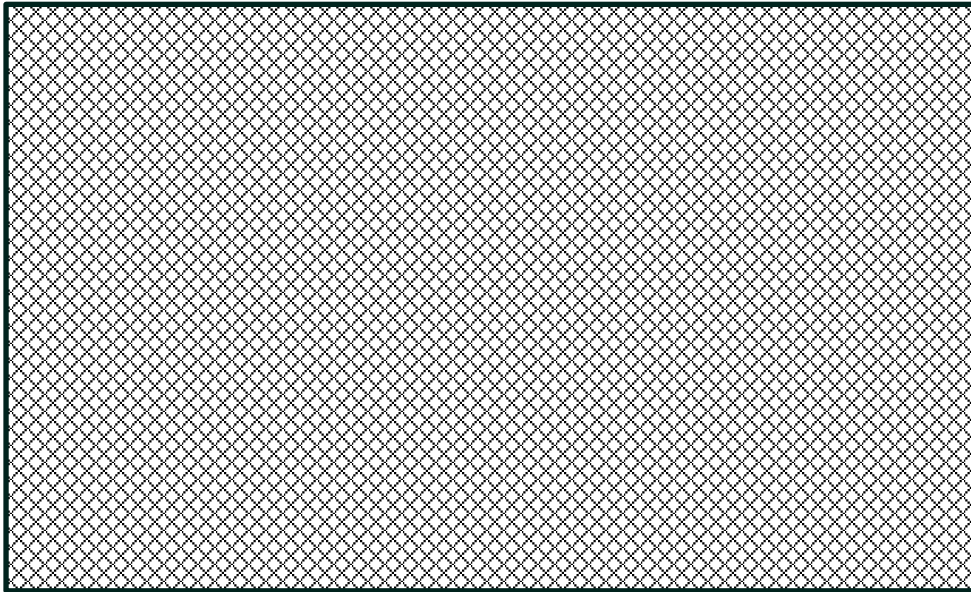
TTD for elranatamab er ekstrapoleret med en Weibull-fordeling (pessimistisk scenarie) på baggrund af ujusterede studiedata fra MagnetisMM-3 (median opfølgningstid på 14,7 måneder).

TTD for teclistamab-armen er ekstrapoleret med log-normalfordelingen (optimistisk scenarie), hvor parametrene er estimeret ved hjælp af den digitaliserede TTD-kurve fra teclistamab vurderingsrapporten (figur 16). Denne TTD-kurve er ekstrapoleret på baggrund af studiedata fra MajesTEC-1 (median opfølgningstid på 22,8 måneder). Efterfølgende er parametrene indsat i ansøgers model, som ekstrapolerer behandlingsvarighederne på baggrund af studiedata fra MagnetisMM-3 studiedata.



Ekstrapolering af behandlingsvarigheden for elranatamab

Ansøger har testet 7 standard parametriske modeller til ekstrapolering af TTD, se Figur 17. Som det ses af Figur 17 følger TTD-kurverne hinanden de første år. Derefter deler de sig i to scenarier, hvis man ser bort fra den øverste kurve (Gompertz). De tre nederste kurver illustrerer et konservativt (pessimistisk) scenarie (eksponentiel, gamma, Weibull) og de 2 næstøverste kurver illustrerer et optimistiske scenarie (log-log, log normal, generaliseret gamma).



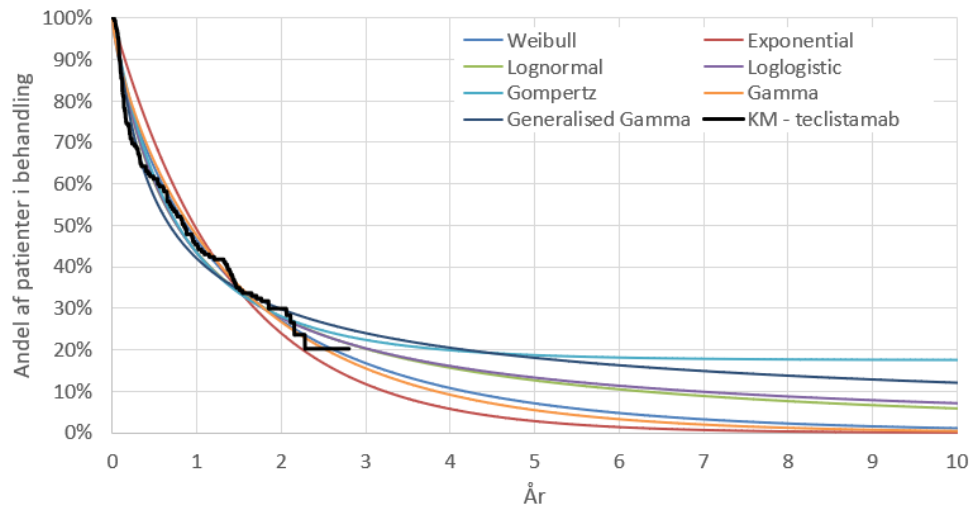
Figur 17. Ekstrapolering af behandlingsvarighed for elranatamab

Ansøger har valgt at ekstrapolere TTD-data for elranatamab med en Weibull-funktion på baggrund af bedste visuelle fit (gamma og eksponentiel har også bedste visuelle fit, se Figur 17). Log-normal havde bedste statistiske fit (AIC, BIC).

Eftersom kurven for behandlingsvarighed krydser kurven for progressionsfri overlevelse, har ansøger valgt at begrænse den til, at den ikke kan overstige kurven svarende til andel progressionsfri. Samme tilgang er anvendt for at tilpasse kurven for progressionsfri overlevelse til kurven for samlet overlevelse (se afsnit om ekstrapolering af progressionsfri overlevelse).

Ekstrapolering af behandlingsvarigheden for teclistamab

I Medicinrådets vurdering af teclistamab var der testet 7 standard parametriske modeller til ekstrapolering.



Figur 18. Ekstrapolering af behandlingsvarighed for teclistamab [17]

Som det ses af Figur 18 følger TTD-kurverne hinanden de første år. Derefter deler de sig i to scenarier, hvis man ser bort fra den øverste kurver (Gompertz, generaliseret gamma). De tre nederste kurver illustrerer det pessimistiske scenarie (eksponentiel, gamma, Weibull), og de 2 næstøverste kurver illustrerer det optimistiske scenarie (log-log, log normal).

Ansøger har anvendt TTD-kurven for teclistamab fra vurderingsrapporten for Medicinrådets anbefaling vedrørende teclistamab til knoglemarvskræft [17], Figur 18. Ansøger har valgt log-normal kurveforløb. Denne fordeling har bedst statistisk fit (AIC).

Ansøger har ekstrapoleret behandlingsvarigheden på baggrund af ovennævnte studiedata samt den valgte fordelingskurve for behandlingsvarigheden.

Medicinrådets vurdering af model

Medicinrådet vurderer, at sammenligning af ujusterede studiedata og den korte opfølgningstid for MagnetisMM-3 i den sundheds-økonomiske analyse tilfører usikkerhed til resultaterne.

Patientpopulationen i MagnetisMM-3 forventes jf. afsnit 2.2 at have en dårligere prognose end populationen i MajesTEC-1, hvilket får betydning for behandlingsvarigheden, idet patienter behandles frem til progression eller død.

Medicinrådet vurderer, at de observerede forskelle i RDI og TTD kan skyldes, at relativt flere patienter ophører med elranatamab behandling end patienter i teclistamab behandling. De primære årsager til afbrudt elranatamab behandling er progressiv sygdom/manglende effekt (41,5 %) og bivirkninger (13,8 %).

Medicinrådet vurderer, at behandlingerne er ligeværdige, eftersom behandlingerne har samme effekt, virkningsmåde og nogenlunde samme bivirkningsprofil som det fremgår af foregående afsnit og som beskrevet af Moore et al. [32].



Medicinrådet vurderer, at modellering af forskellig TTD ikke er klinisk plausibel. Det skyldes, at elranatamab og teclistamab ligestilles på alle andre parametre, og begge behandlinger gives frem til progression eller uønsket toksicitet. Derfor sætter Medicinrådet behandlingsvarigheden og den relative dosisintensitet ens i begge scenarier.

Medicinrådet vurderer, at en scenarieanalyse hvor TTD baseres på studiedata fra MajesTEC-1 studiet, der har væsentlig længere opfølgingsperiode, vil være bedre til at forudsige de forventede omkostninger. Medicinrådet har valgt samme kurveforløb som i vurderingsrapporten for Medicinrådets anbefaling vedrørende teclistamab til knoglemarvskræft [17], Figur 18, hvor det pessimistiske scenarie er modelleret med den eksponentielle fordeling og det optimistiske scenarie er modelleret med log-normalfordelingen. Det er imidlertid ikke muligt at vælge kurveforløb for overlevelseskurverne (OS, PFS) fra teclistamab vurderingen i ansøgers model, hvilket får betydning for behandlingsvarigheden, eftersom TTD kappes af, når den krydser PFS-kurven. Estimatet for behandlingsvarigheden bliver derfor kortere end estimaterne i teclistamab vurderingsrapporten.

Den gennemsnitlige og mediane behandlingslængde TTD, baseret på ansøgers ekstrapolerede kurver, er præsenteret i Tabel 15. Tallene repræsenterer behandlingslængde i hver af de to scenarier, hvor scenarie 1 baseres på MagnetisMM-3, og scenarie 2 baseres på MajesTEC-1.

Tabel 15. Ansøgers antagelser vedr. den mediane og gennemsnitlige TTD, ikke-diskonterede tal

Datagrundlag	Median TTD fra naiv sammenligning	Median TTD i ansøgers model	Gennemsnitlig TTD i ansøgers model
MagnetisMM-3	5,6 måneder*	6,7 mdr.	1,3 år
MajesTEC-1	9,3 måneder*	9,0 mdr.	1,8 år

* Kaplan-Meier estimatet for median TTD elranatamab ved data cut-off 14 marts 2023 [18] og median TTD for teclistamab ved data cut-off januar 2023 [17].

I Medicinrådets analyser af teclistamab var gennemsnitlig TTD 1,4 år og 2,6 år i scenarieanalyserne (se tabel 12 i teclistamab vurderingsrapport, februar 2024).

Medicinrådet vurderer, at ansøger undervurderer behandlingsvarigheden, men eftersom Medicinrådet vælger at sætte behandlingsvarigheden ens får det ingen væsentlig betydning for resultaterne af omkostningsminimeringsanalysen.

2.3 Omkostninger

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

Det er særligt lægemiddelomkostninger og tid til dosisskift, som har betydning for analysens resultat.



2.3.1 Lægemedlomsomkostninger

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

Præmedicin

Ansøger har ikke medtaget anbefalet præmedicin i forbindelse med opstart af elranatamab og teclistamab behandling, da den forebyggende behandling anses at være sammenlignelig, så medtagelse af disse omkostninger vil ikke få nogen særlig betydning for det samlede resultat.

Dosering

Doser anvendt i ansøgers analyse er hentet i de respektive lægemidlers produktresuméer (SPC'er) og er de samme doser, som er anvendt i MagnetisMM-3 og MajesTEC-1, se afsnit 1.3 og 1.4 for beskrivelse af og dosering for intervention og komparatorer.

Ilg. produktresuméet for teclistamab kan 2. opstartsdosis gives mellem 2 og 7 dage efter 1. opstartsdosis, og det samme gælder for 1. vedligeholdelsesdosis, som gives efter 2. opstartsdosis. Ansøger antager, at teclistamab opstartsdosis samt 1. vedligeholdelsesdosis gives i uge 1 (dag 1, 3 og 5).

For lægemidler doseret efter kropsvægt og kropsoverfladeareal (BSA) antager ansøger en gennemsnitlig vægt på 75,0 kg og en gennemsnitlig BSA på 1,83 m² baseret på data fra MajesTEC-1-studiet.

Dosisskift

I begge arme var det muligt at reducere dosis, hvis patienterne responderede på behandlingen. I MagnetisMM-3 var det muligt at reducere dosis fra hver uge til hver 2. uge efter 24 uger, hvis patienterne havde opnået partiel respons. Alle patienter (50 af 123), som stadig var i behandling på dette tidspunkt, blev dosisreduceret fra hver uge til hver 2. uge

I MajesTEC-1 var det muligt at reducere dosis, når patienter havde opnået komplet respons eller bedre i mindst 6 måneder. I alt skiftede 63 patienter ud af 165 patienter fra ugentlig dosering til dosering hver 2. uge. Den mediane tid til skift til hver 2. uge i doseringsplan var 11,3 måneder (49 uger i model).

Der var ikke nogen væsentlig forskel på andelen af patienter, som fik dosisreduktion. I begge arme var det ca. 40 % af ITT-populationen, men eftersom der går næsten dobbelt så lang tid før patienter i teclistamab-armen kan skifte dosis, bliver den andel, som får skiftet dosis set i forhold til de patienter, som stadig er i aktiv behandling på dette tidspunkt, relativt højere for teclistamab-armen (66,78 % vs. 85,26 %).

Relativ dosis intensitet

Ansøger har defineret den relative dosis intensitet (RDI) som planlagt dosis versus administreret dosis. Der er taget højde for, at patienterne vil blive dosisreduceret fra ugentlig dosis til hver anden dosis.



Ansøger har beregnet den relative dosis intensitet for elranatamab på baggrund af studiedata MagnetisMM-3. Behandlingsvarighed og akkumuleret dosis fra set i forhold til planlagt doseringsplan og samlet dosering. Forskellen i planlagt dosis og administreret dosis er et udtryk for skippede doser, som primært skyldes, at patienterne ophører behandling pga. sygdomsprogression eller bivirkninger.

Ansøger antager, at der er forskel på den relative dosis intensitet (RDI) for elranatamab og teclistamab i vedligeholdelsesfasen. I opstartsfasen antager ansøger, at patienterne modtager den planlagte dosis, dvs. RDI = 1. Ansøger har anvendt medianværdierne for RDI fra studiedata fra MagnetisMM-3 (78 %) og MajesTEC- 1 (93,7 %). Medicinrådet har ændret RDI i opstartsfasen, så den svarer til median RDI.

Ansøger ganger RDI med omkostningerne til medicin, administration og patienternes tid.

Spild

Ansøger antager, at elranatamab kan administreres uden spild i vedligeholdelsesfasen, da dosering pr. pakning svarer præcist til patientens ordination, hvorimod der vil være spild i opstartsfasen for begge arme, samt i vedligeholdelsesfasen for teclistamab pga. vægtbaseret dosering.

Baseret på information fra ansøgers adspurgte kliniker antager ansøger, at hætteglasdeling er standard praksis, og logistikken med at koordinere patienterne er allerede en del af den måde, lægerne ser deres patient på i klinikken (flere patienter på én dag). De forudsætter også, at denne praksis bør være mulig på alle behandlende afdelinger i Danmark. Ansøger antager derfor, at det vil være muligt at dele rester af hætteglas pr. patient for 50 % af patienterne, og den fulde omkostning for pakningerne er derfor medregnet i analysen for 50 % af patienterne. For tabletbehandlinger antager ansøger ikke, at det er muligt at dele pakninger mellem patienterne.

Ansøger antager at 50 % af hætteglas kan deles men har givet mulighed for, at hætteglas ikke kan deles.

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende opgørelse af lægemiddelomkostninger, bortset fra step-up dosering for teclistamab og den relative dosisintensitet.

Medicinrådet antager, at teclistamab-behandling vil følge samme doseringsskema som i teclistamab vurderingsrapporten, dvs. opstartsdoserne på 0,06 og 0,3 mg/kg gives i uge 1, og 1. vedligeholdelsesdosis gives i uge 2.

Medicinrådet vurderer, at der ikke vil være forskel på den relative dosisintensitet, eftersom behandlingerne kan ligestilles. Medicinrådet sætter tid til dosisskift til RDI = 93,7% for begge arme.



Medicinerådet udfører følsomhedsanalyser på hætteglasdeling (30 %, 70 %), tid til dosisskift, eftersom patienter i teclistamab behandling skiftes over til hver anden uge tidligere end i MajesTEC-1 studiet. I følsomhedsanalysen er tid til dosisskift sat til at være 25 uger for begge arme, og det antages, at andelen af patienter, der skifter dosering, er ens svarende til teclistamab (63/165).

Medicinerådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 16.

Tabel 16. Lægemiddelpriser anvendt i Medicinerådets scenarieanalyse (juli, 2024)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris	Reference
Elranatamab	40 mg/ml	1,1 ml	■	Amgros
	40 mg/ml	1,9 ml	■	Amgros
Teclistamab	10 mg/ml	3 ml	■	Amgros
	90 mg/ml	1,7 ml	■	Amgros
Carfilzomib	60 mg	1 stk.	■	Amgros
Dexamethason	4 mg	100 stk.	■	Amgros
Pomalidomid	4 mg	21 stk.	■	Amgros
Bortezomib	2,5 mg/ml	1,4 ml	■	Amgros

2.3.2 Administrationsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger til administration af subkutan og intravenøs behandling på hospitalet. Der medtages ikke omkostninger til administration af oral behandling, eftersom det antages, at patienterne selv kan administrere denne behandling hjemme.

Ansøger antager, at patienter skal indlægges i 2 gange 48 timer i forbindelse med opstart af begge behandlinger (uge 1). Derudover indlægges patienter til 1 vedligeholdelsesdosis med teclistamab behandling i 48 timer (uge 2).

Ansøger har anvendt DRG-takster til beregning af ressourceforbruget til administration af lægemidlerne på sygehuset, se ansøgers antagelser i Tabel 17.



Tabel 17. Omkostninger relateret til subkutan administration eller intravenøs infusion af lægemidler, samt hospitalsindlæggelse, ansøgers analyse

Ressourceforbrug	Enhedsomkostning [DKK]	Reference
Lægemiddeladministration	1.989	DRG 17MA98 (2024)
Hospitalsindlæggelse pr. dag	3.807	DRG 16MA11 (2024) divideret med 16 (trimpunkt)*

* DRG taksten er beregnet på baggrund af et samlet patientforløb for en given kombination af diagnosekode/procedurekode. Hvis patientforløbet overstiger antal dage for trimpunktet, afregnes der en tillægstakst for de overskydende dage (se DRG-takstvejledning afsnit 3.1.1.2 Trimpunkt).

Medicinerådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinerådet har ændret antal indlæggelser for elranatamab, svarende til teclistamab ansøgningen, da behandlingerne vurderes ligeværdige med hensyn til effekt og bivirkninger.

Medicinerådet har ændret ansøgers beregning af omkostningen til hospitalsindlæggelse til den fulde DRG-takst (60.906 kr.), eftersom ansøger har divideret DRG-taksten med trimpunktet på 16 dage for at beregne en dagstakst, men dette er metodisk forkert (se tabelnote*). Ændringen i DRG har ingen betydning for de inkrementielle omkostninger, eftersom Medicinerådet også har ændret antal hospitalsindlæggelser, så denne omkostning vil være ens for begge arme.

2.3.3 Monitoreringsomkostninger

Ansøger antager, at patienter går til regelmæssig opfølgning på behandling hver måned, uanset om patienterne er progressionsfrie eller progredieret. Ligeledes differentierer ansøger ikke mellem, om patienterne modtager elranatamab eller teclistamab.

Monitoreringen består af en række tests, en blodprøve og et besøg ved en hæmatolog, og ansøger anvender DRG-taksten 17MA98 (MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år), svarende til 1.989 kr.

Medicinerådets vurdering af monitoreringsomkostninger

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang og øvrige antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med monitorering. Monitoreringsfrekvenserne anvendt i Medicinerådets analyser kan ses i Tabel 18.

Tabel 18. Omkostninger til monitorering anvendt i Medicinerådets scenarieanalyse

	Frekvens pr. [X]	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Hæmatolog	måned	1.989	DRG 17MA98 (2024)



2.3.4 Bivirkningsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger til behandling af alle bivirkninger af grad 3-4, som forekom i mere end 5 % af patienterne i enten MagnetisMM-3 (BCMA-naiv) eller MajesTEC-1 studiet. Ansøger har derudover inkluderet CRS grad 1-2. Oversigten over grad 3-4 bivirkninger og omkostninger fremgår af Tabel 19.

Ansøger estimerer bivirkningsomkostninger på baggrund af DRG-takster som engangsomkostninger.

Tabel 19. Omkostninger relateret til uønskede hændelser af grad > 3 ved behandling med elranatamab og teclistamab

	Elranatamab	Teclistamab	Enhedsomkostning [DKK]	Reference
Anæmi	37,4 %	37,6 %	41.154	DRG 2024: 16MA05** (17MA98)
CRS, Grad 1-2	57,7 %	71,5 %	21.529	DRG 2024: 18MA04** (17MA98)
CRS, Grad 3+*	0%	0,6%	21.529	DRG 2024: 18MA04** (N/A)
Hypertension	█	6,1 %	18.261	DRG 2024: 05MA11** (17MA98)
Hypokalæmi	10,6%	4,8%	6.686	DRG 2024: 23MA05** (17MA98)
Hypofosfatæmi	█	6,7 %	6.686	DRG 2024: 23MA05** (17MA98)
Leukopeni	█	9,1 %	31.203	DRG 2024: 17MA05** (17MA98)
Lymfopeni	25,2 %	34,5 %	31.203	
Neurotoksicitet, grad 1-2*	█	15,8%	13.123	DRG 2024: 21MA05**
Neurotoksicitet, grad 3+	█	0,6 %	13.123	DRG 2024: 21MA05**
Neutropeni	48,8 %	65,5 %	20.330	DRG 2024: 49PR07
Pneumoni***	█	13,3 %	43.907	DRG 2024: 04MA13
Trombocytopeni	23,6 %	22,4 %	37.129	DRG 2024: 16MA03** (17MA98)

*CRS, grad 3+ og neurotoksicitet er inkluderet af Medicinrådet, da disse vurderes at være behandlingskrævende.



Elranatamab	Teclistamab	Enhedsomkostning [DKK]	Reference
-------------	-------------	------------------------	-----------

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



Medicinrådets vurdering af bivirkningsomkostninger

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

Medicinrådet har tilføjet alle bivirkninger relateret til neurotoxicitet samt CRS-grad 3+, da behandling af disse bivirkningstyper vurderes til at være behandlingskrævende.

Medicinrådet har ændret DRG grupperingerne, svarende til de DRG-takster Medicinrådet anvendte til vurderingen af teclistamab, og sat bivirkningsprofil ens svarende til forekomsten i teclistamab-armen, se tabel 19, eftersom det vurderes, at behandlingerne kan ligestilles med hensyn til effekt og bivirkninger.

2.3.5 Efterfølgende behandlinger

Ansøger antager, at en andel af patienterne, der progredierer, vil kunne tilbydes efterfølgende behandling ved progression.

PFS-kurven bestemmer tidspunkt for overgang til efterfølgende behandling, mens estimater for behandlingsvarighed og andel patienter i efterfølgende behandling bestemmes af studiedata.

Ansøger antager, at 63,9 % af patienter i elranatamab behandling og 65,8 % af patienter i teclistamab behandling vil modtage efterfølgende behandling.

Ansøger anvender studiedata fra MagnetisMM-3 for den mediane behandlingsvarighed på hhv. 7,98 mdr. (35 uger) til at estimere omkostninger til efterfølgende behandling for begge arme pga. antagelse om behandlingerne kan ligestilles. Ansøger nedjusterer varigheden svarende til den estimerede varighed af patientens tid i det progredierede sygdomsstadie.

Ansøger har medtaget engangsomkostninger til CarDex-behandling, som er beregnet ud fra de gennemsnitlige ugentlige omkostninger og medianvarigheden af den efterfølgende behandling på baggrund af studiedata fra MagnetisMM_3 studiet. Dette estimat er ganget på den andel af de ny-progredierede patienter, som forventes at modtage efterfølgende behandling (63,9 % vs. 65,8 %).



Ansøger har anvendt samme antagelser om efterfølgende behandling, som i Medicinrådets vurdering af teclistamab: PomDex (50 %) og CarDex (50 %). Behandlingsmulighederne for efterfølgende behandling vil afhænge af, hvilken behandling patienten har modtaget i tidligere linjer, hvorfor der er mange forbehold forbundet med behandlingsalternativer i efterfølgende behandling. Medicinrådet vurderer dog, at efterfølgende behandling i høj grad vil være de samme tilbud, som er gældende til 4. linjebehandling. Langt de fleste af patienterne vil dog modtage efterfølgende behandling med PomDex og CarDex og få tilfælde af PomBorDex.

Medicinrådets vurdering af efterfølgende behandlinger

Medicinrådet vurderer, at den mediane behandlingsvarighed for efterfølgende behandling fra MajesTEC-1 (6,3 måneder = 27 uger) er mere retvisende estimeret pga. umodne studiedata og relativt højt frafald i MagnetisMM-3. Desuden vurderer Medicinrådet, at det vil være samme andel af patienterne, som vil få efterfølgende behandling som i teclistamab-studiet (65,8 %).

2.3.6 Patientomkostninger

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

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

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet vurderer, at disse omkostninger har minimal betydning for analysens resultat, når antal indlæggelser i forbindelse med opstart af behandlingen er ens.

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser til estimering af patientomkostninger.

2.4 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse, disse fremgår af Tabel 20.



Tabel 20. Forskelle mellem ansøgers hovedanalyser og Medicinrådets scenarieanalyser

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
RDI	100 % under indlæggelser 78,35 % for elranatamab 93,7 % for teclistamab	93,7 % ens i hele perioden for begge behandlinger	Afsnit 3.3.1
TTD:	Hovedanalyse 1 og 2: TTD-elr: Weibull TTD-tec: Log normal	Scenarieanalyse 1: TTD-tec: Eksponentiel (ens) Scenarieanalyse 2: TTD-tec: Lognormal (ens)	Afsnit 3.2
Antal indlæggelser			Afsnit 3.3.2
Intervention: Elranatamab	2*48 timer		
Komparator: Teclistamab	3*48 timer	3*48 timer	
Behandling af uønskede hændelser	Inkluderet bivirkninger < 5 %, forskel på bivirkningsfrekvens	Tilføjet bivirkninger relateret til CRS grad 3 samt neurotoxicitet (alle grader) Antager at bivirkningsprofil er ens – svarende til teclistamab	Afsnit 3.3.4
Behandlingsvarighed af efterfølgende behandling		6,3 måneder (ens)	Afsnit 3.3.5
Intervention: Elranatamab	7,98 måneder		
Komparator: Teclistamab	6,3 måneder		
Andel patienter, som modtager efterfølgende behandling			Afsnit 3.3.5
Intervention: Elranatamab			
Komparator: Teclistamab	63,9 % 65,8 %	65,8 % (ens)	



2.5 Resultater

2.5.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet præsenterer to scenarier for sammenligningen af elranatamab og teclistamab.

Scenarie 1 repræsenterer det mest konservative scenarie, og scenarie 2 repræsenterer det med optimistisk scenarie. Begge scenarier vurderes lige plausible.

Scenarie 1

I scenarie 1 bliver den gennemsnitlige inkrementelle omkostning pr. patient ved ibrugtagning af elranatamab sammenlignet med teclistamab ca. [REDACTED] DKK (SAIP).

Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. 0,5 mio. DKK. Resultaterne er præsenteret i Tabel 21.

Tabel 21. Resultatet af Medicinrådets scenarieanalyse 1, diskonterede tal

	Elranatamab	Teclistamab	Forskel
Lægemeddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Administrationsomkostninger	263.525	265.622	-2.096
Monitoreringsomkostninger	54.133	54.133	0
Bivirkningsomkostninger	75.780	75.780	0
Efterfølgende behandling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Patientomkostninger	100.221	101.234	-1.013
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

I scenarie 2 bliver den gennemsnitlige inkrementelle omkostning pr. patient ved ibrugtagning af elranatamab sammenlignet med teclistamab ca. [REDACTED] DKK.

Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. 0,9 mio. DKK. Resultaterne er præsenteret i Tabel 22.



Tabel 22. Resultatet af Medicinrådets scenarieanalyse 2, diskonterede tal (SAIP)

	Elranatamab	Teclistamab	Forskel
Lægemiddelomkostninger	■	■	■
Administrationsomkostninger	325.098	319.195	5.903
Monitoreringsomkostninger	104.652	104.652	0
Bivirkningsomkostninger	75.784	75.874	0
Efterfølgende behandling	■	■	■
Patientomkostninger	153.427	150.575	2.852
Totale omkostninger	■	■	■

Forskellen i omkostninger til administration, transport og patienttid i de to scenarier skyldes, at patienter i elranatamab-behandling kan skifte dosis tidligere end patienter i teclistamab-behandling. Dette medfører en reduktion i de samlede omkostninger til elranatamab-behandling på kort sigt (scenarie 1), men på længere sigt udlignes denne besparelse af, at en højere andel af patienterne i teclistamab-behandling skifter dosis (scenarie 2).

2.5.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Resultaterne af analyserne er behæftet med usikkerheder, og ansøger har udarbejdet en række deterministiske følsomhedsanalyser, hvor effekten af at variere forskellige parametre enkeltvis undersøges. Medicinrådet har udført følsomhedsanalyser hvori graden af hætteglasdeling varieres til henholdsvis 30 % og 70 % i hver arm, samt følsomhedsanalyser hvor tid til dosisskift sættes ens for begge behandlinger. Resultaterne af følsomhedsanalyserne ses i Tabel 23.

Tabel 23. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyser sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle omkostninger (DKK)
Resultatet af scenarie 1			■
Deling af hætteglas	30 %: 70 %:	Tvivel om graden af hætteglasdeling	■
Tid til dosisskift	Ens i begge arme	Tvivel om dansk klinisk praksis for dosisskift	■



Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle omkostninger (DKK)
Resultatet af scenarie 2			■
Deling af hætteglas	30 %: 70 %:	Tvivel om graden af hætteglasdeling	■
Tid til dosisskift	Ens i begge arme	Tvivel om dansk klinisk praksis for dosisskift	■

De deterministiske følsomhedsanalyser viser, at resultaterne af de to hovedanalyser er relativt robuste overfor ændringer, af de undersøgte parametre.

3. Budgetkonsekvenser

3.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være ca. 54 patienter om året, der ved anbefaling vil være kandidater til behandling med elranatamab.

Ansøger antager, at 100% af patienterne vil få tilbudt elranatamab ved en anbefaling fremfor teclistamab pga. priskonkurrence.

Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang og antagelser til estimering af budgetkonsekvenser.

Tabel 24. Medicinerådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Elranatamab	54	54	54	54	54
Teclistamab	0	0	0	0	0
Anbefales ikke					
Elranatamab	0	0	0	0	0
Teclistamab	54	54	54	54	54



3.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af elranatamab vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [redacted] DKK i år 5 i Medicinerådets scenarieanalyse 1 (SAIP). Resultatet er præsenteret i Tabel 25. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 27 mio. DKK i år 5.

Tabel 25. Medicinerådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal (scenarie 1)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af elranatamab vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [redacted] DKK i år 5 i Medicinerådets scenarieanalyse 2 (SAIP). Resultatet er præsenteret i Tabel 26. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 34 mio. DKK i år 5.

Tabel 26. Medicinerådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal (scenarie 2)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Anbefales ikke	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale budgetkonsekvenser	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]



4. Referencer

1. DMSG. Dansk Myelomatose Database Årsrapport 2022 [internet]. 2022. Tilgængelig fra: www.rkkp.dk
2. Dansk Myelomatose Studiegruppe. Dansk Myelomatose Database Årsrapport 2021 [internet]. 2021. Tilgængelig fra: https://www.sundhed.dk/content/cms/89/4689_myelomatose_aarsrapport_2020_publiceret.pdf
3. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* [internet]. 2014;15(12):e538–48. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204514704425>
4. Mateos M-V, Weisel K, De Stefano V, Goldschmidt H, Delforge M, Mohty M, et al. LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Leukemia* [internet]. 2022;36(5):1371–6. Tilgængelig fra: <https://www.nature.com/articles/s41375-022-01531-2>
5. Gandhi U, Cornell, RF, Lakshman A GZ, 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.
6. 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.
7. 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.
8. Kræftens Bekæmpelse. Statistik om myelomatose [internet]. 2019 [citeret 20. februar 2020]. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/myelomatose-knoglemarvskraeft/statistik-myelomatose/>.
9. Medicinrådet. Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til knoglemarvskræft (myelomatose) [internet]. København ; 2019. Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/1svpo21c/baggrund-for-medicinraadets-behandlingsvejledning-vedr-knoglemarvskraeft-myelomatose-vers-12_adlegacy.pdf
10. Dansk Myelomatose Studiegruppe. Diagnostik og behandling af myelomatose - Retningslinje 2017. 2017;[Danish].



11. Dansk Myelomatose Database Årsrapport 2022 [internet]. 2022. Tilgængelig fra: www.rkkp.dk
12. Dansk Myelomatose Studiegruppe. Dansk Myelomatose Database Årsrapport 2021. 2021.
13. 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.
14. Medicinrådet. Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til knoglemarvskræft (myelomatose). København; 2019.
15. European Medicines Agency (EMA). EPAR Elrexfio EMEA/H/C/005908/0000 [internet]. 2023. Tilgængelig fra: www.ema.europa.eu/contact
16. European Medicines Agency (EMA). EPAR Tecvayli (teclistamab) [internet]. 2022. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/tecvayli-epar-medicine-overview_en.pdf
17. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedr. teclistamab til knoglemarvskræftvers-1-0x [internet]. 2024 [citeret 13. august 2024]. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/t/teclistamab-tecvayli-knoglemarvskræft>
18. Lesokhin AM, Tomasson MH, Arnulf B, Bahlis NJ, Miles Prince H, Niesvizky R, et al. Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results. *Nat Med.* 2023;29(9):2259–67.
19. Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ, Nahi H, San-Miguel JF, Oriol A, et al. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine.* 2022;387(6):495–505.
20. Tomasson M, Iida S, Niesvizky R, Mohty M, Bahlis NJ, Martinez-Lopez J, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Elranatamab Monotherapy in the Phase 2 MagnetisMM-3 Trial in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM). *Blood.* 2023;142(Supplement 1):3385–3385.
21. Mohty M, Bahlis NJ, Nooka AK, DiBonaventura M, Ren J, Conte U. Impact of elranatamab on quality of life: Patient-reported outcomes from MagnetisMM-3. *Br J Haematol.* 2024;204(5):1801–10.
22. Nooka AK, Rodriguez C, Mateos MV, Manier S, Chastain K, Banerjee A, et al. Incidence, timing, and management of infections in patients receiving teclistamab for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma in the MajesTEC-1 study. *Cancer.* 2023;
23. Usmani SZ, Garfall AL, van de Donk NWCJ, Nahi H, San-Miguel JF, Oriol A, et al. Teclistamab, a B-cell maturation antigen × CD3 bispecific antibody, in patients



- with relapsed or refractory multiple myeloma (MajesTEC-1): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 study. *The Lancet*. 2021;398(10301):665–74.
24. Martin TG, Moreau P, Usmani SZ, Garfall A, Mateos M-V, San-Miguel JF, et al. Teclistamab Improves Patient-Reported Symptoms and Health-Related Quality of Life in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Results From the Phase II MajesTEC-1 Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2023;
 25. Van De Donk NWCJ, Moreau P, Garfall AL, Bhutani M, Oriol A, Nooka AK, et al. 8011 Poster Discussion Session Long-term follow-up from MajesTEC-1 of teclistamab, a B-cell maturation antigen (BCMA) x CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). 2023.
 26. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised international staging system for multiple myeloma: A report from international myeloma working group. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(26):2863–9.
 27. Greipp PR, Miguel JS, Dune BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International staging system for multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(15):3412–20.
 28. Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ, Nahi H, San-Miguel JF, Oriol A, et al. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(6):495–505.
 29. Nooka AK, Rodriguez C, Mateos MV, Manier S, Chastain K, Banerjee A, et al. Incidence, timing, and management of infections in patients receiving teclistamab for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma in the MajesTEC-1 study. *Cancer*. 2023;
 30. Mateos MV, Weisel K, De Stefano V, Goldschmidt H, Delforge M, Mohty M, et al. LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Leukemia*. 2022;36(5):1371–6.
 31. Gandhi UH, Cornell RF, Lakshman A, Gahvari ZJ, McGehee E, Jagosky MH, et al. Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. *Leukemia*. 2019;33(9):2266–75.
 32. Moore DC, Granger K, Hill H, Karabinos A, Davis JA. Elranatamab vs. teclistamab: battle of the BCMA bispecifics in relapsed/refractory multiple myeloma. Bd. 17, *Expert Review of Hematology*. Taylor and Francis Ltd.; 2024. s. 197–200.
 33. Mol I, Hu Y, LeBlanc TW, Cappelleri JC, Chu H, Nador G, et al. A matching-adjusted indirect comparison of the efficacy of elranatamab versus teclistamab in patients with triple-class exposed/refractory multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2024;65(5):660–8.



34. Tomasson MH, Iida S, Niesvizky R, Mohty M, Bahlis NJ, Martinez-Lopez J, et al. Long-term survival and safety of elranatamab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: Update from the MagnetisMM-3 study. *Bd. 8, HemaSphere*. John Wiley and Sons Inc; 2024.
35. Martin TG, Moreau P, Usmani SZ, Garfall A, Mateos MV, San-Miguel JF, et al. Teclistamab Improves Patient-Reported Symptoms and Health-Related Quality of Life in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Results From the Phase II MajesTEC-1 Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2024;24(3):194–202.
36. Guyot P, Ades AE, Ouwens MJNM, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: Reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol*. 2012;12.



5. Sammensætning af fagudvalg

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



6. Versionslog

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



7. Bilag

IMWG responskriterier

Standard IMWG response criteria

Stringent complete response	Complete response as defined below plus normal free light chain ratio and absence of clonal cells in bone marrow biopsy by immunohistochemistry (κ/λ ratio $\leq 4:1$ or $\geq 1:2$ for κ and λ patients, respectively, after counting ≥ 100 plasma cells)
-----------------------------	--

Complete response	Negative immunofixation on the serum and urine and disappearance of any soft tissue plasmacytomas and $< 5\%$ plasma cells in bone marrow aspirates
-------------------	---

Very good partial response	Serum and urine M-protein detectable by immunofixation but not on electrophoresis or $\geq 90\%$ reduction in serum M-protein plus urine M-protein level < 100 mg per 24 h
----------------------------	--

Partial response	$\geq 50\%$ reduction of serum M-protein plus reduction in 24 h urinary M-protein by $\geq 90\%$ or to < 200 mg per 24 h;
------------------	---

If the serum and urine M-protein are unmeasurable, a $\geq 50\%$ decrease in the difference between involved and uninvolved FLC levels is required in place of the M-protein criteria;

If serum and urine M-protein are unmeasurable, and serum-free light assay is also unmeasurable, $\geq 50\%$ reduction in plasma cells is required in place of M-protein, provided baseline bone marrow plasma-cell percentage was $\geq 30\%$. In addition to these criteria, if present at baseline, a $\geq 50\%$ reduction in the size (SPD) ^{ss} of soft tissue plasmacytomas is also required

Minimal response	$\geq 25\%$ but $\leq 49\%$ reduction of serum M-protein and reduction in 24-h urine M-protein by 50–89%. In addition to the above listed criteria, if present at baseline, a $\geq 50\%$ reduction in the size (SPD) ^{ss} of soft tissue plasmacytomas is also required
------------------	---

Stable disease	Not recommended for use as an indicator of response; stability of disease is best described by providing the time-to-progression estimates. Not meeting criteria for complete response, very good partial response, partial response, minimal response, or progressive disease
----------------	--

Progressive disease ⁱⁱⁱ , ⁱⁱⁱ	Any one or more of the following criteria:
---	--

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



unconfirmed until the confirmatory test is performed. The date of the initial test is considered as the date of response for evaluation of time dependent outcomes such as duration of response.

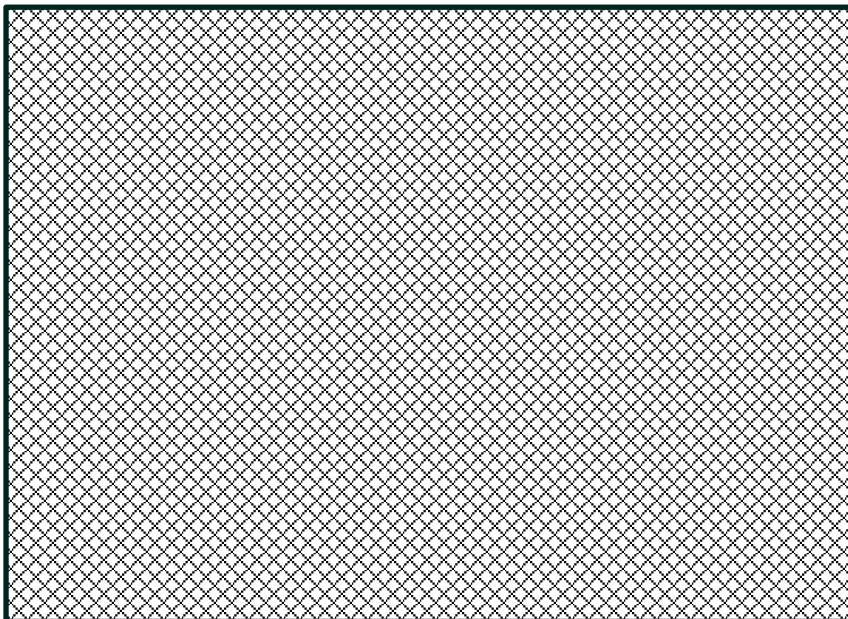
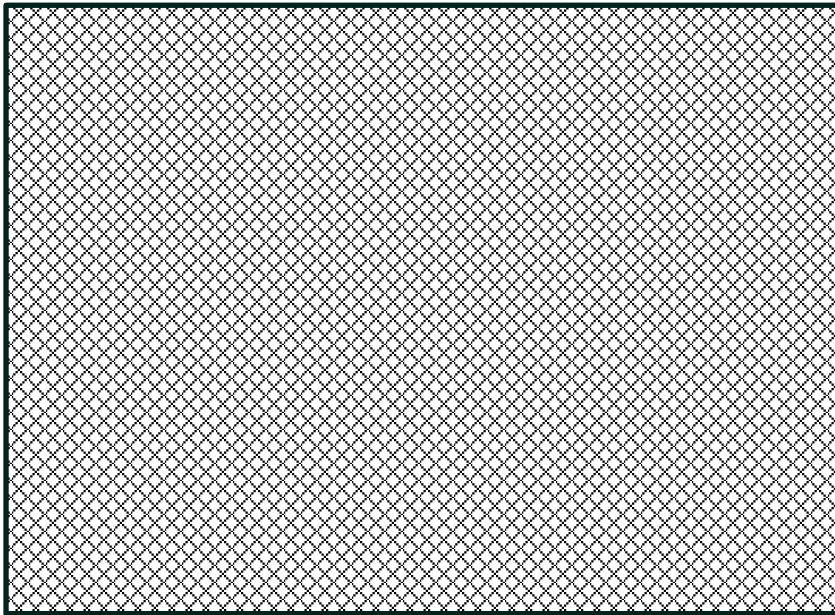
§§ Plasmacytoma measurements should be taken from the CT portion of the PET/CT, or MRI scans, or dedicated CT scans where applicable. For patients with only skin involvement, skin lesions should be measured with a ruler. Measurement of tumour size will be determined by the SPD.

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

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



Fordeling af MAIC-analysens vægte for OS og PFS [36]





7.1 Alvorlige uønskede hændelser

Adverse events	Elranatamab (N=123) (data on file) Median follow-up: 14.7 months		Teclistamab (N=165) ([19] (Appendix Table S8)) Median follow-up: 14.1 months	
	Number of patients with adverse events	Number of adverse events	Number of patients with adverse events	Number of adverse events
Adverse event, n (%)	████	████	107 (64.8)	N/A
COVID-19 pneumonia	████	████	N/A	N/A
Cytokine release syndrome	████	████	14 (8.5)	N/A
Pneumonia	████	████	17 (10.3)	N/A
Disease progression	████	████	N/A	N/A
Sepsis	████	████	3 (1.8) ⁺	N/A
COVID-19	████	████	24 (14.5)	N/A
Plasma cell myeloma	████	████	N/A	N/A

* A serious adverse event is an event or reaction that at any dose results in death, is life-threatening, requires hospitalisation or prolongation of existing hospitalisation, results in persistent or significant disability or incapacity, or results in a congenital anomaly or birth defect (see the ICH's complete definition).

The selected serious adverse events reported in ≥ 5% of patients follows the findings among the elranatamab patients, as this is only reported as ≥ 2% of patients for teclistamab. However, the number and proportions reported for teclistamab in the table are correct.

§@Source: ██████████

§ Data on file. ██████████

& Data on file. ██████████

+ Source: 53 (Source table 32).

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk