Medicinrådet

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

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

Anb

Version 2.2

Dokumentoplysninger	
Godkendt	28. oktober 2026
Ikrafttrædelsesdato	28. oktober 2026
Dokumentnummer	261417
Versionsnummer	2.2

Sagsoplysninger	
Lægemiddel	Ciltacabtagene autoleucel (Carvykti)
Indikation	Ciltacabtagene autoleucel er indiceret til behandling af voksne patienter med recidiverende og refraktær myelomatose, som har fået mindst tre tidligere terapier, herunder et immunmodulerende middel, en proteasomhæmmer og et anti-CD38-antistof, og som har udvist sygdomsprogression under den sidste terapi.
Lægemiddelfirma	Johnson & Johnson Innovative Medicine
ATC-kode	L01XL05

Sagsbehandling – version 2.0	
Anmodning modtaget fra ansøger	25. marts 2024
Anmodning opdateret	24. juni 2024
Supplerende information fra ansøger modtaget	Medicinrådet har modtaget en redegørelse fra virksomheden den 6. november 2024.
Udkast til rapport sendt til virksomheden	15. november 2024
Rådets anbefaling	27. november 2024
Fagudvalg	Fagudvalget vedrørende knoglemarvskræft

Anbefaling

Medicinrådet **anbefaler** ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel) til voksne patienter med recidiverende og refraktær knoglemarvskræft (myelomatose), som har fået mindst tre tidligere terapier, herunder et immunmodulerende lægemiddel, en proteasomhæmmer samt et anti-CD38-antistof, og som har haft sygdomsprogression under seneste behandling. Anbefalingen gælder patienter i god almentilstand (ECOG 0-1, alternativt Karnofsky 80-100).

Anbefalingen gælder også patienter, som tidligere er behandlet med et BCMA-rettet lægemiddel (non-CAR-T), hvis det er mere end 6 mdr. siden, eller hvis der ikke var sygdomsprogression under BCMA-behandlingen. Rådet ønsker at der indsamles data om effekt af behandlingen i Dansk Myelomatose Database og at effekten af sekventiel behandling belyses i forbindelse med udarbejdelse af behandlingsvejledningen for knoglemarvskræft.

Medicinrådet vurderer, at behandling med cilta-cel udskyder tiden til sygdomsprogression og øger patienternes overlevelse sammenlignet med nuværende standardbehandling, som er teclistamab. Det er meget usikkert, hvor stor effekten er, da begge behandlinger kun er undersøgt i enkeltarmede ukontrollerede studier, dvs. uden direkte sammenligning med andre behandlingsmuligheder.

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

Behandling med cilta-cel er dyrere end nuværende standardbehandling. Samlet set vurderer Medicinrådet dog, at omkostningerne er rimelige i forhold til effekten for denne patientgruppe.

©Medicinrådet, 2026
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 29. oktober 2026

Opsummering

Om Medicinrådets vurdering
Medicinrådet har vurderet ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel) til behandling af voksne patienter med recidiverende/refraktær myelomatose, som har fået mindst tre tidligere behandlingslinjer, herunder et immunmodulerende stof, en proteasomhæmmer og et anti-CD38-antistof, og som har udvist sygdomsprogression under den seneste behandlingslinje.

Vurderingen er en revurdering. Medicinrådet har tidligere vurderet cilta-cel sammenlignet med daværende standardbehandling, som var forskellige hovedsageligt pomalidomid- og carfilzomibholdige behandlinger (SOC). Siden februar 2024 er teclistamab indført som standardbehandling i Danmark, hvorfor teclistamab nu er den relevante komparator i vurderingen af cilta-cel.

Medicinrådet har derfor efterspurgt en sundhedsøkonomisk analyse for sammenligningen mellem cilta-cel og teclistamab for at estimere omkostningseffektiviteten. Virksomheden har ikke indsendt en sundhedsøkonomisk analyse, men en sammenligning af relativ effekt mellem cilta-cel og teclistamab på baggrund [redacted] af observeret data fra de to studier, der lå til grund for vurderingen. Revurderingen baserer sig derfor på sammenligningen af relativ effekt og de enkeltvise vurderinger af omkostningseffektivitet for cilta-cel og teclistamab sammenlignet med daværende standardbehandling (SOC).

Myelomatose
Knoglemarvskræft (myelomatose) er en uhelbredelig, livstruende og livsforkortende, men behandlingsfølsom hæmatologisk kræftsygdom. Knoglemarvskræft er den næsthyppigste hæmatologiske kræftsygdom i Danmark, hvor ialt ca. 2.300 patienter anslås at leve med sygdommen [1]. Der diagnosticeres ca. 380 behandlingskrævende patienter om året i Danmark, og medianalder ved diagnose er ca. 71 år [2]. Knoglemarvskræft diagnosticeres ved blodprøver, urinprøve, knoglemarvsundersøgelse og CT-scanning af skelettet. De diagnostiske kriterier, som anvendes i Danmark, er anbefalet af International Myeloma Working Group (IMWG) [3].

De seneste overlevelsesdata på danske patienter er i henhold til den seneste årsrapport fra Dansk Myelomatose Studiegruppe (DMSG) fra 2021 en 3-årsoverlevelse på 82 %, 58 % og 69 % for henholdsvis yngre patienter (< 70 år), ældre patienter (> 70 år) og hele patientgruppen. 5-årsoverlevelsen for de samme patientgrupper er 69 %, 40 % og 53 % [4]. Der findes ikke en samlet opgørelse for patienter i 4. behandlingslinje. Studier indikerer dog, at de patienter, som er penta-refraktære, har en medianoverlevelse på ca. 6 måneder [5], mens medianoverlevelsen er omkring 13 måneder for de patienter, som kommer i behandling med PomDex [6].

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

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

Cilta-cel har status af *orphan medicine* i EMA og har modtog en betinget godkendelse af EMA. Den betingede markedsføringsgodkendelse er nu afløst af en fuld markedsføringsgodkendelse.

Nuværende behandling i Danmark
Nuværende standardbehandling til patientgruppen i Danmark er teclistamab.

Effekt og sikkerhed
Datagrundlaget for Medicinrådets vurdering af cilta-cel til recidiverende/refraktær myelomatose består af [redacted] sammenligning af et ukontrolleret enkelarmet klinisk studie (CARTITUDE-1) over for et andet ukontrolleret enkelarmet klinisk studie (MajesTEC-1, n= 165). Ansøger har udført [redacted] af cilta-cel og teclistamab. Analyserne indikerer, at behandling med cilta-cel er forbundet med bedre overlevelse end teclistamab – det er dog usikkert hvor meget bedre. Der er generelt stor usikkerhed forbundet med sammenligningen af den kliniske effekt af lægemidlerne, da alle analyser [redacted], og der er kort opfølgningstid i begge studier. Begge behandlinger er nye behandlingsmodaliteter inden for myelomatose, hvorfor erfaring med langtidseffekt og sikkerhed er meget begrænset

Omkostningseffektivitet
Der er ikke foretaget en analyse af omkostningseffektivitet af cilta-cel sammenlignet med teclistamab. Medicinrådet har efterspurgt en sundhedsøkonomisk analyse eller alternativt en redegørelse for betydningen af teclistamab som komparator for omkostningseffektiviteten af cilta-cel. Virksomheden har indsendt [redacted] analyse af relativ effekt. Revurderingen baseres derfor på analysen af relativ effekt og en beregning af forskellene mellem resultaterne fra de enkeltvise vurderinger af omkostningseffektivitet for cilta-cel og teclistamab sammenlignet med daværende standardbehandling. Det er forbundet med væsentlig usikkerhed, som det ikke er muligt at kvantificere eller væsentligt kvalificere på det foreliggende datagrundlag. Der er ikke nye data, der ændrer de enkeltvise vurderinger. De beregnede forskelle indikerer, at cilta-cel giver inkrementelle QALY mellem 0,1 og 3,8 sammenlignet med teclistamab. De inkrementelle omkostninger estimeres til [redacted]. Det giver

anledning til ICER-estimater mellem [redacted]. Der er dermed stor usikkerhed om cilta-cels omkostningseffektivitet i sammenligning med teclistamab.

Budgetkonsekvenser

Der er ikke beregnet budgetkonsekvenser.

Indholdsfortegnelse

1. Baggrund 10
1.1 Om vurderingen 10
1.2 Knoglemarvskræft 10
1.3 Ciltacabtagene autoleucel 11
1.4 Nuværende behandling 12

2. Effekt og sikkerhed 12
2.1 Litteratursøgning 12
2.1 Kliniske studier 13
2.1.1 CARTITUDE-1 14
2.1.2 MajesTEC-1 15
2.1.3 Population 15
2.1.4 Intervention 17
2.1.5 Komparator 18
2.1.6 Effektmål 18
2.2 Sammenligning af effekt 19
2.2.1 Analysemetode for sammenligning af effekt 19
2.2.2 Oversigt over effektestimater 20
2.2.3 Overlevelse 20
2.2.4 PFS 22
2.2.5 Livskvalitet 22
2.3 Sammenligning af sikkerhed 23
2.4 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed 27

3. Vurdering af omkostningseffektivitet 28
3.1 Analyseperspektiv 28
3.2 Model 28
3.3 Resultater 29
3.3.1 Vurdering af omkostningseffektivitet 29

4. Referencer 31

5. Sammensætning af fagudvalg 33

6. Versionslog 34

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 overførbarhed 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 33.

Begreber og forkortelser

AIP:	Apotekernes indkøbspris
BCMA:	*B-cell maturation antigen*
BorLenDex:	Bortezomib, lenalidomid og dexamethason
BSA:	Kropsoverfladeareal (*body surface area*)
CAR T:	*Chimeric antigen T cell receptors*
CarCyDex:	Carfilzomib, cyklofosfamid og dexamethason
CarDex:	Carfilzomib og dexamethason
Cilta-cel:	Ciltacabtagene autoleucel
CR:	Komplet respons (*complete response*)
CRS:	Cytokinfrigivelsessyndrom (*cytokine release syndrome*)
DaraBorDex:	Daratumumab, bortezomib og dexamethason
DaraBorMelPred:	Daratumumab, bortezomib, melphalan og prednison
DaraCarDex:	Daratumumab, carfilzomib og dexamethason
DaraLenDex:	Daratumumab, lenalidomid og dexamethason
DaraPomDex:	Daratumumab, pomalidomid og dexamethason
DMSG:	Dansk Myelomatose Studiegruppe
DOR:	Responsvarighed (*duration of response*)
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (*European Medicines Agency)*
EORTC QLQ-C30:	*European Organisation for Research and Treatment of CancerQuality 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:	*Hazard ratio*
HRQoL:	Helbredsrelateret livskvaliet *(Health related quality of life)*
ICANS:	”Immun effektor celle associeret neurotokcisitet syndrom” (*Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*)
ICER:	Inkrementelle omkostninger pr. vunden QALY (*incremental cost effektiveness ratio*)

IMiDs:	Immunmodulerende lægemidler
IMWG:	*International Myeloma Working Group*
IPW:	*Inverse probability weighting*
ISS:	*The Multiple Myeloma International Staging System*
ITT:	*Intention-to-treat*
IxaLenDex:	Ixazomib, lenalidomid og dexamethason
IxaPomDex:	Ixazomib, lenalidomid og dexamethason
MAbs:	Monoklonale antistoffer
MRD:	Minimal residual sygdom
NDMM:	Patienter med nydiagnosticeret myelomatose (NDMM)
OR:	*Odds ratio*
OS:	Samlet overlevelse *(Overall survival)*
PFS:	Progressionsfri overlevelse *(Progression-free survival)*
PI:	Proteasomhæmmere
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (*Population, Intervention, Comparator and Outcome)*
PomBorDex:	Pomalidomid, bortezomib og dexamethason
PomCyDex:	Pomalidomid, cyklofosfamid og dexamethason
PomDex:	Pomalidomid og dexamethason
PP:	*Per Protocol*
PR:	*Patielt respons (partial response, at least 50% drop in monoclonal protein)*
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse
QALY:	Kvalitetsjusteret leveår (*Quality adjusted life year)*
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie *(Randomised Controlled Trial)*
RR:	Relativ risiko
RRMM:	*Relaps/relapsed/refractory multiple myeloma*
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
SCR:	Stringent komplet respons *(stringent comple response)*
SMD:	*Standardized Mean Difference*
SOC:	Standardbehandling *(Standard of care)*
VGPR:	Meget godt partielt respons *(very good partial response)*

1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet ciltacabtagene autoleucel til behandling af voksne patienter med recidiverende og refraktær knoglemarvskræft, som har fået mindst tre tidligere behandlingslinjer, herunder et immunmodulerende middel, en proteasomhæmmer og et anti-CD38-antistof, og som har udvist sygdomsprogression under den sidste behandlingslinje.

Vurderingen er en revurdering. Medicinrådet har tidligere vurderet cilta-cel sammenlignet med daværende standardbehandling, som var forskellige hovedsageligt pomalidomid- og carfilzomibholdige behandlinger (SOC). Siden februar 2024 er teclistamab indført som standardbehandling i Danmark, hvorfor teclistamab nu er den relevante komparator i vurderingen af cilta-cel.

Medicinrådet har derfor efterspurgt en sundhedsøkonomisk analyse for sammenligningen mellem cilta-cel og teclistamab for at estimere omkostningseffektiviteten. Virksomheden har ikke indsendt en sundhedsøkonomisk analyse, men en sammenligning af relativ effekt mellem cilta-cel og teclistamab på baggrund af [redacted] af observeret data fra de to studier der lå til grund for vurderingen. Revurderingen baserer sig derfor på sammenligningen af relativ effekt og de enkeltvise vurderinger af omkostningseffektivitet for cilta-cel og teclistamab sammenlignet med daværende standardbehandling (SOC).

Johnson & Johnson fik markedsføringstilladelse til indikationen i EU den 25. maj 2022.

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

1.2 Knoglemarvskræft

Knoglemarvskræft (myelomatose) er på nuværende tidspunkt en uhelbredelig og livsforkortende sygdom. Der findes dog gode behandlingsmuligheder, der gør, at man kan bringe sygdommen i ro og leve med den i mange år. Sygdommen udgår fra knoglemarvens plasmaceller og kan påvirke en række forskellige organsystemer. Herunder skeletdestruktion, der kan vise sig ved brud på knoglerne, sammenfald af ryghvirvlerne og forhøjet kalk i blodet. Myelomatosens fortrængning af knoglemarvens raske væv kan resultere i et svækket immunforsvar og blodmangel. De syge plasmaceller producerer et ikke funktionelt antistof (m-komponent) og/eller dele heraf (frie lette kæder). De frie lette kæder kan aflejre sig i nyrerne, hvilket kan give nyresvigt. M-komponenten og de frie lette kæder kan måles i blod og urin og bruges til at stille diagnosen og følge sygdommens udvikling.

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

Prognosen for de yngre patienter blev forbedret, i forbindelse med at man indførte højdosis kemoterapi i begyndelsen af 1990'erne. Siden hen er der tilkommet mange nye behandlinger, der gradvist har forbedret prognosen for både yngre og ældre patienter hvert år. De nye lægemidler i form af proteasomhæmmere (PI), immunmodulerende lægemidler (IMiDs) og særligt monoklonale antistoffer (mAbs) har resulteret i, at 5-års overlevelsen er steget mere end 10 %-point i løbet af de sidste 5 år. I Dansk Myelomatose Studiegruppes (DMSG) seneste årsrapport fra 2021 er 3-års overlevelsen opgjort til 82 %, 58 % og 69 % for henholdsvis yngre patienter (< 70 år), ældre patienter (> 70 år) og hele patientgruppen. 5-års overlevelsen for de samme patientgrupper er 69 %, 40 % og 53 % [4].

Knoglemarvskræft diagnosticeres ved blodprøver, urinprøve, knoglemarvsundersøgelse og CT-scanning af skelettet. De diagnostiske kriterier, som anvendes i Danmark, er anbefalet af International Myeloma Working Group (IMWG) [3]. Sygdommen er behandlingskrævende ved organpåvirkning, herunder skeletskade, nyrepåvirkning, forhøjet kalk i blodet og blodmangel (myeloma defining events, MDE-kriterier). Hos undergruppen, der endnu ikke har organpåvirkning, men har markant øget risiko for at udvikle dette inden for kort tid, bør behandling overvejes [7].

I kræftcellerne findes der en række forskellige kromosomforandringer (cytogenetiske afvigelser), der har betydning ift. prognosen, og hvordan lægemidlerne virker. På den baggrund opdeles sygdommen i højrisiko eller standardrisiko cytogenetik [2,3,7].

Ud over den cytogenetiske risikoprofil inddrages følgende faktorer i den prognostiske vurdering: The Multiple Myeloma International Staging System (ISS) og niveauet af laktatdehydrogenase. Alle faktorer inddrages for at vurdere, om patienten har en højrisikoprofil. I Danmark har risikoprofilen betydning ift. prognosticering og ved deltagelse i forskning, men anvendes ikke rutinemæssigt ved behandlingsvalg. Dette forventes at ændre sig i fremtiden.

1.3 Ciltacabtagene autoleucel

Ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel/Carvykti) er et CAR-T-celle-produkt, der er rettet mod *B-cell maturation antigen* (BCMA), som udtrykkes af plasmablaster, plasmaceller og af maligne plasmaceller. Cilta-cel er således et anti-BCMA genetisk modificeret autologt T-celle-produkt rettet mod BCMA-positive celler. T-cellerne, som anvendes ved fremstilling af cilta-cel, er autologe, det vil sige, at de kommer fra patienten selv. Behandlingen foregår ved, at patienten leukafereses ved en særlig form for blodtapning kaldet aferese. Herved opsamles de hvide blodlegemer (T-celler) fra patienten, som er udgangspunktet for fremstillingen af CAR-T. Fra leukaferese-produktet isoleres og

aktiveres T-lymfocytter, der efterfølgende genmanipuleres til at udtrykke den specifikke BCMA-CAR. Til sidst ekspanderes CAR-T-cellerne. Det færdige produkt re-infunderes i patienten, som forinden har fået en forbehandling bestående af lymfocyt-depleterende kemoterapi.

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

Cilta-cel har status af *orphan medicine* i EMA og har modtog en betinget godkendelse af EMA. EMA's betingede markedsføringsgodkendelse betød at, ansøger skulle eftersende resultater fra fase 3-studiet, CARTITUDE-4, der sammenligner effekt og sikkerhed af cilta-cel overfor pomalidomid, bortezomib og dexamethason eller daratumumab, pomalidomid og dexamethason. Den betingede markedsføringsgodkendelse er nu afløst af en fuld markedsføringsgodkendelse.

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

1.4 Nuværende behandling

Siden februar 2024 er teclistamab (Tecvayli) standardbehandling til patienter i performance status 0-1. Teclistamab 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 teclistamab aktiveret immunceller og præsenterer dem for de maligne plasmaceller. Teclistamab administreres som subkutan injektion. Den anbefalede dosis er 1,5 mg/kg en gang ugentligt efter en 3-trins dosisoptrapning ved behandlingsstart. For patienter, som oplever komplet respons eller bedre i mindst 6 måneder, er det relevant at overveje administration hver 2. uge. Behandlingen kan fortsætte frem til progression eller uacceptabel toksicitet.

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Virksomheden har ikke udført en litteratursøgning.

2.1 Kliniske studier

Virksomheden har indsendt en analyse af relativ effekt baseret på følgende studier:

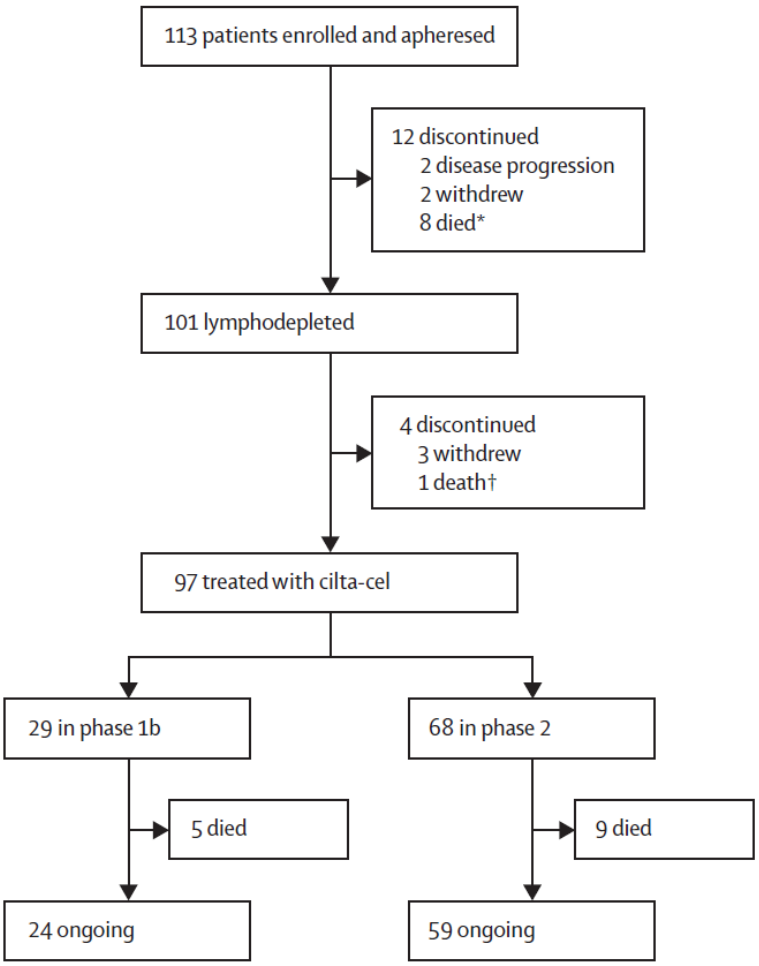
Tabel 1. Liste over studier, som indgår i sammenligning af relativ effekt

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effektmål
CARTITUDE-1 [NCT03548207]	Patienter med recidiverende og refraktær myelomatose (RRMM), som har fået mindst tre tidligere behandlingslinjer, herunder et immunmodulerende middel, en proteasomhæmmer og et anti-CD38-antistof, og som har udvist sygdomsprogression jf. IMWG ≤ 12 måneder siden sidste behandlingslinje.	Enkeltarmet: Ciltacabtagene autoleucel (JNJ-68284528)	Enkeltarmet: Ingen komparator	Primær effektmål: ORR Sekundære effektmål: VGPR, DOR, MRD negativitetsrate, TTR, PFS og OS.
MajesTEC-1 [8–10] [NCT03145181] og [NCT04557098]	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 ≤ 12 måneder siden sidste behandlingslinje.	Enkeltarmet: teclistamab	Enkeltarmet: Ingen komparator	Primære effektmål: ORR Sekundære effektmål: sCR, CR, VGPR, DOR, TTR, MRD- status, PFS, OS, HRQoL og sikkerhed.

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

2.1.1 CARTITUDE-1

CARTITUDE-1 [11,12] er et fase 1b/2 enkeltarmet, open-label klinisk studie udført på 16 centre i USA. Formålet med CARTITUDE-1 var at evaluere sikkerheden og effektiviteten af cilta-cel. Både fase 1b og fase 2 inkluderede voksne patienter med myelomatose, der havde modtaget mindst tre tidligere behandlinger eller var dobbeltrefraktære overfor en proteasomhæmmer og et immunmodulerende lægemiddel. Tidligere behandlinger skulle inkludere et immunmodulerende lægemiddel, en proteasomhæmmer og et anti-CD38 antistof (triple-class exposed). Hoved-eksklusionskriterier for CARTITUDE-1 fremgår af bilag. Formålet med fase 1b var at evaluere sikkerhed og dosis. Den dosis, der blev valgt ved afslutningen af fase 1b, blev anvendt i fase 2. Efter aferese og fremstilling af cilta-cel blev patienterne lymfocyt-depleteret før infusion af cilta-cel. CARTITUDE-1 fase 2 undersøger sikkerhed, biomarkører, farmakokinetiske/farmakodynamiske evalueringer og effekt af cilta-cel til myelomatose. CARTITUDE-1 indrullerede i alt 113 patienter (ITT-populationen), hvoraf 101 modtog konditioneringsbehandling, og 97 modtog infusion med cilta-cel (mITT). Se Figur 1 for en oversigt over inkluderede patienter. Den mediane opfølgningstid i CARTITUDE-1 er 27,7 måneder (med spænd fra 1,5 til 40,4 måneder).



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

2.1.2 MajesTEC-1

MajesTEC-1 (64007957MMY1001) [8,10] er et fase 1b/2 enkeltarmet, open-label studie designet til at evaluere sikkerhed og effekt af teclistamab. Patienterne er i ECOG PS 0 eller 1 ved inklusion, og de er TCE. I alt er 165 patienter, som modtog fase 2-dosis på 1,5 mg/kg teclistamab, inkluderet fra 3. Marts 2020 til 13. August 2021. Patienterne er rekrutteret fra 35 forskellige centre fordelt fra ni lande. Af dem er 40 patienter fra fase 1 og 125 fra fase 2.

Data publiceret af Moreau et al. [13] er fra data-cut marts 2022 med en median opfølgningstid på 14,1 måneder. Indeværende vurdering er baseret på opdaterede data præsenteret ved ASCO-kongressen 2023 [14]med data-cut fra januar 2023 med en median opfølgningstid på 22,8 måneder (spænd 0,3–33,6 måneder). På det tidspunkt var 47 patienter fortsat i behandling, og den mediane behandlingsvarighed var da på 9,3 måneder (spænd 0,2–33,6 måneder).

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

2.1.3 Population

Baselinekarakteristika fra de to studier er samlet i Tabel 2.

Der er lidt flere patienter i MajesTEC-1, der har højere ECOG-status, hvilket indikerer at patienterne i MajesTEC-1 er i lidt dårligere almentilstand end patienterne i CARTITUDE-1. I CARTITUDE-1 er flere patienter triple og penta drug refraktære en i MajesTEC-1. Det kan medføre bias i sammenligningen hvis ikke der kan justeres tilstrækkeligt for forskellene.

Tabel 2. Baselinekarakteristika fra ansøger for studiepopulationerne i CARTITUDE-1 (mITT og ITT) og Majes-TEC (ITT)

	CARTITUDE-1		MajesTEC-1
	mITT (modtog cilta-cel) (n = 97)	ITT (n =113)	(n=165)
Alder, år			
Gennemsnit (SD)	62 (8,4)	61,7 (9,1)	64,0 (33,0-84,0)
Median (spænd)	61 (43-78)	-	
Alderskategori (%)			
< 65 år	63,9	61,9	-
65-75 år	27,8	30,1	-

	CARTITUDE-1		MajesTEC-1
> 75 år	8,2	8,0	-
Mænd, n (%)	58,8 %	57,5 %	96 (58,2)
Vægt, kg Gennemsnit (SD) Median (spænd)	79,2 (16,7) 78,3 (39-126)		75,0 (16,7) 73,0 (41,0; 138,9)
Højde, cm Mean (SD) Median (spænd)	169,7 (9,2) 170,2 (150-188)		167 (12) 168,0 (123,0; 193,0)
ECOG-score før infusion, %			
0	40,2	48,7	55 (33,3)
1	55,7	51,3	109 (66,1)
2	4,1	0,0	-
3	-	-	1 (0,6)
ISS sygdomsstadie, %			
I	62,9	55,2	
II	22,7	36,2	
III	14,4	8,6	
Cytogenetisk profil, %			
Standard risiko	70,1	61,9	
Høj risiko	23,7	24,8	
Ukendt	6,2	13,3	
Tumor BCMA-ekspression (%)			
Gennemsnit	76,3	76,3	
≥ 50 %	91,9	91,9	
Median tid siden initial diagnose (spænd), år	5,94 (1,6-18,2)	5,73 (1,0-18,2)	6,0 (0,8-22,7)
Refraktær til sidste behandlingslinje, n (%)	96 (99,0 %)		148 (89,7)
Refraktær status, n (%)			
PI + IMiD + anti-CD38 antistof	85 (87,6 %)	-	128 (77,6)
PI	87 (89,7 %)	-	142 (86,1)
IMiD	95 (97,9 %)	-	152 (92,1)
Anti-CD38 antistof	96 (99,0 %)	-	148 (89,7)
≥ 2 PIs + ≥2 IMiDs + anti-CD38 antistof	41 (42,3 %)	-	50 (30,3)

2.1.4 Intervention

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

Aferese

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

Bridging terapi

Ansøger antager på baggrund af data fra CARTITUDE-1, at 77 % af alle patienter har behov for *bridging*-terapi og antager følgende fordeling beskrevet i Tabel 3. Af de i alt 73 patienter, der modtog *bridging*-terapi i CARTITUDE-1, havde 45 % tumorsvind.

Tabel 3. Oversigt over *bridging*-terapi behandlingskombinationer, samt hvor stor en andel der antages at få dem

Behandling	Andel (%)
DaraLenDex	8,2
DaraBorDex	14,7
DaraPomDex	8,5
PomDex	6,0
IsaPomDex	6,0
CarDex	7,4
CarPomDex	9,7
IxaLenDex	6,4
IxaPomDex	6,7
Bendamustin	0,6
Melfuflen	1,3
PomBorDex	14,6
DaraCarDex	9,9
Total	**100**

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

Konditioneringsterapi
Konditioneringsterapi består af tre dages behandling med fludarabin (30 mg/m2) og cyclophosphamid (300 mg/m^2), ifølge CARTITUDE-1-protokollen. Ansøger antager, ligeledes på baggrund af studiedata fra CARTITUDE-1, at 89 % af alle patienter modtager konditioneringsterapi.

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

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

Medicinrådets vurdering af intervention
Ansøgers beskrivelse af interventionen svarer til Medicinrådets forventning til interventionens behandlingsforløb.

2.1.5 Komparator

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

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

2.1.6 Effektmål

Virksomheden har indsendt en sammenlignende analyse for relativ effekt hvad angår PFS og OS. Der er ikke indsendt sammenlignende data for sikkerhed eller livskvalitet.

Medicinrådets vurdering af effektmål
Medicinrådet anvender den indsendte analyse i forbindelse med revurderingen.

2.2 Sammenligning af effekt

2.2.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har udført en [redacted].

Medicinrådets vurdering af analysemetode

Ansøgers analyse er en [redacted]. I [redacted] er det afgørende, at der justeres for samtlige prognostiske faktorer samt effektmodifikatorer således, at studiepopulationerne, der skal sammenlignes, er ens på disse faktorer. Hvis ikke alle relevante prognostiske faktorer og effektmodifikatorer er inkluderede, vil effektestimater være biased.

[redacted]

Der er overordnet god overensstemmelse mellem resultatet af analysen af relativ effekt mellem cilta-cel og teclistamab og de sammenligninger af effekt i forhold ti SOC, der er foretaget i forbindelse med de individuelle vurderinger.

Der er derfor ikke umiddelbart noget i analysens resultat, der taler imod at sammenstille QALY-gevinster og omkostninger fra de enkeltvise vurderinger til at belyse omkostningseffektiviteten, om end det er forbundet med væsentlige begrænsninger, da sammenstillingen er indirekte og naiv uden mulighed for justering eller kvantificering af usikkerhed.

2.2.2 Oversigt over effektestimater

[redacted]

Effektmål	Cilta-cel (n=113)	Teclistamab (n =111)	Resultat
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

2.2.3 Overlevelse

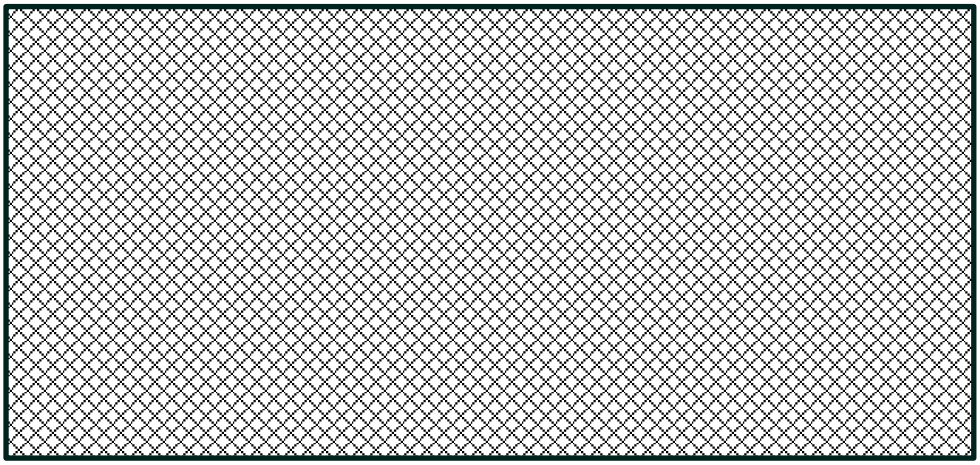
Ved median opfølgningstid på 22,8 mdr. var der observeret 84 (50,9 %) dødsfald ud af de 165 behandlede patienter fra *all treated* populationen af MajesTEC-1. Den mediane OS blev her opgjort til 21,9 måneder (96 % CI: 16,0; NE).

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

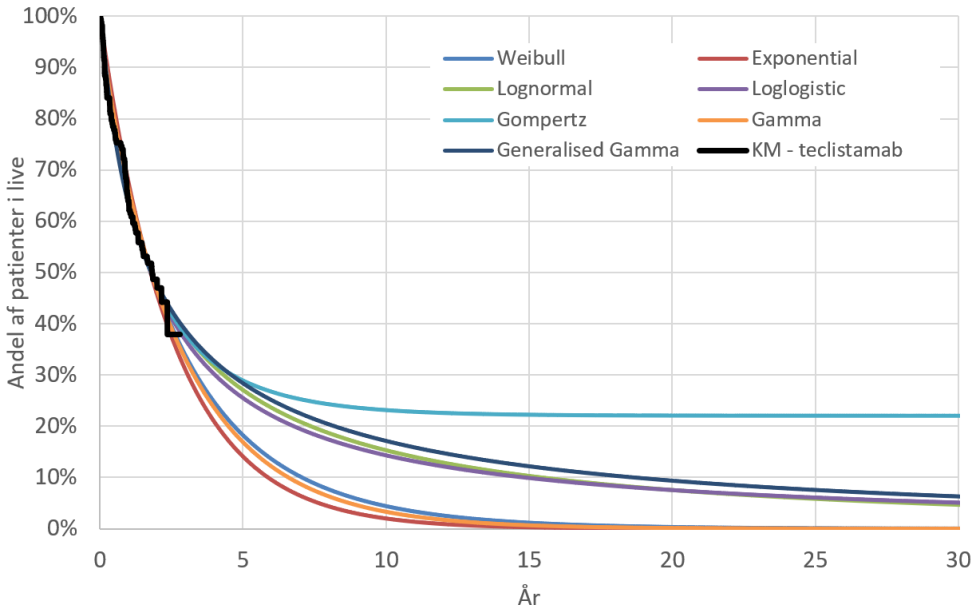
[redacted]

[redacted]

Ekstrapolering af OS til vurdering af omkostningseffektivitet
For at estimere de samlede forventede sundhedsgevinster og omkostninger forbundet med at anvende cilta-cel er det nødvendigt at ekstrapolere det observerede OS-data, da opfølgningen i studiet er kortere end den anvendte tidshorisont. Ekstrapolationerne er foretaget med hhv. 6 og 7 standard parametriske modeller til ekstrapolering på baggrund af ITT data fra CARTITUDE-1 og Majes-TEC-1. De ekstrapolerede kurver fremgår af Figur 2 og Figur 3.



[redacted]



Figur 2. Ekstrapolering af samlet overlevelse for teclistamab

Medicinrådets vurdering af ekstrapolerede data for OS

Det er vanskeligt at vurdere ekstrapoleringerne, da der er meget få erfaringer med cilta-cel behandling som er en ny behandlingsmodalitet. Det er plausibelt, at en andel af patienterne opnår et langtidsrespons på cilta-cel, men der er stor usikkerhed forbundet med andelens størrelse samt varigheden af langtidsresponset.

Medicinrådet vurderer, at alle de estimerede ekstrapoleringer for cilta-cel er plausible. Medicinrådets vurdering baserer sig derfor på spændet mellem det mest optimistiske scenarie (log-normal fordeling) til det mest pessimistiske scenarie (generaliseret gamma fordeling) blandt de mulige standard parametriske fordelinger baseret på tilgængeligt data for OS for cilta-cel.

Det er ligeledes svært at vurdere den kliniske plausibilitet af de mulige ekstrapolerende kurver for teclistamab. Alle parametriske modeller estimerer kurver, der stemmer godt overens med medianen observeret i MajesTEC-1, hvorimod kurvernes haler estimerer forskel i andelen af langtidsoverlevere.

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. OS-raterne ved år 10 er ca. 15 % for de tre øverste kurver og ca. 4 % for de tre nederste kurver. Medicinrådets vurdering baserer sig derfor på spændet mellem to scenarier, der afspejler de to klinisk plausible kurveforløb. Fremskrivningerne af OS i både scenarie 1 og 2 vurderes at være klinisk plausible.

2.2.4 PFS

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

Ved data-cut for MajesTEC-1 den 4. januar med en opfølgningstid på 22 måneder er der observeret 102 (61,8 %) PFS-events i *all treated* populationen. Den mediane PFS blev her opgjort til 11,3 måneder (96 % CI: 8,8; 16,4).

[redacted]

Ekstrapolering af PFS-data til vurdering af omkostningseffektivitet
PFS-data ekstrapoleres på baggrund af ITT-data fra CARTITUDE-1 og Majes-TEC-1. Der henvises til beskrivelserne i de enkelte vurderinger. De beregninger, der er udført i forbindelse med revurderingen tager ikke højde for forskellige antagelser om ekstrapolering vedr. PFS.

2.2.5 Livskvalitet

Der er ikke indsendt nye sammenlignende data på livskvalitet i forbindelse med revurderingen. Livskvalitet er målt med EORTC QLQ-C30 for begge behandlinger.

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

Cilta-cel
Data for helbredsrelateret livskvalitet fra CARTITUDE-1 med EORTC QLQ C-30 er baseret på et tidligt data-cut den 7. oktober 2019 (median opfølgningstid 16,9 måneder). Ved

tidspunktet for det anvendte data-cut havde 78 patienter fået aferese. Heraf havde 68 patienter fået cilta-cel. Complianceraten var 93 % (63 af 68) ved baseline. I CARTITUDE-1 blev helbredsrelateret livskvalitet målt ved screening, dag 7, 28, 56, 78 og 100 og derefter hver 28. dag efter cilta-cel infusion. Spørgeskemaer blev besvaret før eventuelle kliniske tests eller procedurer. Data på helbredsrelateret livskvalitet blev ekskluderet, hvis patienter havde sygdomsprogression eller påbegyndte efterfølgende behandling.

Data for en subpopulation af mITT-patienterne i CARTITUDE-1 indikerer, at EORTC QLQ-C30 har et forbigående fald ved dag 7, hvorefter scoren synes forbedret indenfor opfølgningstiden.

Teclistamab

Besvarelser på EORTC QLQ-C30 blev for patienter, der indgik i fase 2 i MajesTEC-1, indsamlet ved baseline og ved hver behandlingsserie i op til serie 16 med data-cut 4. januar 2023 (Medidan opfølgningstid 22,8 mdr.). Baseline compliance for MajesTEC-1 var på 83 %. Data for EORTC QLQ-C30 indikerer, at der er en bedring i den helbredsrelaterede livskvalitet i løbet af behandlingsforløbet med teclistamab, idet både GHS-scoren blev forbedret med gennemsnitligt 10 point fra baseline

De to behandlingsmodaliteter er forskellige og i modsætning til kontinuert behandling ved teclistamab giver cilta-cel mulighed for behandlingsfri observation. Dette er at foretrække for mange patienter.

2.3 Sammenligning af sikkerhed

Antallet og typen af uønskede hændelser for de to behandlinger fremgår af Tabel 5 og Tabel 6 nedenfor. For cilta-cel er opgivet behandlingsrelaterede uønskede hændelser, mens der for teclistamab er opgivet uønskede hændelser.

Tabel 4. Behandlingsrelaterede uønskede hændelser opgjort for mITT for CARTITUDE-1 og ITT for LocoMMotion

	CARTITUDE-1 mITT, n/ N (%)	
Type af hændelse	Alle grader	Grad 3/4
Hæmatologiske uønskede hændelser ≥ 25 %		
Neutropeni	95,9 %	94,8 %
Anæmi	81,4 %	68,0 %
Trombocytopeni	79,4 %	59,8 %
Leukopeni	61,9 %	60,8 %
Lymfopeni	53,6 %	50,5 %
Ikke hæmatologiske uønskede hændelser ≥ 25 % samt uønskede hændelser af særlig interesse		

	CARTITUDE-1 mITT, n/ N (%)	
Cytokin release syndrom (CRS)	94,8 %	4,1 %
Samlet CAR-T medieret neurotoksicitet	21,6 %	10,3 %
ICANS	16,5 %	2,1 %
Anden CAR-T medieret neurotoksisitet[2]	13,4 %	9,3 %
Metabolisme og ernæringsforstyrrelser		
Hypocalcæmi	32,0 %	3,1 %
Hypofosfatæmi	30,9 %	7,2 %
Nedsat appetit	28,9 %	1,0 %
Hypoalbuminæmi	27,8 %	1,0 %
Gastrointestinale forstyrrelser		
Diarré	29,9 %	1,0 %
Kvalme	27,8 %	1,0 %
Andet		
Træthed	37,1 %	5,2 %
Hoste	35,1 %	0,0 %
AST forhøjet	28,9 %	5,2 %
ALT forhøjet	24,7 %	3,1 %

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

Cytokin release syndrome **(CRS)**

Cilta-cel

94,8 % af patienterne i CARTITUDE-1 oplevede CRS, hvoraf 4,1 % var grad ≥ 3. 90,7 % af alle patienter modtog behandling for CRS. Medicin (> 15 % af patienterne) brugt til at behandle CRS inkluderede: paracetamol (72,2 %), tocilizumab (69,1 %), cefepim (27,8 %),

natriumchloridopløsning (23,7 %), dexamethason (20,6 %) og anakinra (18,6 %). Seks forsøgspersoner (6,2 %) havde brug for ilt ved behandling af CRS.

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

Teclistamab

Cytokine release syndrome (CRS) grad 1 blev blev rapportet for 50,3 %, grad 2 for 21,2 % og grad 3 for 0,6 % af populationen i MajesTEC-1. Det resulterede i, at 36,4 % fik tocilizumab (anti IL-6), 7,9 % fik steroider, og 12,7 fik oxygen som behandling for CRS.

Immune effector cell-associated neurotoksicity (ICANS)

Cilta-cel

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

Teclistamab

Neurotoksicitet blev rapporteret hos 24 patienter (14,5 %) i MajesTEC-1. De fleste var af grad 1-2, hvoraf hovedpine var den mest almindelige hændelsestype. *Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome* (ICANS), blev rapporteret hos i alt 5 patienter (3 %), som oplevede 9 events, hvoraf alle var af grad 1-2.

Dødsfald

Cilta-cel

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

Teclistamab

Fatale TEAE blev rapporteret for 20,6 % af patienterne i MajesTEC-1 og hovedsageligt blev tilskrevet infektioner. 18 af de 34 fatale TEAE i MajesTEC-1 tilskrevet covid-19.

Covid-19 pandemien har været betydende for MajesTEC-1, som inkluderede patienter i studiet i perioden 3. marts 2020 til 13. august 2021. Heraf blev hovedparten inkluderet før, der var vacciner mod covid-19 til rådighed. Dog fik i alt 99 patienter (60 %) minimum en covid-19 vaccination i løbet af studiet. Samlet blev covid-19-infektion rapporteret for

48 patienter (29,1 %) heraf 35 (21,2 %) som grad 3-4 hændelser og 18 (10,9 %) som dødsfald [10].

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

Der er usikkerhed ift. langtidsbivirkninger forbundet med cilta-cel, da det er en ny behandlingsmodalitet med begrænset opfølgningstid, og pga. størrelsen på studiepopulationen i CARTITUDE-1 er der en risiko for, at sjældne uønskede hændelser ikke er blevet opfanget på nuværende tidspunkt. Opgørelserne for sikkerhedsdata i EPAR indeholder supplerende data for yderligere 82 patienter foruden de 97, der indgår i CARTITUDE-1 (n = 179).

Tabel 5. Forekomsten af uønskede hændelser, herunder hændelsestype for uønskede hændelser af grad 3-4 (for de hændelsestyper, der er rapporteret for ≥ 5 %)

Uønskede hændelser	Teclistamab	MajesTEC-1 (n=165)
Den samlede andel af patienter, som oplevede TEAE	165 (100,0 %)	
TEAE relateret til studiemedicin	154 (93,3 %)	
Andel af TEAE grad 3-4	156 (94,5 %)	
Alvorlige TEAE	113 (68,5 %)	
Alvorlige TEAE relateret til studiemedicin	53 (32,1 %)	
Behandlingsophør forsaget af TEAE	8 (4,8 %)	
Fatale TEAE	34 (20,6 %)	
Død forsaget af covid-19	18 (10,9 %)	
Hændelsestyper grad 3-4 som rapporteres hos ≥ 5 %		
Anæmi	37,6 %	
CRS, Grad 1-2	71,5 %	
CRS, Grad 3+	0,6 %	
Hypertension	6,1 %	

Uønskede hændelser	Teclistamab	MajesTEC-1 (n=165)
Hypofosfatæmi	6,7 %	
Leukopeni	9,1 %	
Lymfopeni	34,5 %	
Neutropeni	65,5 %	
Pneumoni	13,3 %	
Trombocytopeni	22,4 %	

Hvad angår teclistamab blev neurotoksicitet rapporteret hos 24 patienter (14,5 %) i MajesTEC-1. De fleste var af grad 1-2, hvoraf hovedpine var den mest almindelige hændelsestype. *Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome* (ICANS), blev rapporteret hos i alt 5 patienter (3 %), som oplevede 9 events, hvoraf alle var af grad 1-2.

På det foreliggende datagrundlag vurderes det, at immunologiske hændelser som ICANS og CRS ikke gav anledning til særlige forbehold i forbindelse med teclistamab, idet størstedelen var af grad 1.

I Majes-TEC-1 er en stor andel af de alvorlige uønskede hændelser forsaget af hæmatologisk toksicitet. Fra et patientperspektiv opleves hæmatologiske bivirkninger knap så alvorlige som andre typer hændelser. Både patienter og klinikere er forberedte på risikoen, håndtering og behandling. Væsentlig hæmatologisk toksicitet medfører dog øget risiko for infektioner.

En stor del af bivirkningerne for begge behandlinger er reversible.

2.4 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Både CARTITUDE-1 og Majes-TEC er er enkeltarmede kliniske fase 1b/2-studier og sammenligningen mellem der er forbundet med væsentlig usikkerhed som følge af studiedesignet. Begge studier har kort opfølgningstid og erfaringen med behandlingsmodaliteterne er begrænsede.

3. Vurdering af omkostningseffektivitet

Ansøger har ikke indsendt en sundhedsøkonomisk analyse, hvorfor det ikke er muligt at estimere omkostningseffektiviteten af cilta-cel i sammenligning med teclistamab på baggrund af én fælles model. Vurderingen af omkostningseffektivitet er derfor baseret på en naiv beregning af forskelle mellem QALY- og omkostningsestimater fra de enkeltvise vurderinger af cilta-cel og teclistamab i sammenligning med den daværende standardbehandling. Det er forbundet med betydelige begrænsninger, som det ikke er muligt at kvantificere eller kvalificere ved følsomhedsanalyser af betydende parametre.

3.1 Analyseperspektiv

Begge modeller er udarbejdet med begrænset samfundsperspektiv og en diskonteringsrate på 3,5 %. I vurderingen af cilta-cel er tidshorisonten i Medicinrådets analyser 40 år mens den for teclistamab er 32 år baseret på forskelle i medianalder i datagrundlaget (62 vs. 68 år).

3.2 Model

Begge modeller er partitioned survival modeller. Den estimerede tid i modellernes enkelte stadier fremgår af Tabel 7.

Tabel 6. Modelleret gennemsnitlig behandlingsvarighed samt varighed i modelstadierne PFS og OS

Behandling	Behandlingsvarighed [måneder]	PFS [år]	OS [år]
Cilta-cel (scenarie 1)	Engangsbehandling	[redacted]	[redacted]
Cilta-cel (scenarie 2)	Engangsbehandling	[redacted]	[redacted]
Teclistamab (scenarie 1)	1,4 år	1,9	2,9
Teclistamab (scenarie 2)	2,6 år	3,7	5,0

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

For beskrivelserne af hvordan helbredsrelateret livskvalitet og omkostninger indgår i modellerne henvises til de individuelle vurderinger. Der ikke er foretaget ændringer heri i forbindelse med revurderingen.

3.3 Resultater

3.3.1 Vurdering af omkostningseffektivitet

De estimerede inkrementelle QALY og estimerede inkrementelle omkostninger på baggrund af de beskrevne scenarier fra de individuelle vurderinger af cilta-cel og teclistamab i sammenligning med SOC fremgår af Tabel 8. Der er ikke nye data, der ændrer ved de enkelte vurderinger, og til grund for revurderingen ligger derfor de samme analyser. For begge vurderinger var det vanskeligt at fremhæve én kurve som særligt klinisk plausibel, og derfor er QALY-gevinsterne (1,9-4,6 QALY) og omkostninger [redacted] angivet som spænd.

Tabel 7. Spænd i inkrementelle QALY og inkrementelle omkostninger baseret på de individuelle vurderinger. Omkostninger er baseret på SAIP.

	ΔQALY 1	ΔQALY 2	ΔOMK 1	ΔOMK 2
Cilta-cel vs. SOC	1,9	4,6	[redacted]	[redacted]
Teclistamab vs. SOC	0,8	1,8	[redacted]	[redacted]

Baseret på scenarierne i Tabel 8, som er baseret på klinisk plausible scenarier fra de enkelte vurderinger, vil en beregning af forskellene mellem cilta-cel og teclistamab resultere i QALY-gevinster på 0,1 QALY til 3,8 QALY (Tabel 9).

Tabel 8. Estimerede ICER-værdier på baggrund for sammenligningen mellem cilta-cel og teclistamab baseret på to individuelle vurderinger af behandlingernes omkostningseffektivitet sammenlignet med SOC. Omkostninger er baseret på SAIP.

	Scenarie	ΔQALY	ΔOmkostninger	ICER (DKK pr. QALY)
1	Cilta-cel pessimistisk vs. teclistamab optimistisk	0,1	[redacted]	[redacted]
2	Cilta-cel pessimistisk vs. teclistamab pessimistisk	1,1	[redacted]	[redacted]
3	Cilta-cel optimistisk vs. teclistamab optimistisk	2,8	[redacted]	[redacted]
4	Cilta-cel optimistisk vs. teclistamab pessimistisk	3,8	[redacted]	[redacted]

På baggrund af analysen af relativ effekt vurderer Medicinrådet, at scenariet med en forskel mellem de to behandlinger på 0,1 QALY sandsynligvis underestimerer effektforskellen. Det scenarie er baseret på det mest pessimistiske scenarie for cilta-cel og det mest optimistiske for teclistamab.

Det er vanskeligt at estimere en anden nedre grænse for et klinisk plausibelt spænd på det foreliggende datagrundlag.

Der er ikke udført følsomhedsanalyser eller beregnet budgetkonsekvenser.

4. Referencer

1. Kræftens Bekæmpelse. Statistik om myelomatose [internet]. 2019 [citeret 20. februar 2020]. Tilgængelig fra: https://www.cancer.dk/myelomatose-knoglemarvskraeft/statistik-myelomatose/.

2. Medicinrådet. Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til knoglemarvskræft (myelomatose). København; 2019.

3. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 2014;15(12):e538–48.

4. Dansk Myelomatose Studiegruppe. Dansk Myelomatose Database Årsrapport 2021. 2021.

5. Gill SK, Unawane R, Wang S, Ahn J, Aleman A, Siegel DS, et al. I-OPen: inferior outcomes of penta-refractory compared to penta-exposed multiple myeloma patients. Blood Cancer Journal. 2022;12(9):1–4.

6. San Miguel J, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2013;14(11):1055–66.

7. Dansk Myelomatose Studiegruppe. Diagnostik og behandling af myelomatose - Retningslinje 2017. 2017;[Danish].

8. Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ, Nahi H, San-Miguel JF, Oriol A, et al. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. New England Journal of Medicine. 2022;387(6):495–505.

9. 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

10. 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;

11. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, Jakubowiak A, Agha M, Cohen AD, et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a pha.

12. Martin T, Usmani SZ, Berdeja JG, Agha M, Cohen AD, Hari P, et al. Ciltacabtagene Autoleucel, an Anti-B-cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor T-Cell

Therapy, for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: CARTITUDE-1 2-Year Follow-Up. J Clin Oncol.

13. 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.

14. 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.

5. Sammensætning af fagudvalg

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

6. Versionslog

Version	Dato	Ændring
2.2	28. oktober 2026	Anbefalingsteksten er opdateret på baggrund af 12 måneders opfølgningsdata, og følgende tekst om krav til systematisk opfølgning i klinikken er fjernet fra anbefalingsteksten: ”Grundet risiko for alvorlige bivirkninger og usikkerhed om effekten forudsætter Medicinrådets anbefaling, at der i klinikken systematisk indsamles effekt- og bivirkningsdata for patienter, som behandles med cilta-cel.”
2.1	24. juni 2026	Anbefalingen er specificeret ift. populationen med tilføjelsen: *Anbefalingen gælder også patienter, som tidligere er behandlet med et BCMA-rettet lægemiddel (non-CAR-T), hvis det er mere end 6 mdr. siden, eller hvis der ikke var sygdomsprogression under BCMA-behandlingen. Rådet ønsker at der indsamles data om effekt af behandlingen i Dansk Myelomatose Database og at effekten af sekventiel behandling belyses i forbindelse med udarbejdelse af behandlingsvejledningen for knoglemarvskræft.*
2.0	27. november 2024	Godkendt af Medicinrådet.

Medicinrådet

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk