Medicinrådet

Medicinrådets anbefaling vedr. teclistamab 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

Anb

Version 1.1

Dokumentoplysninger	
Godkendt	28. oktober 2026
Ikrafttrædelsesdato	28. oktober 2026
Dokumentnummer	261288
Versionsnummer	1.1

Sagsoplysninger	
Lægemiddel	Teclistamab (Tecvayli)
Indikation	Teclistamab er indiceret som monoterapi til behandling af voksne patienter med recidiverende og refraktær myelomatose, som har fået mindst tre tidligere behandlinger, herunder med et immunmodulerende middel, en proteasomhæmmer og et anti-CD38-antistof, og som har vist sygdomsprogression under den sidste behandling.
Lægemiddelfirma	Janssen-Cilag A/S
ATC-kode	L01FX24

Sagsbehandling – version 1.0	
Anmodning modtaget fra ansøger	1. august 2022
Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0)	26. oktober 2023
Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden	12. januar 2024
Rådets anbefaling	21. februar 2024
Sagsbehandlingstid	118 dage (16 uger og 6 dage)
Fagudvalg	Fagudvalget vedrørende knoglemarvskræft

Anbefaling

Medicinrådet **anbefaler** teclistamab til voksne patienter med recidiverende og refraktær knoglemarvskræft (myelomatose), som har fået mindst tre tidligere behandlinger, herunder et immunmodulerende lægemiddel, en proteasomhæmmer samt et anti-CD38-antistof, og som har haft sygdomsprogression under seneste behandling. Anbefalingen gælder patienter, som er i god almen tilstand (performancestatus 0-1).

Medicinrådet vurderer, at behandling med teclistamab udskyder tiden til sygdoms-progression og øger patienternes overlevelse sammenlignet med nuværende standardbehandling, som er pomalidomid – eller carfilzomib-holdig behandling. Det er meget usikkert, hvor stor effekten er, da teclistamab kun er undersøgt i et enkeltarmet ukontrolleret studie, dvs. uden direkte sammenligning med andre behandlingsmuligheder. Teclistamab er forbundet med risiko for alvorlige bivirkninger.

Behandling med teclistamab 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 teclistamab 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 Janssen-Cilag.

Myelomatose
Knoglemarvskræft (myelomatose) er en uhelbredelig, livstruende og livsforkortende, men behandlingsfølsom hæmatologisk kræftsygdom. 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]. Knoglemarvskræft diagnosticeres ved blodprøver, urinprøve, knoglemarvsundersøgelse og CT-scanning af skelettet. De diagnostiske kriterier, som anvendes i Danmark, er anbefalet af International Myeloma Working Group (IMWG) [3].

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

Teclistamab
Teclistamab (Tecvayli) er et bispecifikt antistof. Teclistamab 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.

Teclistamab har status af *orphan medicine* i EMA og har modtaget en betinget godkendelse af EMA. Det betyder, at ansøger inden marts 2028 skal bekræfte effekt og sikkerhed ved at indsende resultater for fase III-studiet 64007957MMY3001.

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

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

Effekt og sikkerhed
Datagrundlaget for Medicinrådets vurdering af teclistamab til RRMM består af en indirekte sammenligning af et ukontrolleret enkelarmet klinisk studie (MajesTEC-1, n= 165) overfor et prospektivt observationelt studie (LocoMMotion, n= 248), hvor patienter modtager *standard of care* (SOC). Der er generelt stor usikkerhed forbundet med den kliniske effekt, idet alle analyser er indirekte sammenligninger. Dertil udgør teclistamab en ny behandlingsmodalitet indenfor myelomatose, hvorfor erfaringen med langtidseffekt og sikkerhed endnu er begrænset.

Den mediane samlede overlevelse (OS) og progressionsfri overlevelse (PFS) var for patienter behandlet med teclistamab på hhv. 21, 9 (95 % CI: 16,0; NE) og 11,3 (95 % CI: 8,8; 16,4) måneder. For patienter behandlet med SOC var OS og PFS mediant hhv. 11,8 (95 % CI: 7,2; 16,9) og 4,1 (95 % CI: 2,9; 4,9) måneder. Ansøger har udført komparative analyser, hvor populationen i LocoMMotion blev justeret, så patientkarakteristika blev tilnærmet MajesTEC-1, og de justerede analyser inkluderede effektmålene: respons på behandling, PFS og OS. Ansøgers analyser viser, at patienter, der behandles med teclistamab, har en længere OS med en relativ forskel på HR 0, 64 (95 % CI: 0,46; 0,88) og PFS HR 0,48 (95% CI: 0,35; 0,64) ift. patienter, der behandles med standardbehandling (SOC).

En naiv sammenstilling af sikkerhedsdata indikerer, at der er risiko for flere uønskede hændelser ved behandling med teclistamab end ved SOC. I MajesTEC-1 oplevede 94,5 % patienter behandlet med teclistamb grad 3-4 hændelser mod 58,1 % patienter behandlet med SOC i LocoMMotion. Heraf var størstedelen af hændelserne hæmatologiske.

Andelen af patienter behandlet med teclistamab, der oplevede fatale uønskede hændelser, var på 20,6 % (hvoraf 10,8 % var forsaget af covid-19), mens andelen var på 8,5 % for patienter behandlet med SOC. Det bemærkes dog, at MajesTEC-1 forløb, mens covid-19-pandemien var på sit højeste, og patienter blev inkluderet, før der var vacciner til rådighed. Forekomsten af *Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome* (ICANS) for patienter behandlet med teclistamab begrænsede sig til 5 patienter (3 %), og de var alle af grad 1-2. Henholdsvis 50,3 % og 21,1 % af patienter behandlet med teclistamab oplevedede grad 1 og 2 *Cytokine release syndrome* (CRS) hændelser, mens grad 3+ var begrænset til 0,6 %.

Helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) blev evalueret ved naiv sammenstilling af EQ-5D-VAS og EORTC QLQ-C30 data, og der var ingen indikationer på, at der er forskel i HRQoL mellem patienter behandlet med teclistamab vs. SOC.

Omkostningseffektivitet

Medicinrådets analyser er af typen *cost-utility*. Analyserne er baseret på en partitioned survival model, der estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med teclistamab sammenlignet med SOC. Analyserne tager udgangspunkt i data for PFS, OS og livskvalitet fra studierne MajesTEC-1 og LocoMMotion, som er sammenlignet ved en uforankret indirekte analyse.

Usikkerhed om datagrundlaget på baggrund af analysedesignet udmønter sig i usikkerhed omkring forskellen i OS og PFS mellem de to behandlinger. Flere af ekstrapoleringerne af OS og PFS for Teclistamab vurderes at være klinisk plausible, hvorfor Medicinrådet præsenterer resultaterne af to scenarier.

Scenarie 1 er baseret på ansøgers antagelser vedr. fremskrivning af samlet overlevelse (OS) og progressionsfri overlevelse (PFS) for Teclistamab, og scenariet repræsenterer optimistiske bud på OS og PFS, se Tabel A. Scenarie 2 er baseret på mere konservative, omend klinisk plausible, fremskrivninger af OS og PFS for Teclistamab, se tabel B. Begge scenarier resulterer i sammenlignelige estimater for ICER på ca. [redacted] pr. QALY.

I scenarie 1 er de inkrementelle omkostninger primært drevet af lægemiddelomkostninger forbundet med behandling med teclistamab. I scenarie 2 er lægemiddelomkostninger til Teclistamab noget lavere, idet patienterne progredierer hurtigere sammenlignet med scenarie 1. I begge scenarier er QALY-gevinsten drevet af, at teclistamab udskyder tiden til progression og forlænger patienternes overlevelse sammenlignet med SOC.

Tabel A. Resultatet af Medicinrådets scenarie 1, diskonterede tal

	Teclistamab	SOC	Forskel
Totale omkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale leveår	3,9	1,8	2,1
Totale QALY	**3,2**	**1,4**	**1,8**

	Teclistamab	SOC	Forskel
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår		**Beregnet med AIP: 854.057 DKK**	
		Beregnet med SAIP: [redacted] DKK	
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		**Beregnet med AIP: 1.023.682 DKK**	
		Beregnet med SAIP: [redacted] DKK	

Tabel B. Resultatet af Medicinrådets scenarie 2, diskonterede tal

	Teclistamab	SOC	Forskel
Totale omkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale leveår	2,7	1,8	0,9
Totale QALY	**2,1**	**1,4**	**0,8**
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår		**Beregnet med AIP: 1.272.071 DKK**	
		Beregnet med SAIP: [redacted] DKK	
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		**Beregnet med AIP: 1.449.002 DKK**	
		Beregnet med SAIP: [redacted] DKK	

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af teclistamab som mulig standardbehandling vil være ca. [redacted] DKK og [redacted] i år 5 baseret på hhv. Medicinrådets scenarie 1 og scenarie 2. Når analysen er udført med AIP, er budgetkonsekvenserne hhv. 66,0 mio. og 57,2 mio. DKK. Dette estimat er baseret på et patientoptag på 54 patienter om året.

Indholdsfortegnelse

1. Baggrund 13
1.1 Om vurderingen 13
1.2 Knoglemarvskræft 13
1.3 Teclistamab 14
1.4 Nuværende behandling 15

2. Effekt og sikkerhed 18
2.1 Litteratursøgning 18
2.2 Kliniske studier 19
2.2.1 MajesTEC-1 20
2.2.2 LocoMMotion 20
2.3 Population, intervention, komparator og effektmål 21
2.3.1 Population 22
2.3.2 Intervention 23
2.3.3 Komparator 23
2.3.4 Effektmål 24
2.4 Sammenligning af effekt 25
2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt 25
2.4.2 Samlet overlevelse (OS) 27
2.4.3 Progressionsfri overlevelse (PFS) 33
2.4.4 Helbredsrelateret livskvalitet 38
2.4.4.1 EQ-5D VAS 38
2.4.4.2 EORTC QLQ-C30 39
2.5 Sammenligning af sikkerhed 40
2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed 42

3. Sundhedsøkonomisk analyse 43
3.1 Analyseperspektiv 43
3.2 Model 43
3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet 48
3.4 Omkostninger 51
3.4.1 Lægemiddelomkostninger 51
3.4.2 Administrationsomkostninger 52
3.4.3 Monitoreringsomkostninger 53
3.4.4 Bivirkningsomkostninger 53
3.4.5 Terminale omkostninger 54
3.4.6 Efterfølgende behandlinger 55
3.4.7 Patientomkostninger 58
3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets analyser 58
3.6 Resultater 59
3.6.1 Resultat af Medicinrådets scenarieanalyser 59

3.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser 61

4. Budgetkonsekvenser 65
4.1 Estimat af patientantal og markedsandel 65
4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen 66

5. Diskussion 67

6. Referencer 69

7. Sammensætning af fagudvalg 72

8. Versionslog 73

9. Bilag 74
9.1 IMWG responskriterie 74
9.2 SOC-behandling i LocoMMotion 76
9.3 IPW-vægtning 80
9.4 Helbredsrelateret livskvalitet – EORTC QLQ-C30 83
9.5 Smoothed hazard – OS 84
9.6 Smoothed hazard – PFS 85
9.7 Oversigt over parametre inkluderet i den probabilistiske følsomhedsanalyse 86

Sådan udarbejder Medicinrådet sine anbefalinger

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

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

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

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

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

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk.

Se fagudvalgets sammensætning på side 72.

Begreber og forkortelser

AIP:	Apotekernes indkøbspris
BCMA:	*B-cell maturation antigen*
BorLenDex:	Bortezomib, lenalidomid og dexamethason
BSA:	Kropsoverfladeareal (*body surface area*)
CarCyDex:	Carfilzomib, cyklofosfamid og dexamethason
CarDex:	Carfilzomib og dexamethason
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 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:	*Hazard ratio*
HRQoL:	Helbredsrelateret livskvalitet *(Health related quality of life)*

ICANS:	*"Immun 11 syndrome celle associeret neurotokcisitet 11 syndrome"* (*Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*)
ICER:	Inkrementelle omkostninger pr. vunden QALY (*incremental cost effectiveness 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
MDE:	*Myeloma defining events*
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:	*Partielt respons (partial response, at least 50% drop in monoclonal protein)*
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse
QALY:	Kvalitetsjusteret leveår (*Quality adusted life year)*

RCT:	Randomiseret kontrolleret studie *(Randomised Controlled Trial)*
rMM:	Recidiverende myelomatose
RR:	Relativ risiko
RRMM:	Relaps/refraktær multiple myeloma
SAIP:	*Sygehusapotekernes indkøbspris*
SCR:	Stringent komplet respons *(stringent complete response)*
SMD:	*Standardized Mean Difference*
SOC:	Standardbehandling *(Standard of care)*
TCE:	*Triple class exposed*
VGPR:	*Meget godt partielt respons (very good partial response)*

1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet teclistamab 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 og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Janssen-Cilag A/S.

Janssen-Cilag A/S fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 23. august 2022.

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

1.2 Knoglemarvskræft

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

Der diagnosticeres ca. 380 patienter om året i Danmark, og medianalderen ved diagnose er ca. 71 år. Det anslås, at der totalt er ca. 2.300 myelomatose patienter i Danmark [1,7]. Risikoen for at få knoglemarvskræft stiger med alderen og forekommer lidt hyppigere hos mænd end hos kvinder [8]. Prævalensen er stigende, i takt med at prognosen er blevet bedre.

Prognosen for de yngre patienter blev forbedret ved indførsel af højdosis kemoterapi i begyndelsen af 1990'erne. Sidenhen er der tilkommet mange nye behandlinger, der yderligere har forbedret prognosen for både yngre og ældre patienter hvert år. De nye lægemidler inkluderer proteasomhæmmere (PI), immunmodulerende lægemidler

(IMiDs) og monoklonale antistoffer (mAbs). Således er 5-års overlevelsen 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 yngre patienter, ældre patienter og hele patientgruppen er hhv. 69 %, 40 % og 53 % [4].

Myelomatose diagnosticeres ved blodprøver, urinprøve, knoglemarvsundersøgelse og CT-scanning af skelettet. De diagnostiske kriterier, som anvendes i Danmark, er anbefalet af International Myeloma Working Group (IMWG) [3] og fremgår af bilag 9.1. Myelomatose viser sig behandlingskrævende, når der er tegn på organpåvirkning, herunder skeletskade, nyrepåvirkning, forhøjet kalk i blodet og blodmangel (*myeloma defining events*, MDE-kriterier). Hos en undergruppe, med øget risiko for sygdomsudvikling, bør behandling ligeledes overvejes [8].

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

Ud over den cytogenetiske risikoprofil inddrages følgende faktorer i den prognostiske vurdering: The Multiple Myeloma International Staging System (ISS) og niveauet af laktatdehydrogenase. Alle faktorer inddrages for at vurdere, om patienten har en højrisikoprofil. I Danmark anvendes risikoprofilen til prognosticering 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 Teclistamab

Teclistamab (Tecvayli) er et bispecifikt antistof, som kendetegnes ved at have to variable regioner. Teclistamab targeterer CD3-receptoren udtrykt på overfladen af T-Celler og til antigenet *B-cell maturation antigen* (BCMA), der udtrykkes af B-celler. Herved får teclistamab aktiveret immunceller og bragt dem i berøring med de maligne plasmaceller, som derved får bedre mulighed for at reagere på dem [9–11].

Teclistamab administreres som subkutan injektion. Den anbefalede dosis er 1,5 mg/kg en gang ugentligt efter en 3-trins dosisoptrapning ved behandlingsstart, som skitseret herunder i Tabel 1 [9]. 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, 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. Teclistamab doseringsskema for "step-up" dosisoptrapning ved behandlingsstart [9]

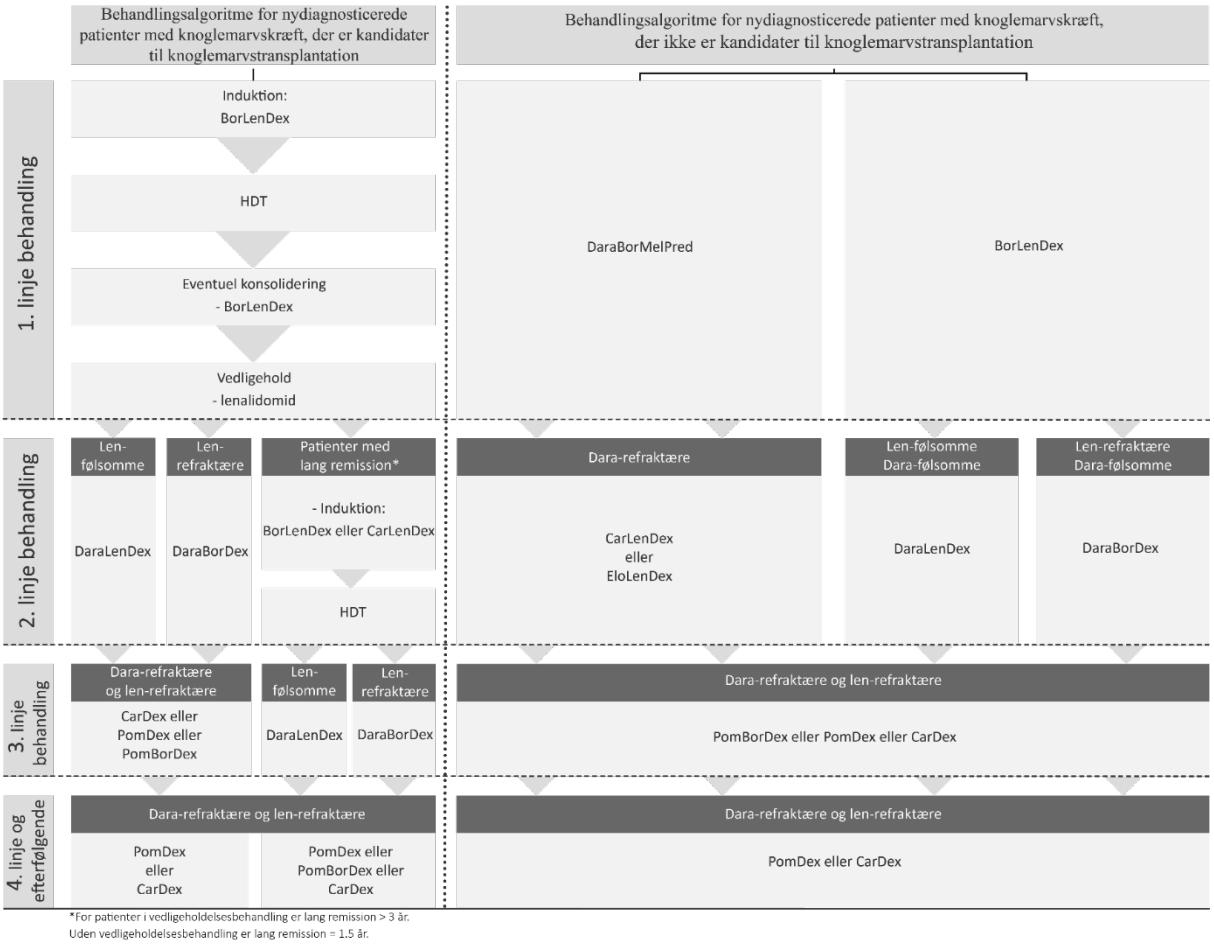
Doseringsplan	Dag	Dosis	
Alle patienter			
Step-up-doseringsplan	Dag 1	Step-up-dosis 1	0,06 mg/kg s.c enkeltdosis
	Dag 3	Step-up-dosis 2	0,3 mg/kg s.c. enkeltdosis
	Dag 5	Første vedligeholdelsesdosis	1,5 mg/kg s.c.
Ugentlig doseringsplan	En uge efter første vedligeholdelsesdosis og derefter ugentligt	Efterfølgende vedligeholdelsesdoser	1,5 mg/kg én gang om ugen
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.		

Teclistamab er et nyt lægemiddel og er foreløbigt godkendt af EMA med en betinget markedsføringstilladelse (*conditional approval*) og skal inden marts 2028 bekræfte effekt og sikkerhed ved at indsende resultater for fase III-studiet 64007957MMY3001 (MajesTEC-3). MajesTEC-3 sammenligner teclistamab i kombination med daratumumab overfor daratumumab, pomalidomid og dexamethason (DaraPomDex), eller daratumumab, bortezumib og dexamethason (DaraBorDex) hos deltagere/patienter i 2. eller senere behandlingslinje med RRMM. Inden december 2028 skal yderligere data MajesTEC-1 indsendes for karakteristik af respons og langsigtet sikkerhed. Teclistamab havde oprindeligt status som orphan drug (tildelt 19. oktober 2020), men dette blev i 2022 trukket tilbage efter ønske fra Janssen-Cilag [11].

1.4 Nuværende behandling

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

Antallet af patienter, der når de forskellige behandlingslinjer, er estimeret ud fra den årlige DMSG-rapport [3] og en større europæisk opgørelse [12]. DMSG-rapporten giver tal for 1. og 2. linjebehandling, og den europæiske opgørelse giver en idé om, hvor mange der når 3. linjebehandling. Ud fra dette er estimaterne: 1. linje ca. 380 patienter/år, 2. linje ca. 320 patienter/år og 3. linje ca. 150 patienter/år. Det vurderes, at ca. 90 patienter når til 4. behandlingslinje, og at ca. 50 danske myelomatose-patienter årligt vil kandidere til behandling med teclistamab.



Figur 1. Oversigt over nuværende behandlingsalgoritme for patienter med myelomatose

Behandlingslinjer:

1. linjebehandling: omfatter to patientundergrupper: Patienter, der er kandidater til HDT, og patienter, der ikke er kandidater til HDT. Behandlingen til patienter, der er kandidater til HDT, omfatter induktionsbehandling, mobiliserende kemoterapi og perifer stamcellehøst, HDT, eventuel konsoliderende behandling og vedligeholdelsesbehandling. Denne gruppe udgør ca. 130 patienter. Nydiagnosticerede patienter, der er uegnede til HDT, udgør ca. 250 patienter årligt, og behandling af dem er i henhold til Medicinrådets nuværende anbefalinger en kombination af enten bortezomib, lenalidomid og

dexamethason (BorLenDex) eller daratumumab i kombination med bortezomib, melphalan og prednison (DaraBorMelPred), se Figur 1.

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

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

4. linjebehandling: Omfatter tre patientundergrupper: Patienter, der er carfilzomib-refraktære eller pomalidomid-refraktære, samt patienter, som er pomalidomid- og carfilzomib-refraktære. Patienter, der når 4. linjebehandling, er en heterogen gruppe af patienter, hvoraf mange vil have en dårlig almentilstand (PS > 1). Behandling i 4. linje er jf. Medicinrådet behandlingsvejledning pomalidomid og dexamethason (PomDex), carfilzomib og dexamethason (CarDex) eller pomalidomid, bortezomib og dexamethason (PomBorDex). En andel af patienterne vil af hensyn til performance status, komorbiditet eller andet få protokolleret behandling, palliation, peroral eller lavintensiv cytoreducerende behandling. Med den nuværende behandlingsalgoritme vil samtlige patienter, der når til 4. linjebehandling, være *triple-class exposed (TCE)*, hovedparten vil være *triple-class refraktære,* og en del vil være *penta-drug refraktære*, defineret ved følgende:

- **TCE:** Patienter, der har være eksponeret for de 3 vigtigste lægemiddelgrupper, der indgår i myelomatose-behandlingen: Proteosomhæmmere (PI), immunmodulerende lægemidler (IMiDs) og monoklonale antistoffer (mAbs).
- **Triple-class refraktær**: Patienter, der er refraktære eller intolerante over for de 3 vigtigste lægemiddelklasser, der indgår i myelomatose-behandlingen (PI, IMiDs og mAbs).

  Penta-drug refraktær: Patienter, der er refraktære eller intolerante overfor de 5 vigtigste lægemidler, der indgår i behandlingen af myelomatose: De 2 PI: Bortezomib, Carfilzomib, de 2 IMiDs: lenalidomid, pomalidomid og de monoklonale antistoffer: daratumumab (anti-CD38). For denne patientgruppe er behandlingsmulighederne begrænsede, og retrospektive opgørelser viser, at den mediane restlevetid er ca. 6 måneder [6,13].

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

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger anfører det kliniske fase 1b/2-studie MajesTEC-1 (NCT03145181 og NCT04557098) som datagrundlaget for effekt og sikkerhed af teclistamab [9,11,14]. Dertil henviser ansøger til, at der er flere igangværende studier, som involverer på teclistamab, som det fremgår af clinical trials.gov.

Datagrundlaget for komparator tager udgangspunkt i effekt og sikkerhed fra LocoMMotion (MMY4001), hvor patienterne behandles med *standard of care* efter "physicans choice" (SOC) og med inklusionskriterier, der ligner MajesTEC-1 [15]. LocoMMotion er tidligere anvendt som datagrundlag for SOC i Medicinrådets vurdering af ciltacabatagene autoleucel til behandling af patienter med myelomatose i 4. behandlingslinje [16].

2.2 Kliniske studier

Medicinrådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på følgende studier.

Tabel 2. Liste over studier, som indgår i vurderingen

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effektmål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
MajesTEC-1 [9,11,14] [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.	OS, PFS, uønskede hændelser grad ≥ 3 og helbredsrelateret livskvalitet
LocoMMotion [15] [NCT04035226]	Et prospektivt, observationelt, multinationalt studie af real-world data med nuværende standardbehandling for patienter med RRMM, som har fået ≥ 3 behandlingslinjer.	Enkeltarmet: SOC	Enkeltarmet: Ingen komparator	Primær effektmål: ORR Sekundære effektmål: sCR, CR, VGPR, DOR, PFS, OS, HRQoL og sikkerhed.	OS, PFS, behandlingsvarighed og uønskede hændelser grad ≥ 3

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)

2.2.1 MajesTEC-1

MajesTEC-1 (64007957MMY1001) [9,14] 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. [15] 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 [17] 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*.

2.2.2 LocoMMotion

LocoMMotion [15] er et prospektivt observationsstudie af *standard of care* (SOC) behandling af patienter med RRMM, og som er TCE. Derudover er patienterne ved inklusion i ECOG PS 0 eller 1. Der indgik ikke eksklusionskriterier i studieprotokollen for LocoMMotion. Det observationelle studie opsamlede data fra 76 centre, heraf 63 i EU, Rusland og England og resten i USA. 248 patienter blev inkluderet mellem den 2. august 2019 og den 26. oktober 2020.

Data publiceret af Mateos et al. [15] er fra data-cut maj 2021 med en median opfølgningstid på 11,0 måneder (spænd: 0,1; 19,2), mens datagrundlaget for indeværende vurdering er opdateret med data fra data-cut oktober 2022 med en median opfølgningstid på 26,4 måneder præsenteret ved EHA-kongressen 2023 [18].

LocoMMotion består i en 28-dages screeningsfase (inklusive første dag af SOC-behandling, hvor baselinekarakteristika bliver indsamlet), en SOC-behandlingsfase (fra første dag af SOC-behandling indtil progressiv sygdom, uacceptabel toksicitet eller start på efterfølgende behandling, hvor effekt- og sikkerhedsdata bliver indsamlet), og en opfølgningsfase indtil studiets afslutning (hvor patienter bliver fulgt ift. OS og efterfølgende behandling).

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

2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 3. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	RRMM TCE Patienter	Medicinrådet vurderer, der er nogenlunde overensstemmelse mellem patientpopulationen og de patienter, der forventes at kandidere til behandlingen i en dansk kontekst.	Patienter med myelomatose, der havde modtaget mindst tre tidligere behandlinger, der inkluderede et immunmodulerende lægemiddel, en proteasomhæmmer og et anti-CD38 antistof.
Intervention	Teclistamab		Teclistamab
Komparator	SOC fra LocoMMotion herunder: PomCyDex, PomDex, BorDex, CarLenDex, CarDex, IxaLenDex, EloLenDex, DaraBorDex, Dara, BorCyDex ellereller Venetoclax monoterapi	Medicinrådet vurderer, at effekten af komparator er nogenlunde sammenlignelig med behandlingen i en dansk kontekst. I dansk klinisk praksis får patienter, der når til 4. linje og kandiderer til interventionen, pomalidomid- eller carfilzomib-holdig behandling.	SOC (CarDex, CarCyDex, PomDex, PomCyDex og PomBorDex)
Effektmål	ORR VGPR, DOR, MRD, negativitetsrate, TTR, PFS, OS, HRQoL og sikkerhed	Medicinrådet vurderer, at OS, helbredsrelateret livskvalitet, PFS og sikkerhed er dækkende for vurderingen af effekt og sikkerhed.	PFS og OS fra IPW-analysen. Sikkerhed (grad 3+ med frekvens > 5 % og livskvalitetsdata (EQ-5D-5L) fra ITT-populationen.

Forkortelser: BorCycDex: bortezomib-cyclofosfamid-dexamethason, BorDex: bortezomib-dexamathason, CarDex: carfilzomib-dexamethason, CarLenDex: carfilzomib-Lenalidomid-dexamethason, Dara: daratumumab monoterapi, DaraBorDex: datatumumab-bortezomib-dexamethason, DOR: responsvarighed (*duration of response*), EloLenDex: elotuzumab-lenalidomid-dexamethason, HRQoL: helbredsrelateret livskvalitet IxaLenDex: ixazomib-lenalidomid-dexamethason, MRD: minimal residual sygdom (*minimal residual disease*), ORR: overall responsrate, OS: samlet overlevelse, VGPR: very good partial respons, PFS: progressionsfri overlevelse, PomCycDex: pomalidomid-cyklofosfamid-dexamethason, PomDex: pomalidomid-dexamethason, RRMM: recidiverende/refraktær myelomatose, TCE: *triple class exposed*, TTR: tid til respons (*time to response*)

2.3.1 Population

Vurderingen tager udgangspunkt i fase 2-populationen i MajesTEC-1 samt den del af fase 1b, som havde modtaget 1,5 mg/kg teclistamab (n= 165) [9] og ITT fra LocoMMotion (n=248) for SOC [15].

Baselinekarakteristika for studiepopulationen fremgår af Tabel 4. Patientkarakteristika ved baseline fra Majes-TEC-1 [9] og LocoMMotion. Heraf fremgår det, at der er flere parametre, hvor patientkarakteristika er forskellige for de to populationer.

Tabel 4. Patientkarakteristika ved baseline fra Majes-TEC-1 [9] og LocoMMotion [15]

	Teclistamab MajesTEC-1 (n=165)	SoC LocoMMotion (n=248)
Alder, median (spænd), år	64,0 (33,0–84,0)	68,0 (41,0–89,0)
Mænd, n (%)	96 (58,2)	135 (54,4)
Vægt, kg (%)	n= 165	n= 204
Gennemsnit (SD)	75,0 (16,7)	73,3 (16,3)
Median (spænd)	73,0 (41,0; 138,9)	73,0 (37,0; 118,9)
Højde	n= 165	n= 192
Gennemsnit, cm (SD)	167 (12)	167 (10)
Median, cm (spænd)	168,0 (123,0; 193,0)	167,00 (147,0; 193,0)
Baseline ECOG score, n (%)	n= 165	n= 248
0	55 (33,3)	65 (26,2)
1	109 (66,1)	179 (72,2)
3	1 (0,6)	1 (0,4)
Tid fra diagnose, median (spænd), år	6,0 (0,8–22,7)	6,3 (0,3–22,8)
Antallet af tidligere behandlingslinjer, median (spænd)	5,0 (2,0–14,0)	4,0 (2,0–13,0)
TCE, n (%)	165 (100)	248 (100)
Refraktær status, n (%):	n= 165	n= 248
Tidligere PI	142 (86,1)	197 (79,4)
Tidligere ImiD	152 (92,1)	233 (94,0)
Tidligere anti-CD38 mAb	148 (89,7)	229 (92,3)

	Teclistamab MajesTEC-1 (n=165)	SoC LocoMMotion (n=248)
Refraktær for alle tre lægemiddelklasser	128 (77,6)	182 (73,4)
Penta-drug refraktær	50 (30,3)	44 (17,7)
Refraktær ved sidste behandlingslinje, n (%)	148 (89,7)	230 (92,7)

ECOG: performance status skala, ImiD: *immunomodulatory drugs*, mAb: *monoclonal antibody*, PI: *proteasome inhibitor*, SOC: *standard of care*, TCE: *triple class exposed*

Medicinrådets vurdering af population

Det vurderes, at inklusionskriterierne i MajesTEC-1 og LocoMMotion er sammenlignelige, hvad angår dokumenteret myelomatose, TCE og progressiv sygdom. MajesTEC-1 havde dog modsat LocoMMotion krav til biokemiske tærskelværdier og andre eksklusionskriterier. Det er således sandsynligt, at patienter fra MajesTEC-1 har mindre komorbiditet. Det fremgår af patientkarakteristika, at lidt flere patienter MajesTEC-1 (33,3 %) vs. LocoMMotion (26,2 %) havde performancestatus ECOG 0, hvilket indikerer en lidt bedre almentilstand. Patienterne i MajesTEC-1 var desuden mediant 4 år yngre ved inklusion i studiet. Patienter i MajesTEC-1 har til gengæld fået mediant 5 (2-14) tidligere behandlingslinjer mod mediant 4 (2,0-13,0) i LocoMMotion og en højere andel er penta-drug refraktære (30,3 % vs. 17,7 %). Det indikerer, at patienterne i MajesTEC-1 er mere tungt behandlet, hvilket er associeret med en dårligere prognose.

Den danske patientpopulation er generelt ældre og har en dårligere almentilstand i 4. linje end i studiepopulationer. Derfor antages medianalderen at være tættere på de 68 år, som er medianalderen i LocoMMotion.

2.3.2 Intervention

Teclistamab administreres som skitseret i afsnit 1.3 en gang ugentligt subkutant ved 1,5 mg/kg legemsvægt med forudgående dosiseskalering, som det fremgår af Tabel 1. For patienter med komplet respons eller bedre i mindst 6 måneder kan dosisfrekvensen reduceres til hver 14. dag (fortsat 1,5 mg/kg s.c. injektion) (se Tabel 1).

Medicinrådets vurdering af intervention

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

2.3.3 Komparator

I det observationelle studie LocoMMotion består SOC af 92 forskellige behandlingsregimer (se den fulde liste i bilag 9.1). Ansøger har på baggrund af en markedsundersøgelse præsenteret behandlingsregimer, som, ansøger vurderer, er relevante for 4. linjebehandling af myelomatose i dansk klinisk praksis (se Tabel 5). Heraf forventer ansøger, at CarDex, PomDex og PomBorDex er de typiske behandlingsvalg. Den

sundhedsøkonomiske analyse tager derfor udgangspunkt i, at SOC består i enten CarDex, PomDex eller PomBorDex (se afsnit 3.4). Ansøger har ikke kunnet oplyse om relativ dosisintensitet, da data ikke er tilgængeligt for LocoMMotion [15].

Tabel 5. Ansøgers oversigt over komparatorer relevante i dansk klinisk praksis

Ansøgers forslag til komparatorer relevante i dansk klinisk praksis
PomCyDex
PomDex
BorDex
CarLenDex
CarDex
IxaLenDex
EloLenDex
DaraBorDex
Daratumumab monoterapi
BorCyDex
Venetoclax monoterapi

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

Medicinrådets vurdering af komparator

Der er variation i, hvilke og hvornår behandlingskombinationer er godkendt i tidligere linjer og dermed rækkefølgen af forskellige behandlinger lande imellem. Jf. afsnit 1.4, skønner Medicinrådet, at 4. linjebehandling i en dansk kontekst som udgangspunkt er pomalidomid- eller carfilzomib-holdig. I LocoMMotion er det ca. 50 % af kohorten, der modtager pomalidomid eller carfilzomib og dexamethason med/uden cyclofosfamid (se bilag 9.1), hvilket tilføjer usikkerhed til vurderingen. Det vurderes, at variationerne i sammensætningen af behandlingskombinationerne er mindre betydende.

2.3.4 Effektmål

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

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

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode
Evidensgrundlaget for vurderingen af teclistamab består af et ukontrolleret enkeltarmet studie og derfor uden en direkte sammenligning med en relevant komparator. Derfor har ansøger udført indirekte sammenligninger for den del af MajesTEC-1-populationen overfor det prospektive observationelle studie LocoMMotion.

Udover en naiv sammenligning har ansøger udført justerede analyser ved hjælp af *inverse probability weighting* (IPW) for effektmålene: ORR, CR or better (≥ CR-rate), VGPR or better (≥ VGPR) rate, PFS, DoR, TTNT og OS, hvoraf OS og PFS er vurderet at være de relevante parametre og tilstrækkelige for indeværende vurdering. Formålet med IPW-metoden er at skabe balance mellem MajesTEC-1 og LocoMMotion på de vægtede kovariater således, at den estimerede effekt ikke er biased af forskelle i effektmodifikatorer eller prognostiske faktorer. Patienter fra MajesTEC-1 indgår med vægten 1, mens patienter fra LocoMMotion vægtes således, at den vægtede population ligner MajesTEC-1 (average treatment effect among treated (ATT) vægtning). I alt har ansøger inkluderet følgende 15 baselinekarakteristika, som vurderes at være potentielle prognostiske faktorer for hovedanalysen, som fremgår af Tabel 6. Yderligere detaljer vedrørende populationen før og efter vægtning fremgår af bilag 9.2.

Tabel 6. Prognostiske faktorer inkluderet i IPW-justeret hovedanalyse

Prognostisk faktor	Rangering	Kategori
Refraktær status	1	≤ Double Triple Quadruple-refraktorisk ekst-refraktorisk
ISS sygdomsstadie	2	I II III
Tid til progression (forrige behandlingslinje)	3	< 3 måneder ≥ 3 måneder
Ekstramedullær sygdom	4	Ja Nej
Antal tidligere behandlingslinjer	5	≤ 4

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

Ansøger har dertil inkluderet en følsomhedsanalyse, hvortil der var inkluderet yderligere race og cytogenetisk status til de prognostiske faktorer, samt en bemærkning om, at data ikke var tilgængeligt for alle patienter i populationen. Effektmålene helbredsrelateret livskvalitet og sikkerhed er vurderet alene ved en naiv sammenstilling.

Medicinrådets vurdering af analysemetode

Medicinrådet vurderer, at parametrene, der er medtaget i den IPW-justerede hovedanalyse, inkluderer de relevante prognostiske faktorer. Det bemærkes, at det kunne være relevant også at matche på cytogenetisk status, men ikke når oplysningen mangler for en større andel af patienterne. Justeringen i følsomhedsanalysen lader desuden til at være ubetydelig for effektestimaterne, og følsomhedsanalysen er derfor ikke medtaget i den videre vurdering. Justeringen for de udvalgte faktorer garanterer ikke, at de to populationer er tilstrækkelig ens mellem teclistamab og LocoMMotion. Fx inddeles alder i kategorierne ”over 65”og ”under 65 år”. Det kan således ikke på det

foreliggende datagrundlag vurderes, om selve aldersfordelingen er forskellig mellem de to patientpopulationer. Endelig bemærkes det, at hvis der er andre væsentlige forskelle, som ikke er udtrykt ved de 15 kovariater, så kan dette ligeledes medføre bias i sammenligningen. De 15 udvalgte kovariater vurderes dog at være relevante og klinisk meningsfulde uden væsentlige mangler.

I grove træk betyder justeringen, at den vægtede population fra LocoMMotion bliver 1) mere penta-refraktære; 2) i bedre almentilstand (ISS-score) 3) med højere andel knoglemarvstransplanterede patienter og 4) med bedre nyrefunktion. Det forventes, at patientpopulationen i LocoMMotion er mere lig den danske patient population før justeringen i forhold til ISS-stadie og almentilstand.

Det ukontrollerede enkeltarmede design i MajesTEC-1 er en usikkerhedsparameter, idet der på trods af IPW-justeringen, kan være betydende forskelle mellem populationen i MajesTEC-1 sammenlignet med LocoMMotion, hvilket kan give en bias i sammenligningen.

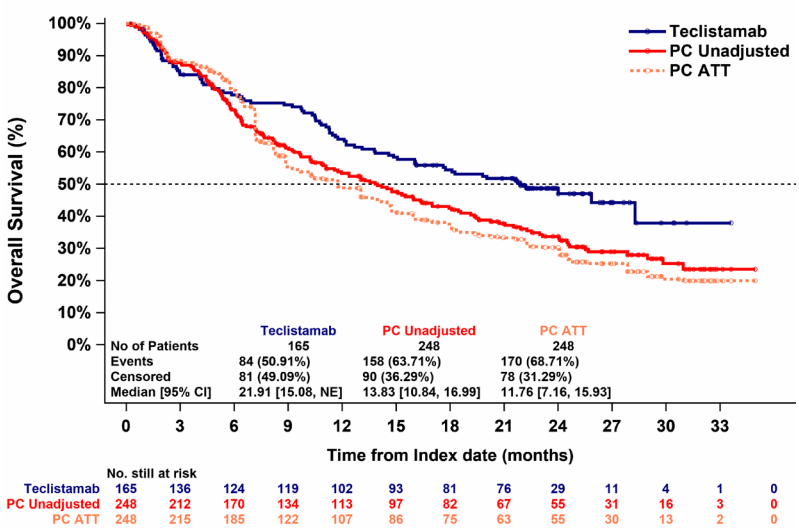
2.4.2 Samlet overlevelse (OS)

Ved data-cut 4. januar 2023 er 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).

Data fra LocoMMotion er baseret på data-cut fra oktober 2022, som giver en median opfølgningstid på 26,4 måneder. Der er ved data-cut registreret 158 (63,7 %) dødsfald ud af 248 patienter inkluderet i studiet. OS er i LocoMMotion på mediant 13,8 måneder (95 % CI: 10,3; NE).

I ansøgers justerede IPW-ATT-analyse er HR for død opgjort til: 0,64 (95 % CI: 0,46; 0,88), mens den ikke-justerede analyse resulterede i en HR for død: 0,70 (95 % CI: 0,53; 0,91). Kaplan-Meier-data er afbilledet i Figur 2.

Nedenfor i Tabel 7 fremgår Kaplan-Meier-estimater for den mediane OS opgjort i måneder samt 12, 18 og 24-måneders overlevelsesrater for hhv. før og efter IPW-justering.



Figur 2. Kaplan-Meier-data for OS

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

Studie/Analyse	Median OS, måneder (95 % CI)	12-måneders OS Rate, % (95 % CI)	18-måneder OS Rate, % (95 % CI)	24-måneders OS rate, % (95 % CI)	Relativ forskel (95 % CI)
Teclistamab	21,91 (16,0; NE)	64,0 (56,0 – 70,9)	54,5 (46,4 – 61,8)	48,7 (40,5 – 56,3)	-
LocoMMotion (ikke justeret)	13,81 (10,3; NE)	53,4 (46,7, 59,6)	42,5 (35,9, 49,0	33,7 (27,3, 40,2)	HR: 0,70 (0,53; 0,91)
Justeret ved brug af IPW					
LocoMMotion	11,8 (7,2; 16,9)	48,8	37,5	30,3	HR: 0,64 (0,46; 0,88)

Medicinrådets vurdering af OS

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

- MM-003 studiet, hvor PomDex-behandling resulterede i en median OS på omkring 13,1 måneder. Patientpopulationen var refraktære for deres tidligere behandling og tidligere behandlet med mindst to serier bortezomib og lenalidomid evt. i kombination, ingen havde tidligere fået carfilzomib [19].

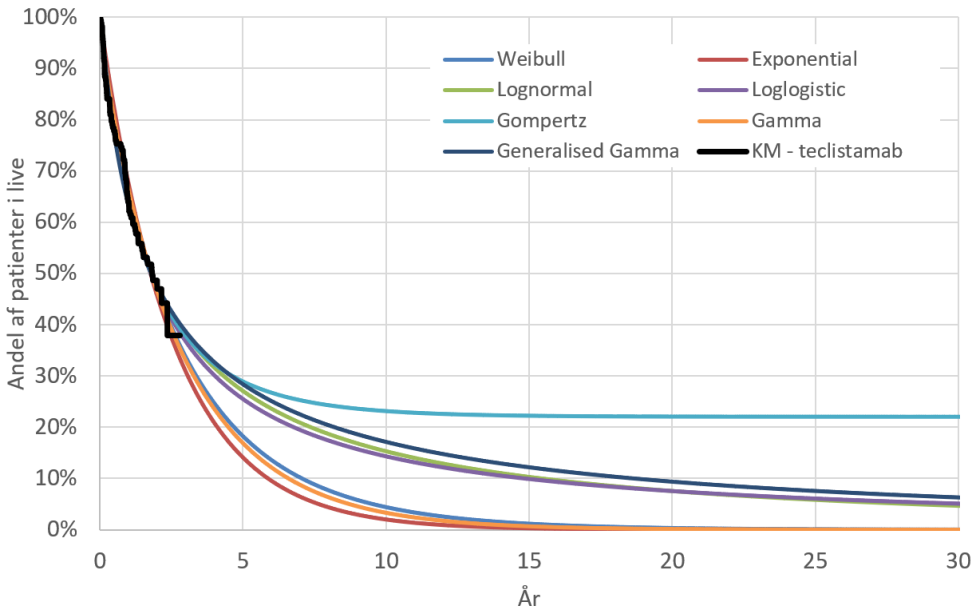
- For penta-drug refraktære patienter forventes den mediane overlevelse at være ca. 6-9 måneder i henhold til retrospektive patientopgørelser, beskrevet i afsnit 1.4 [6].

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

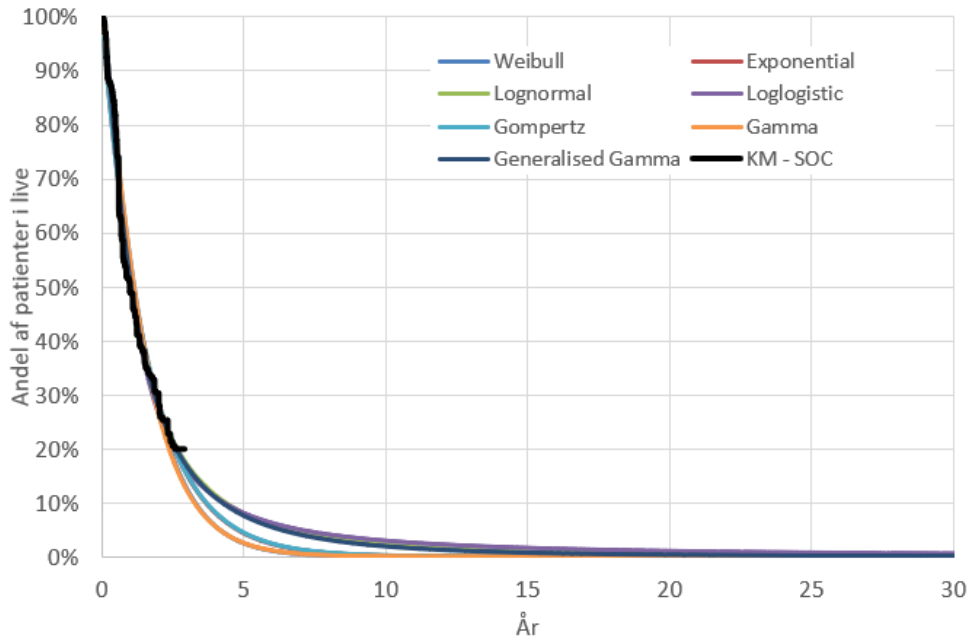
Ekstrapolering af OS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse
For at estimere de samlede forventede sundhedsgevinster og omkostninger forbundet med at anvende teclistamab er det nødvendigt at ekstrapolere det observerede OS-data, da opfølgningen i MajesTEC-1 og LocoMMotion er kortere end den anvendte tidshorisont. Ansøger anvender ITT-data fra MajesTEC-1 og det justerede data fra LocoMMotion. Ansøger vurderer på baggrund af kumulative hazard plots og Schoenfeld-residualer, at hazard raterne for det observerede OS-data for teclistamab og SOC ikke kan antages at være proportionale. Ansøger vælger derfor at ekstrapolere OS med separate modeller for de to behandlinger.

Ansøger har testet 7 standard parametriske modeller til ekstrapolering af OS og vælger at anvende en log-normalfordeling til at ekstrapolere OS for både teclistamb og SOC, se Figur 3 og Figur 4. Da der ikke findes langsigtede eksterne data for OS for denne population, baseres valget af parametrisk fordeling for begge arme på statistisk fit, visuel fit og klinisk plausibilitet af ekstrapolationerne ud over studiernes opfølgningstid.

Log-normalfordeling blev valg for begge arme, da den vurderes at have bedst statisk fit (jf. AIC og BIC), visuelt fit samt udvikling i hazard funktionerne, som stemmer overens med det observerede data i MajesTEC-1 og LocoMMotion. Den lognormale fordeling estimerer et hurtigt fald i OS inden for de første par år, hvorefter risikoen falder, og en andel af patienter vil have en højere overlevelsesrate (se bilag 9.4).



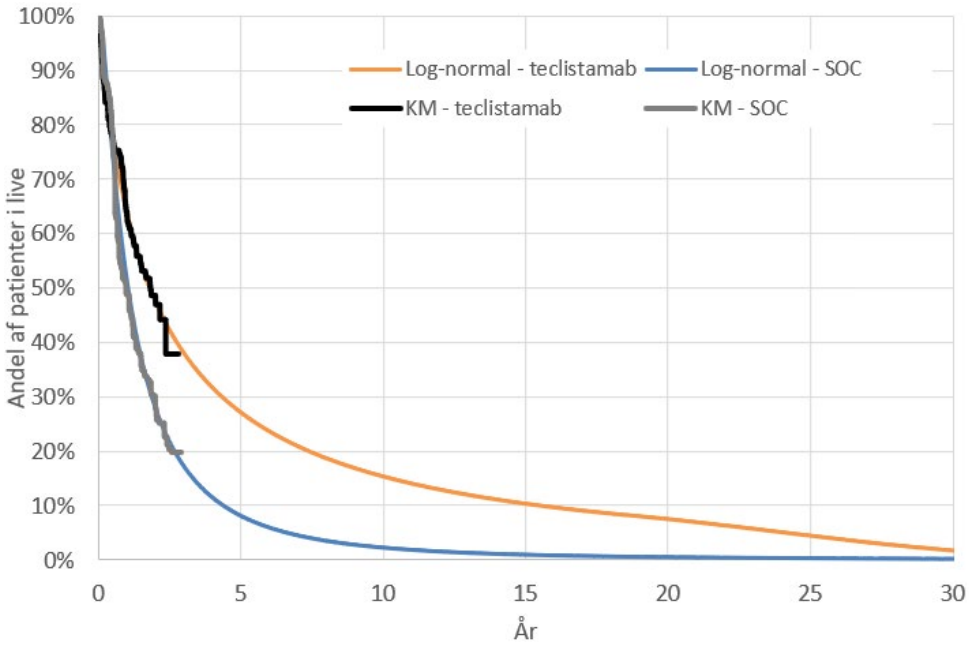
Figur 3. Ekstrapolering af samlet overlevelse for teclistamab



Figur 4. Ekstrapolering af samlet overlevelse for SOC

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

Figur 5 viser den observerede og ekstrapolerede OS-kurve for teclistamab og SOC anvendt i ansøgers analyse.



Figur 5. Den observerede og ekstrapolerede OS-kurve justeret for dødelighed i baggrundsbefolkningen for teclistamab og SOC i ansøgers analyse

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

Behandling	Median OS fra den indirekte sammenligning	Median OS i ansøgers model	Gennemsnitlig OS i ansøgers model
Teclistamab	21,9 mdr.	21,4 mdr.	5,0 år
SOC	11,8 mdr.	12,2 mdr.	1,9 år

Medicinrådets vurdering af ekstrapolerede data for OS

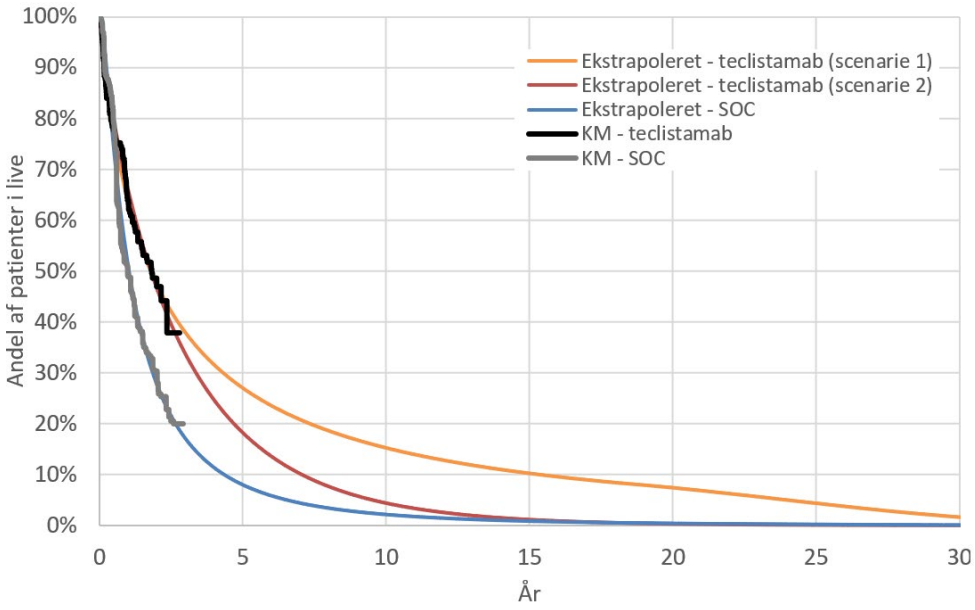
Medicinrådet har ikke foretaget ændringer til ansøgers valg af ekstrapolering for SOC. Som beskrevet ovenfor er patientgruppen, der står over for 4. linjebehandling, enten refraktære til carfilzomib-, pomalidomid- eller begge dele (penta-drug refraktære). Der findes ikke en nyere OS-opgørelse for patienter, der står overfor 4. linjebehandling, men som nævnt er reflekteret i studierne MM-03 [19] og I-Open [6]. Medicinrådet vurderer, at ansøgers bud er klinisk plausibelt på trods af, at estimatet er forbundet med en vis usikkerhed grundet analysemetoden. Valg af ekstrapolering for SOC har dog mindre betydning for analysernes resultat, da der er mindre variation mellem de ekstrapolerede kurver for SOC (se Figur 4).

Det er svært at vurdere den kliniske plausibilitet af de mulige ekstrapolerende kurver for teclistamab, da der på nuværende tidspunkt ikke findes yderligere data, som kan danne grundlag for valg af ekstrapolering. Alle parametriske modeller estimerer kurver, der stemmer godt overens med medianen observeret i MajesTEC-1, hvorimod kurvernes

hale estimerer forskel i andelen af langtidsoverlevere. Medicinrådet vurderer dog, at ansøgers valgte ekstrapolering for teclistamab synes at overestimere andelen af langtidsoverlevere, idet ca. 8 % af patienterne estimeres til at have en overlevelse lig baggrundsbefolkningen. Det drejer sig om tungt behandlede patienter, der når 4. linje, hvorfor en gennemsnitlig tid til død på 5,0 år virker højt.

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. Medicinrådet vælger at udarbejde to scenarier, hvor scenarie 1 præsenterer effekten af teclistamab jf. ansøgers antagelser vedr. ekstrapolering af OS, mens scenarie 2 præsenterer effekten af teclistamab ved valg af en mere konservativ, parametrisk fordeling til ekstrapolering af OS. I scenarie 2 ekstrapoleres OS med en Weibull-fordeling, der ligger blandt de tre pessimistiske kurver, og estimerer en gennemsnitlig tid til progression på ca. 2,9 år. Fremskrivningen af OS i både scenarie 1 og 2 vurderes at være klinisk plausible.

Figur 6 viser den observerede og ekstrapolerede OS-kurve for teclistamab og SOC anvendt i Medicinrådets scenarieanalyser.



Figur 6. Den observerede og ekstrapolerede OS-kurve for teclistamab og SOC i Medicinrådets scenarieanalyser

Den gennemsnitlige og mediane samlet overlevelse, baseret på de ekstrapolerede kurver anvendt i Medicinrådets scenarieanalyser, er præsenteret i Tabel 9.

Tabel 9. Den mediane og gennemsnitlige OS i Medicinrådets scenarieanalyser, ikke-diskonterede tal

Behandling	Median OS fra den indirekte sammenligning	Median OS i Medicinrådets analyser	Gennemsnitlig OS i Medicinrådets analyser
Teclistamab (scenarie 1)	21,9 mdr.	21,4 mdr.	5,0 år
Teclistamab (scenarie 2)	21,9 mdr.	21,4 mdr.	2,9 år
SOC	11,8 mdr.	12,2 mdr.	1,9 år

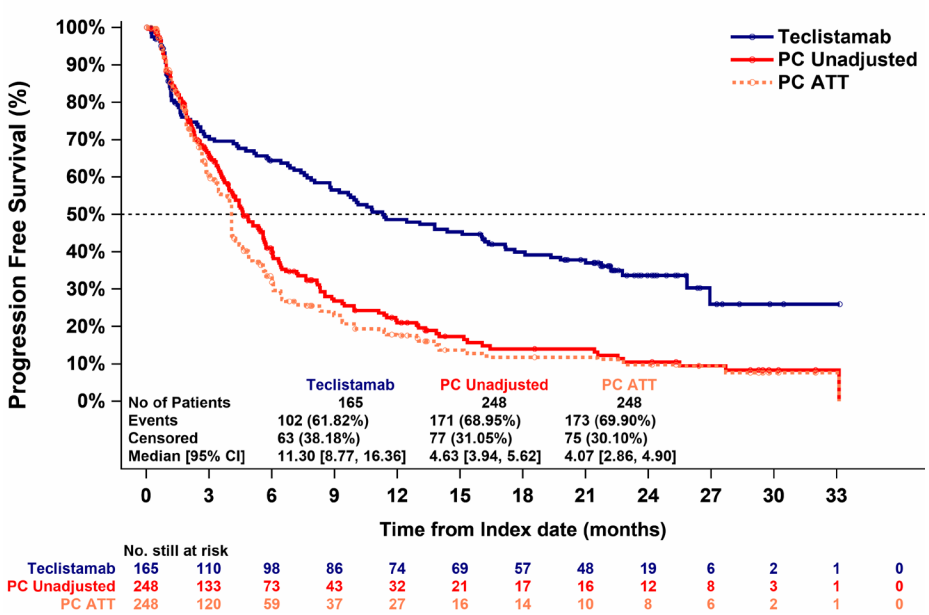
2.4.3 Progressionsfri overlevelse (PFS)

Ved seneste 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).

Det seneste data-cut fra LocoMMotion er oktober 2022, hvilket giver en median opfølgningstid på 26 måneder, og her er der registreret 171 (63,7 %) PFS-events fra den samlede population. PFS er i LocoMMotion på mediant 4,63 måneder (95 % CI: 3,94; 5,62).

I ansøgers justerede IPW-ATT-analyse var HR for PFS: 0,52 (95% CI: 0,40; 0,67), mens den ikke-justerede analyse resulterede i en HR for PFS: 0,48 (95% CI: 0,35; 0,64). Kaplan-Meier-data for PFS fremgår af Figur 7.

Nedenfor af Tabel 10 fremgår Kaplan-Meier estimater for den mediane PFS opgjort i måneder samt 12, 18 og 24-måneders PFS-rater for hhv. før og efter IPW-justering.



Figur 7 Kaplan-Meier-data for PFS

Tabel 10. Kaplan-Meier-estimater for PFS

Studie/PFS Analyse	Median (måneder) (95 % CI)	12-måneders rate, % (95 % CI)	18-måneders Rate, % (95 % CI)	24-måneders rate, % (95 % CI)	Relativ forskel (95 % CI)
Teclistamab	11,3 (8,77; 16,36)	48,6 (40,5 – 56,2)	39,9 (32,1 – 47,5)	33,7 (25,9 – 41,6)	-
LocoMMotion (ikke justeret)	4,63 (3,94; 5,62)	21,0 (15,3 – 27,3)	14,0 (9,1 – 20,0)	10,5 (6,1 – 16,3)	0,52 (0,40; 0,67)
Justeret ved brug af IPW-vægte					
LocoMMotion	4,07 (2,86; 4,90)	17,6	11,8	9,7	0,48 (0,35; 0,64)

Medicinrådets vurdering af PFS

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

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

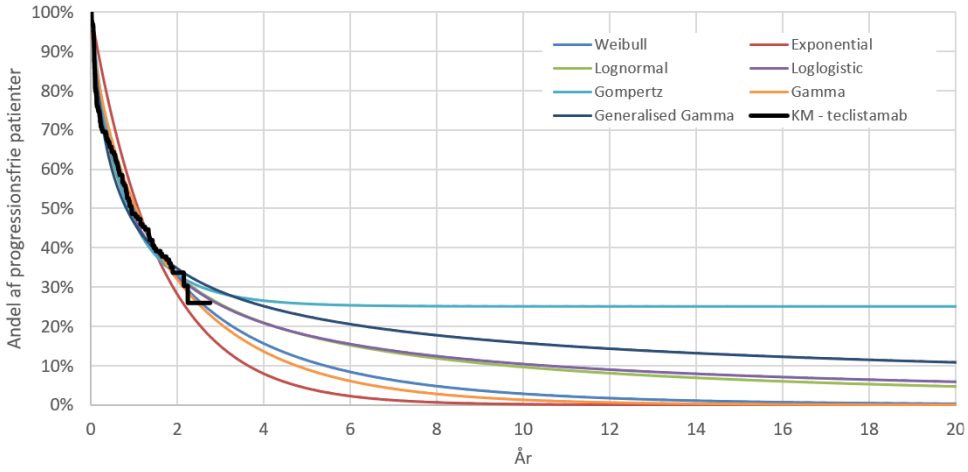
patienter i behandling med PomDex [19], de retrospektive studier MaMMOTH [20] og I-Open [6], hvor PFS for penta-refraktære patienter blev opgjort til ca. 2-4 måneder.

Ekstrapolering af PFS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

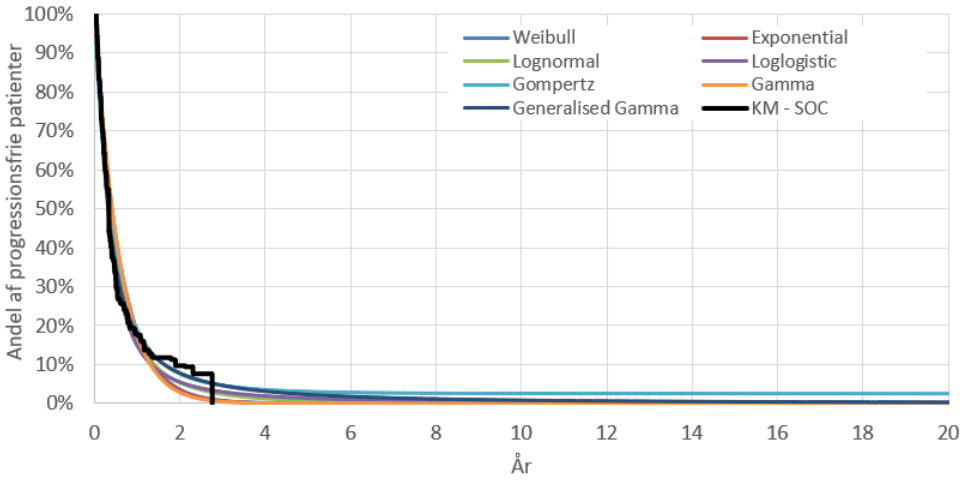
På samme vis som for OS-data, er det nødvendigt at ekstrapolere det observerede PFS-data, da opfølgningen i MajesTEC-1 og LocoMMotion er kortere end den anvendte tidshorisont. Ansøger vurderer på baggrund af kumulative hazard plots og Schoenfeld-residualer, at antagelsen om proportional hazard for det observerede PFS-data for teclistamab og SOC ikke kan afvises.

Ansøger har testet 7 standard parametriske modeller til ekstrapolering af PFS og vælger at anvende en log-normal fordeling til at ekstrapolere PFS for både teclistamb og SOC, se Figur 8 og Figur 9.

På samme vis som for OS-data findes der ikke langsigtede eksterne data for PFS for denne population, og valget af parametrisk fordeling for begge arme baseres på statistisk fit, visuel fit og klinisk plausibilitet af ekstrapolationerne ud over studiernes opfølgningstid. Hazard funktionen for både den log-normale og generaliserede gammafordeling har en initial stigning efterfulgt af et fald i risikoen for progression (se bilag 9.5), hvilket ansøger vurderer stemmer godt overens med det observerede data i både MajesTIC-1 og LocoMMotion. Ansøger vælger dog at anvende en log-normal fordeling for begge arme, da denne fordeling havde bedst statisk fit af de to kurver.

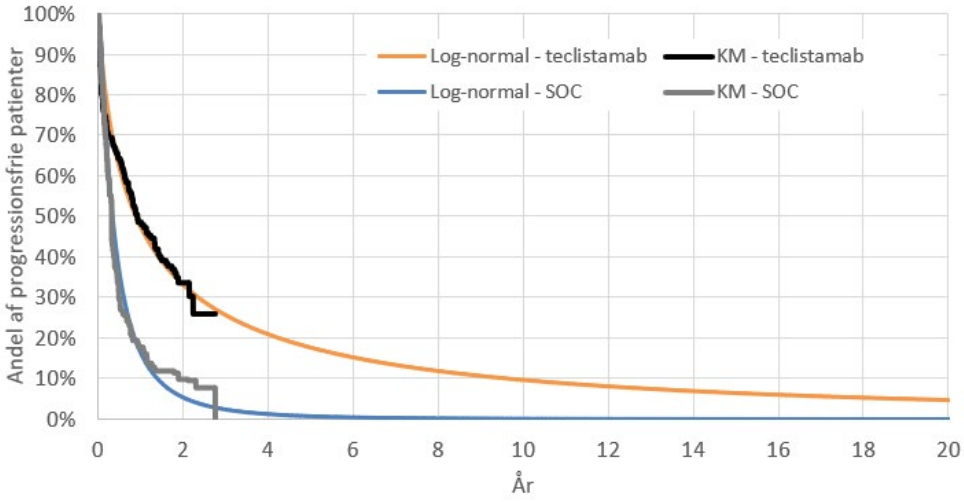


Figur 8. Ekstrapolering af progressionsfri overlevelse for teclistamab



Figur 9. Ekstrapolering af progressionsfri overlevelse for SOC

Figur 10 viser den observerede og ekstrapolerede PFS-kurve for teclistamab og SOC anvendt i ansøgers analyse.



Figur 10. Den observerede og ekstrapolerede PFS-kurve for teclistamab og SOC i ansøgers analyse

Den gennemsnitlige og mediane progressionsfri overlevelse, baseret på ansøgers ekstrapolerede kurver, er præsenteret i Tabel 11.

Tabel 11. Ansøgers antagelser vedr. den mediane og gennemsnitlige PFS, ikke-diskonterede tal

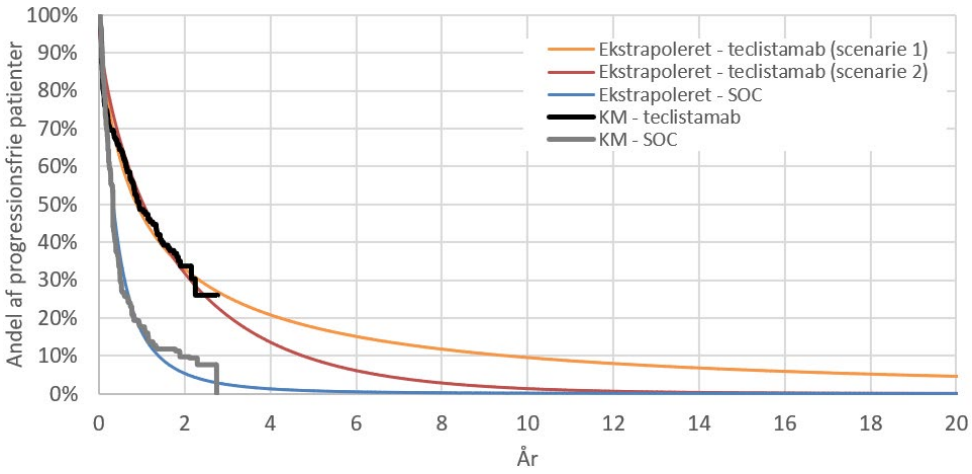
Behandling	Median PFS fra den indirekte sammenligning	Median PFS i ansøgers model	Gennemsnitlig PFS i ansøgers model
Teclistamab	11,3 mdr.	10,6 mdr.	3,7 år
SOC	4,1 mdr.	3,9 mdr.	0,6 år (7,6 mdr.)

Medicinrådets vurdering af ekstrapolerede data for PFS

Medicinrådet har ikke foretaget ændringer til ansøgers valg af ekstrapolering for SOC, da tiden til progression i modellen vurderes at være nogenlunde i overensstemmelse med studiedata fra MM-003 [19], MaMMOTH [20] og I-Open [6]. Derfor vurderes ansøgers valg af parametrisk fordeling at estimere et klinisk plausibelt kurveforløb for SOC.

På samme vis som for OS vurderer Medicinrådet, at ekstrapolering af PFS-data for teclistamab er behæftet med væsentlig usikkerhed, hvilket også ses i den store variation mellem de ekstrapolerede kurver ved år 6 i Figur 8. Medicinrådet ændrer ikke ved ansøgers valg af ekstrapolering for PFS for teclistamab i scenarie 1, men nedjusterer den progressionsfrie overlevelse i scenarie 2, hvor den samlede overlevelse også nedjusteres. I scenarie 2 ekstrapoleres PFS for teclistamab med den parametriske gammafordeling, som estimerer en gennemsnitlig tid til progression på 1,9 år. Gammafordelingen giver en klinisk plausibel sammenhæng mellem PFS og OS sammenholdt med en gennemsnitlig overlevelse på 2,9 år i Medicinrådets scenarie 2.

Figur 11 viser den observerede og ekstrapolerede PFS-kurve for teclistamab og SOC anvendt i Medicinrådets scenarieanalyser.



Figur 11. Den observerede og ekstrapolerede PFS-kurve for teclistamab og SOC i Medicinrådets scenarieanalyser

Den gennemsnitlige og mediane progressionsfri overlevelse, baseret på de ekstrapolerede kurver anvendt i Medicinrådets scenarieanalyser, er præsenteret i Tabel 12.

Tabel 12. Den mediane og gennemsnitlige PFS i Medicinrådets scenarieanalyser, ikke-diskonterede tal

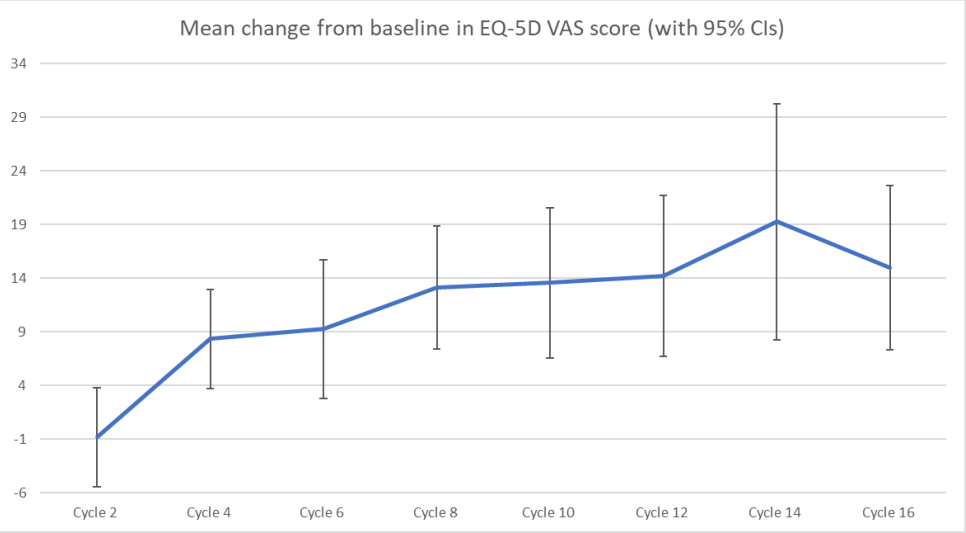
Behandling	Median PFS fra den indirekte sammenligning	Median PFS i Medicinrådets analyser	Gennemsnitlig PFS i Medicinrådets analyser
Teclistamab (scenarie 1)	11,3 mdr.	10,6 mdr.	3,7 år

Behandling	Median PFS fra den indirekte sammenligning	Median PFS i Medicinrådets analyser	Gennemsnitlig PFS i Medicinrådets analyser
Teclistamab (scenarie 2)	11,3 mdr.	10,6 mdr.	1,9 år
SOC	4,1 mdr.	3,9 mdr.	0,6 år (7,6 mdr.)

2.4.4 Helbredsrelateret livskvalitet

2.4.4.1 EQ-5D VAS

EQ-5D VAS er et mål for helbredsrelateret livskvalitet udviklet til evaluering af patientens selvrapporterede helbredstilstand via en visuel analog skala, der giver et aggregeret estimat på en skala fra 0 til 100 (0 og 100 er hhv. det værst og det bedst tænkelige helbred). EQ-5D VAS er en del af det generiske spørgeskema. EQ-5D-5L evaluerer patienternes selvrapporterede tilstand vedr. bevægelighed, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter samt smerte/ubehag og angst/depression. I ansøgningens gennemgang af klinisk effekt og sikkerhed præsenteres upublicerede målinger fra EQ-5D VAS. Besvarelser på EQ-5D VAS er for patienter, der indgik i fase 2 i MajesTEC-1 indsamlet ved baseline og ved hver behandlingsserie i op til serie 16, data-cut for indsamling af EQ-5D VAS var 4. januar 2023, se Figur 12.



Figur 12. EQ-5D VAS-score ændring fra baseline over tid samt 95 % konfidensinterval fra MajesTEC-1

For LocoMMotion har ansøger indsendt data fra baseline samt opfølgning før og post efterfølgende behandling. Baseline compliance for MajesTEC-1 og LocoMMotion var på hhv. 77 % og 80,1 %. Ansøger har inkluderet en sammenlignende analyse mellem den gennemsnitlige ændring i EQ-5D VAS-score fra baseline for teclistamab (baseret på fase II-delen af MajesTEC-1) og SOC (LocoMMotion) præsteret ved European Hematology Association (EHS) kongressen i juni 2023, og fremgår af Tabel 13.

Tabel 13. Den gennemsnitlige ændring i EQ-5D VAS-score fra baseline for teclistamab og SOC. Den positive værdi repræsenterer en forbedring

EQ-5D VAS	Teclistamab (n= 85)	SOC (n=170)	Forskel i ændring
Ændring fra baseline, score	9,5 (4,3; 14,7)	4,4 (0,0; 8,9)	5,1 (0,9; 9,2)*

*P<0.05

2.4.4.2 EORTC QLQ-C30

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. 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. For LocoMMotion har ansøger indsendt data fra baseline samt opfølgning før efterfølgende behandling og postefterfølgende behandling. Baseline compliance for MajesTEC-1 og LocoMMotion var på hhv. 83 % og 80,3 %. Ansøger har inkluderet en sammenlignende analyse mellem den gennemsnitlige ændring i EORTC QLQ-C30 score fra baseline for teclistamab (baseret på fase II-delen af MajesTEC-1) og SOC (LocoMMotion) præsteret ved European Hematology Association (EHS) kongressen i juni 2023. Resultatet for den samlede ændring af EORTC QLQ-C30 score fremgår af Tabel 14, mens ændring af de forskellige underdomæner på funktions- og symptomskalaen kan findes i bilag 9.3.

Tabel 14. Den gennemsnitlige ændring i EORTC QLQ-C30 score fra baseline for teclistamab og SOC. Den positive værdi repræsenterer en forbedring

EORTCHQLQ-C30	Teclistamab (n= 85)	SOC (n=170)	Forskel i ændring
Ændring fra baseline, GHS score	10,3 (4,7; 15,8)	3,8 (–1,2; 8,8)	6,4 (1,8; 11,1)**

*P<0.05; **P<0.01

Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Den naive sammenstilling for helbredsrelateret livskvalitet er baseret på et spinkelt datagrundlag og forbundet med stor usikkerhed. Data for EQ-5D VAS og EORTC QLQ-C30 indikerer dog begge, at der er en bedring i den helbredsrelaterede livskvalitet i løbet af behandlingsforløbet med teclistamab, idet både EQ-5D VAS-scoren og GHS-scoren blev forbedret med gennemsnitligt 10 point fra baseline. Den helbredsrelaterede livskvalitet evalueret for patientpopulationen i LocoMMotion er ikke helt sammenlignelig, idet data ikke er indsamlet helt på samme måde. I LocoMMotion indikerer det tilgængelige data, at behandling med SOC giver en gennemsnitlig forbedring fra baseline på ca. 4 point både evalueret ved EQ-5D VAS-scoren og GHS-scoren.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

Ansøger har leveret nedenstående oversigt i Tabel 15 sikkerhedsdata fra MajesTEC-1 og LocoMMotion med opgørelser over andelen, der oplevede uønskede hændelser. Opgørelserne er fra MajesTEC-1 suppleret med data fra EPAR [11]og den nylige publikation af Nooka et al [14]. 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. De hyppigst rapporterede grad 3 eller 4 behandlingsrelaterede uønskede hændelser relateret til både teclistamab og SOC var af hæmatologisk karakter. I alt oplevede 87,3 % patienter i MajesTEC-1 hæmatologiske uønskede hændelser af grad 3/4 mod 40,7 % af patienterne i LocoMMotion. I Både MajesTEC-1 og LocoMMotion var neutropeni (rapporteret for hhv. 65,5 % og 17, 3 %) den mest hyppige uønskede hændelsestype efterfulgt af anæmi (rapporteret for hhv. 37,6 % og 10,9 %) og trombocytopeni (rapporteret for hhv. 22,4 % og 19,4 %), hvoraf der i alle tilfælde var flere rapporteret for MajesTEC-1 sammenlignet med LocoMMotion.

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.

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.

Fatale TEAE blev rapporteret for 20,6 % af patienterne i MajesTEC-1, og 7,7 % af patienterne i LocoMMotion, som for begge studier hovedsageligt blev tilskrevet infektioner. Dog blev 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 [14]. LocoMMotion forløb tidligere med inklusion af patienter mellem den 2. august 2019 til 26. oktober 2020. Der er ikke en særskilt opgørelse for covid-19-infektioner tilgængelig fra LocoMMotion.

Tabel 15. 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)	SOC LocoMMotion (n=249)
Den samlede andel af patienter, som oplevede TEAE	165 (100,0 %)	215 (86,7 %)

Uønskede hændelser	Teclistamab MajesTEC-1 (n=165)	SOC LocoMMotion (n=249)
TEAE relateret til studiemedicin	154 (93,3 %)	NA
Andel af TEAE grad 3-4	156 (94,5 %)	144 (58,1 %)
Alvorlige TEAE	113 (68,5 %)	84 (33,9 %)
Alvorlige TEAE relateret til studiemedicin	53 (32,1 %)	91 (36,7 %)
Behandlingsophør forsaget af TEAE	8 (4,8 %)	23 (9,3 %)
Fatale TEAE	34 (20,6 %)	21 (8,5 %)
Død forsaget af covid-19	18 (10,9 %)	NA
Hændelsestyper grad 3-4 som rapporteres hos ≥ 5 %		
Anæmi	37,6 %	10,9 %
CRS, Grad 1-2	71,5 %	NA
CRS, Grad 3+	0,6 %	NA
Hypertension	6,1 %	NA
Hypofosfatæmi	6,7 %	NA
Leukopeni	9,1 %	6,0 %
Lymfopeni	34,5 %	7,7 %
Neutropeni	65,5 %	17,3 %
Pneumoni	13,3 %	NA
Thrombocytopeni	22,4 %	19,4 %
NA: *not available*		

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Sammenligningen af sikkerhed er usikker pga. den uforankrede indirekte sammenligning af et klinisk studie overfor et prospektivt observationelt studie. Ulig sammenligningen af klinisk effekt er der her ikke justeret for, at studiepopulationen i MajesTEC-1 er forskellig fra LocoMMotion kohorten. LocoMMotion kohorten er ældre og i lidt dårligere almentilstand og er ikke blevet selekteret ift. eksklusionskriterier som patienterne fra

MajesTEC-1. Til gengæld har studiepopulationen i MajesTEC-1 fået flere forudgående behandlingslinjer, se afsnit 2.3.1. Forskellene i studiedesign kan medføre forskelle i, hvordan sikkerhedsdata er indsamlet og opgjort.

Det bemærkes, at MajesTEC-1 forløb, mens covid-19-pandemien var på sit højeste, og før der var vacciner tilgængelige. Særligt sammenstillingen af fatale uønskede hændelser skal derfor tolkes med forbehold, idet LocoMMotion forløb lidt tidligere og ikke har en særskilt opgørelse for covid-19. Påvirkningen fra covid-19 er derfor ikke til at sammenligne. Det er ligeledes uvist, hvor sårbare patienterne i fremtiden er overfor covid-19 og lignende infektioner.

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

Dog er der samlet set en højere forekomst af uønskede hændelser i MajesTEC-1 sammenlignet med LocoMMotion. For både MajesTEC-1 og LocoMMotion 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.

2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

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

Der er væsentlig forskel på studiepopulationen i MajesTEC-1 og kohorten i LocoMMotion. Ansøger foretager derfor en justeret analyse, hvori LocoMMotion kohorten matches op imod MajesTEC-1 studiepopulationen på 15 udvalgte baselinekarakteristika. Analysen er beskrevet og diskuteret i afsnit 2.4.1. Den justerede analyse gør populationerne mere sammenlignelige, men manglen på randomisering betyder, at der forsat er risiko for bias i sammenligningen. Derudover er der flere eksklusionskriterier Majes-TEC1, hvilket kan have betydning for sammenligneligheden. SOC-behandlingen i LocoMMotion inkluderer 92 forskellige behandlinger, hvoraf en del adskiller sig fra dansk klinisk praksis, hvilket tilfører indirekthed til komparatorarmen.

Andre usikkerheder forbundet med vurderingen kommer af, at data for teclistamab alle kommer fra fase 1b/2-studiet MajesTEC-1 med relativt få patienter (n=165) samt, at bispecifikke antistoffer er en ny behandlingsmodalitet ift. myelomatose, og derfor er den kliniske erfaring med sikkerhed og effekt på længere sigt meget begrænset. Dette skal dog ses i forhold til patienternes generelle prognose ved 4. linjebehandling.

3. Sundhedsøkonomisk analyse

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

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

3.1 Analyseperspektiv

Den sundhedsøkonomiske analyse er udarbejdet med et begrænset samfundsperspektiv, hvor effekten (QALY) og omkostningerne diskonteres med 3,5 % pr. år fra år i de første 35 år og 2,5 % fra år 36. I modellen anvendes en livslang tidshorisont på 40 år, da patienterne i gennemsnit er ca. 64 år, når de indtræder i modellen. Modellens cyklusvarighed er 7 dage, og ansøger anvender *half-cycle correction.*

Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv
Det er Medicinrådets vurdering, at ansøgers valgte tidshorisont ikke er passende for analysen, da medianalderen for den danske patientpopulation, jf. afsnit 2.3.1, generelt er ældre. Derfor antages medianalderen at være tættere på de 68 år, som er medianalderen i LocoMMotion. I Medicinrådets analyser justeres alderen derfor til 68 år og tidshorisonten til 32 år for at afspejle danske patienter. Opjusteringen af alderen har betydning for aldersjustering af nytteværdierne samt justering af de ekstrapolerede overlevelseskurver for baggrundsdødelighed. Det bemærkes, at effektdata ikke er justeret.

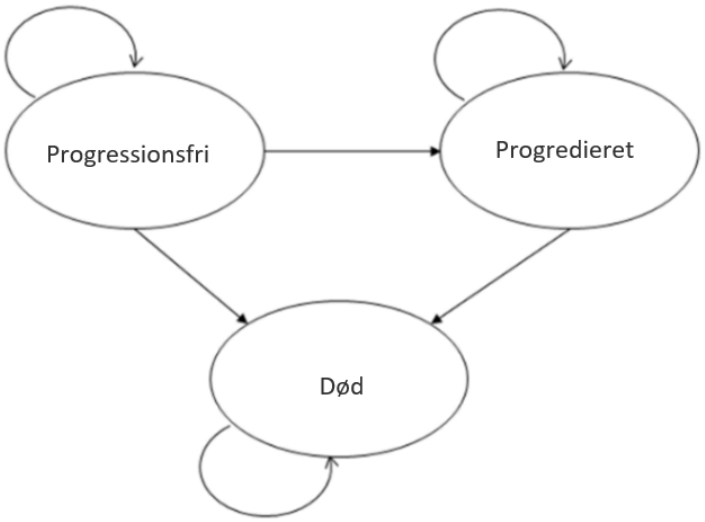
3.2 Model

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

Ansøgers model består af tre stadier: progressionsfri, progredieret og død. Se Figur 13 for de forskellige sygdomsstadier, og hvordan patienten kan bevæge sig mellem dem. Alle patienter starter i sygdomsstadiet progressionsfri, hvor patienterne modtager behandling med teclistamab eller SOC.

Patienternes bevægelse gennem modellen bestemmes ud fra ekstrapolerede forløbsdata. Patienternes tid i det progressionsfrie stadie defineres ud fra ekstrapoleret PFS-data fra MajesTEC-1 og LocoMMotion (afsnit 2.4.3). Fra det progressionsfrie stadie

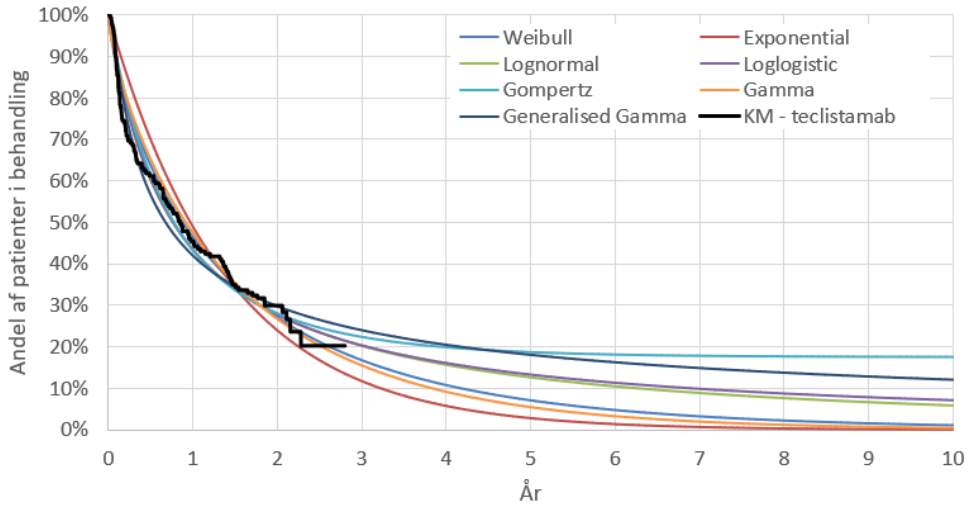
kan patienten bevæge sig videre til stadierne progredieret eller død. Den samlede tid, patienterne befinder sig i det progredierede stadie, estimeres ud fra forskellen mellem PFS- og OS-data fra MajesTEC-1 og LocoMMotion, som den andel af patienter, der hverken er progressionsfrie eller døde. Fra det progredierede stadie kan patienten udelukkende bevæge sig til det absorberende stadie død. Andelen af patienter i stadiet død estimeres ud fra OS-data fra MajesTEC-1 og LocoMMotion (afsnit 2.4.2).



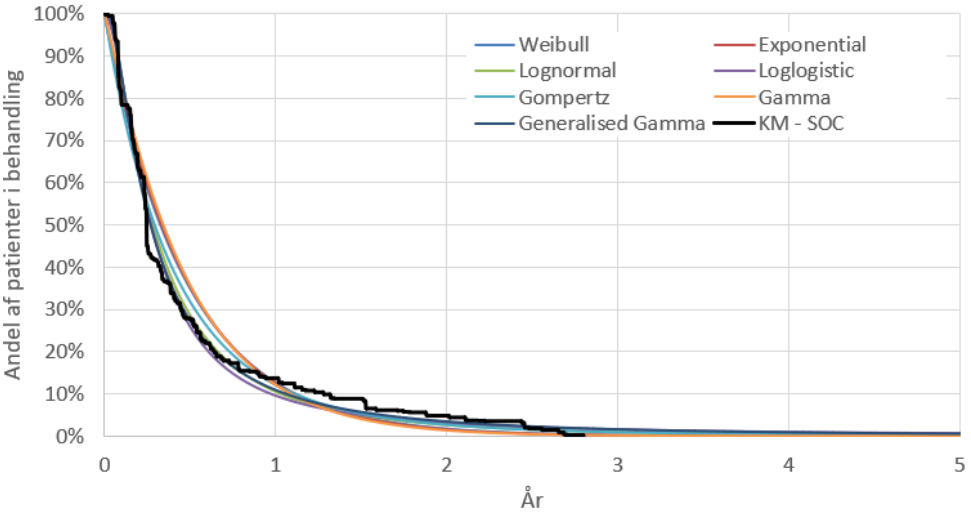
Figur 13. Modelstruktur i ansøgers model

Udover effektmålene OS og PFS er det også nødvendigt med et estimat for behandlingsvarigheden (TTD) for teclistamab og SOC. Ansøger har baseret behandlingsvarigheden for begge behandlinger på den gennemsnitlige tid til behandlingsophør fra MajesTEC-1 og LocoMMotion.

Ansøger har testet 7 standard parametriske modeller til ekstrapolering af TTD. Ansøger har valgt at anvende en log-normal fordeling til både teclistamab og SOC, se Figur 14 og Figur 15. Udover at den log-logistiske fordeling har et godt statistisk fit til det observerede data, estimerer fordelingen ikke behandling efter progression, idet kurven for behandlingsvarighed ikke krydser kurven for progressionsfri overlevelse.

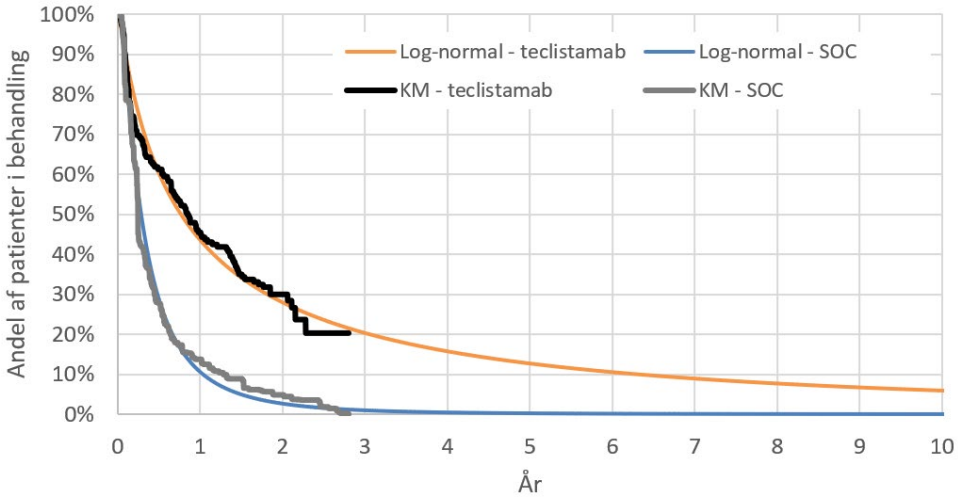


Figur 14. Ekstrapolering af behandlingsvarigheden for teclistamab



Figur 15. Ekstrapolering af behandlingsvarigheden for SOC

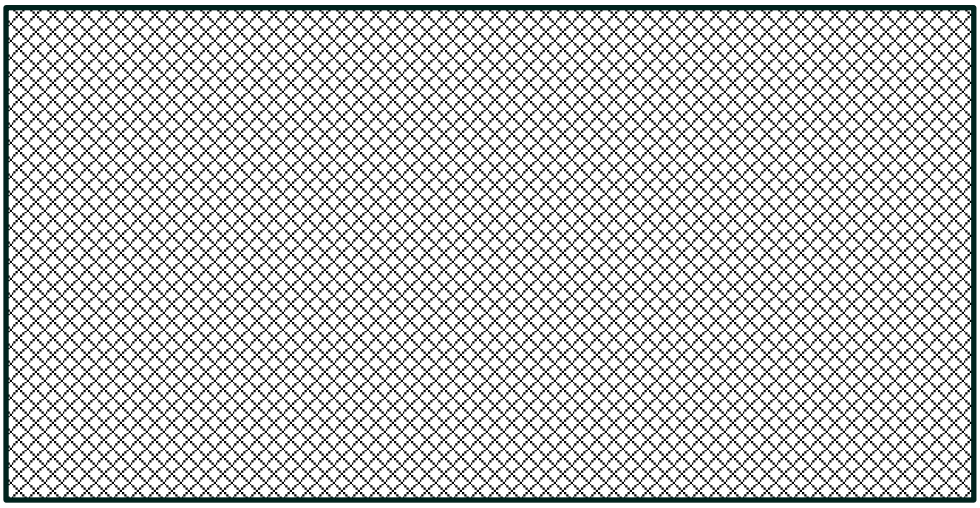
Figur 16 viser den observerede og ekstrapolerede TTD-kurve for teclistamab og SOC anvendt i ansøgers analyse.



Figur 16. Den observerede og ekstrapolerede kurve for behandlingsvarighed for teclistamab og SOC i ansøgers analyse

I MajesTEC-1 var det muligt at reducere doseringshyppigheden fra hver uge til hver 2. uge. I alt skiftede 63 patienter ud af 165 patienter fra ugentlig dosering til dosering hver 2 uge, hvoraf 9 af disse patienter fortsatte med dosering hver fjerde uge, og 2 patienter gik tilbage til ugentlig dosering. Den mediane tid til skift til hver 2. uge doseringsplan var 11,3 måneder.

Ansøger anvender derfor også en kurve for andel af patienter, der er på ugentlig doseringsplan, til at estimere andelen af patienter på hhv. ugentlig og hver 2. uge doseringsplan. Arealet under kurven for ugentlig dosering definerer andelen af patienter i ugentlig dosering, og området mellem kurven for behandlingsvarighed og kurven for ugentlig dosering definerer andelen på hver 2. uge doseringsplan. Via denne metode skifter patienterne kontinuerligt over på hver 2. uge doseringsplan, som observeret i MajesTEC-1, i modellen.



Figur 17. Den observerede og ekstrapolerede kurve for behandlingsvarighed og andel af patienter på ugentlig dosering på teclistamab i ansøgers analyse

Tabel 16 viser de estimerede gennemsnitlige behandlingsvarigheder, PFS og OS for teclistamab og SOC, som benyttes i ansøgers analyse.

Tabel 16. Modelleret gennemsnitlig behandlingsvarighed samt varighed i PFS og OS i ansøgers analyse

Behandling	Behandlingsvarighed	PFS	OS
Teclistamab	2,6 år	3,7 år	5,0 år
SOC	0,5 år (5,9 mdr.)	0,6 år (7,6 mdr.)	1,9 år

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

Medicinrådets vurdering af model

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

På samme vis som for PFS og OS vurderer Medicinrådet, at ekstrapolering af TTD-data (behandlingsvarighed) for teclistamab er behæftet med usikkerhed, hvilket også ses i den store variation mellem de ekstrapolerede kurver ved år 6 i Figur 14. Medicinrådet ændrer ikke ved ansøgers valg af ekstrapolering for behandlingsvarighed for teclistamab i scenarie 1, men nedjusterer behandlingsvarigheden i scenarie 2, hvor den progressionsfri- og samlede overlevelse også nedjusteres. I scenarie 2 ekstrapoleres TTD for teclistamab med den parametriske fordeling eksponentielt, som estimerer en gennemsnitlig behandlingsvarighed på 1,4 år. Gammafordelingen giver en klinisk plausibel sammenhæng mellem behandlingsvarighed og PFS sammenholdt med en gennemsnitlig tid til progression på 1,9 år i Medicinrådets scenarie 2.

Tabel 17 viser de estimerede gennemsnitlige behandlingsvarigheder, PFS og OS for teclistamab og SOC, som benyttes i Medicinrådets scenarieanalyser.

Tabel 17. Modelleret gennemsnitlig behandlingsvarighed samt varighed i PFS og OS i Medicinrådets scenarieanalyser

Behandling	Behandlingsvarighed	PFS	OS
Teclistamab (scenarie 1)	2,6 år	3,7 år	5,0 år
Teclistamab (scenarie 2)	1,4 år	1,9 år	2,9 år
SOC	0,5 år (5,9 mdr.)	0,6 år (7,6 mdr.)	1,9 år

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

Jf. doseringsskemaet for teclistamab i Tabel 1 kan patienter skifte til dosering hver 2. uge, hvis de har haft komplet respons eller bedre i mindst 6 måneder. De fleste patienter i MajesTEC-1, der skiftede til dosering hver 2. uge, (54 ud af 63 patienter) opfyldte dette kriterium. Allerede efter ca. 3-måneders behandling begynder en andel af patienterne at skifte til dosering hver 2. uge i MajesTEC-1, se Figur 17. Modellen er baseret på en

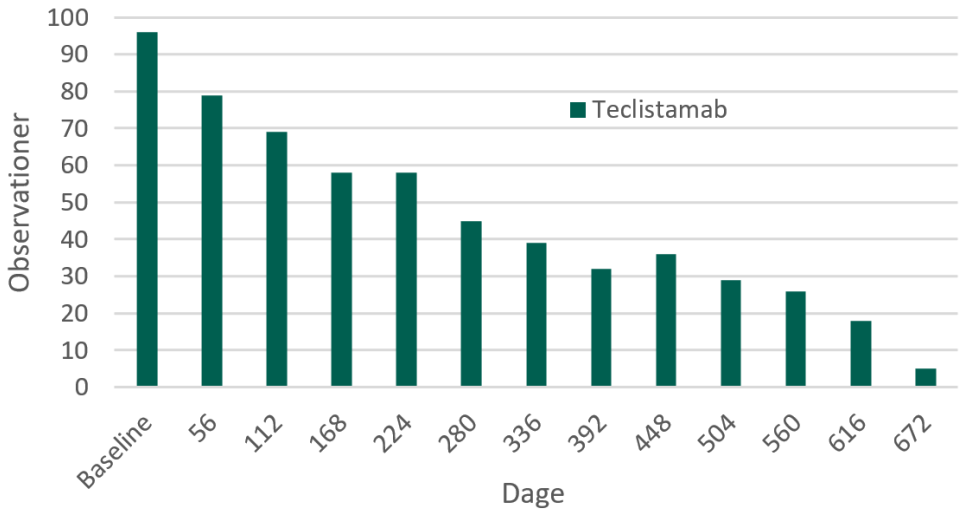
antagelse om, at de patienter, der er på hver 2. uge doseringsplan ved data cut, vil forblive på denne doseringsplan i resten af den tid, som de er i behandling. I MajesTEC-1 var det kun 2 patienter, der skiftede tilbage til ugentlig dosering.

Udover ansøgers metode til at estimere andelen af patienter, der skifter doseringsplan, har ansøger også inkluderet muligheden for at estimere andelen af patienter i MajesTEC-1, der skiftede doseringsplan vha. den mediane tid til skift. Via denne metode antages alle 63 patienter, der skiftede til hver 2. uge doseringsplan i MajesTEC-1, at skifte doseringsplan efter 11,3 måneder. Det er uklart, hvad den gennemsnitlige tid til skift var i MajesTEC-1. Medicinrådet vælger at undersøge betydningen af denne estimeringsmetode for analysernes resultat i en følsomhedsanalyse.

3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

I MajesTEC-1 blev helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) indsamlet for ITT-populationen med det generiske instrument EQ-5D-5L med det formål at identificere gennemsnitlige EQ-5D-værdier under progressionsfri sygdom. Opsamling af data forekom ved baseline og efterfølgende hver 8. uge indtil progression eller behandlingsophør, hvorefter data blev indsamlet hver 16. uge. Den gennemsnitlige besvarelsesprocent var 77 % ved baseline og 78 % til og med dag 448 (cyklus 16). Måling af HRQoL blev udfyldt inden kliniske tests, procedurer eller andre konsultationer, der potentielt kunne påvirke patienternes opfattelse af deres nuværende helbredstilstand.

Antallet af observationer for progressionsfrie patienter kan ses i Figur 18. Ansøger anvender data for teclistamab som proxy for livskvaliteten for patienter behandlet med SOC.



Figur 18. Antallet af EQ-5D-5L-observationer for progressionsfrie patienter i MajesTEC-1 for ITT-populationen

Ansøger anvender nytteværdier opdelt på sygdomsstadierne; progressionsfri og progredieret, som reflekterer den helbredsrelaterede livskvalitet, patienterne har i de pågældende stadier. Nytteværdierne er vægtet med danske præferencevægte [2] og

aldersjusteret for at tage højde for den øgede morbiditet og funktionsnedsættelse, der generelt er forbundet med stigende alder. Nytteværdierne i det progressionsfrie stadie modellerer ansøger som tidsafhængige nytteværdier, da ansøger observerer, at nytteværdierne for patienterne steg i den observerede periode fra baseline til dag 672 (cyklus 24) fra baseline i MajesTEC-1, se Tabel 18. Ansøger vurderer, at nytteværdien i den sidste måling (dag 672 = cyklus 24) er baseret på et lille antal patienter, hvorfor de anvender nytteværdien fra forrige måling til at estimere den forventerede nytteværdi for patienter, der er progressionsfrie, efter dag 616 (cyklus 22) i den sundhedsøkonomiske model. Ansøger antager dermed, at den opnåede helbredsrelaterede livskvalitet ved dag 616 (cyklus 22) bevares så længe, patienten er progressionsfri.

Tabel 18. Tidsafhængige nytteværdier fra MajesTEC-1 for patienter i det progressionsfrie stadie

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

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

I MajesTEC-1 er der ligeledes indsamlet livskvalitetsdata for patienter, der er progredieret. Her estimerer ansøger en nytteværdi på 0,740 [0,621; 0.859] baseret på 23 observationer. Ansøger antager, at patienterne, der er progredieret, har denne nytteværdi fra progression og indtil død.

Ansøger har inkluderet fald i nytteværdi i forbindelse med bivirkninger af grad 3+ for at reflektere det midlertidige fald i HRQoL, som patienten oplever i forbindelse med bivirkninger, se Tabel 15 i afsnit 2.5. Fald i nytteværdierne stammer fra ekstern litteratur, mens varigheden af bivirkningen stammer fra MajesTEC-1, se Tabel 19. Faldet tilskrives som et engangsfald i modellens første cyklus.

Tabel 19. Anvendte fald i nytteværdier samt faldets varighed for bivirkninger af grad 3+

	Fald i nytteværdi	Reference	Varighed [dage]
Anæmi	-0,31	Ossa et al. (2007) [21]	9,0
CRS, Grad 1-2*	-0,11	CARTITUDE-1 (2021) [22]	3,2
Hypertension	0,00	Antages ikke at være forbundet med fald i helbredsrelateret livskvalitet	8,8
Hypofosfatæmi	-0,15	Antages at være det same som neutropeni	13,7
Leukopeni	-0,07	Bacelar et al. (2014) [23]	14,5
Lymfopeni	-0,07	Bacelar et al. (2014) [23]	51,7
Neutropeni	-0,15	Lloyd et al. (2006) [24]	42,1
Pneumoni	-0,19	Cykert et al. (1999) [25]	12,8
Trombocytopeni	-0,31	Antages at være det same som anæmi	22,9

Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang vedrørende estimering af nytteværdier for patienterne baseret på EQ-5D-5L med danske præferencevægte og aldersjustering.

Den estimerede livskvalitet for progressionsfrie patienter ligger tæt på den estimerede helbredsrelaterede livskvalitet for en gennemsnitlige person i Danmark (0,9). Medicinrådet vurderer, at selvom patienter, der påbegynder 4. linjebehandling er tungt behandlede patienter, så er det stadig patienter, som ikke er mindre fysisk påvirket af deres sygdom end øvrige patienter. Derfor synes det plausibelt, at nytteværdien ligger højt. Dog bemærker Medicinrådet, at nytteværdien for det progressionsfrie stadie (0,875), som anvendes fra dag 616 (cyklus 22) og indtil progression, ligger højere end den

gennemsnitlig nytteværdi observeret for progressionsfrie patienter i MajesTEC-1, som ligger på 0,840. For at undersøge betydningen af tidsafhængige vs. fast nytteværdi, udarbejder Medicinrådet en følsomhedsanalyse, hvor den gennemsnitlige nytteværdi for progressionsfrie patienter anvendes i hele den tid, som patienterne er progressionsfrie.

Patienterne kan være mere påvirket af deres sygdom ved progression, idet den helbredrelaterede livskvalitet vil dale i takt med flere symptomer og højere risiko for infektioner. Da den helbredsrelaterede livskvalitet for progredierede patienter er målt kort efter, patienterne er progredieret, og samtidig baseret på et meget lavt antal observationer, er estimatet for nytteværdien i det progredierede stadie forbundet med stor usikkerhed. Det har dog mindre betydning for analysernes resultat, idet tiden i det progredierede stadie er nogenlunde ens mellem teclistamab og SOC.

3.4 Omkostninger

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

3.4.1 Lægemiddelomkostninger

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

Doser anvendt i ansøgers analyse er hentet i de respektive lægemidlers produktresuméer (SPC'er) og er de samme doser, som er anvendt i MajesTEC-1 og LocoMMotion, se afsnit 2.3.2 og 2.3.3 for beskrivelsen af og dosering for intervention og komparatorerne.

For lægemidler doseret efter kropsvægt og kropsoverfladeareal (BSA) antager ansøger en gennemsnitlig vægt på 75,0 kg og en gennemsnitlig BSA på 1,83 m^2 baseret på data fra MajesTEC-1-studiet. Ansøger inkluderer lægemiddelspild i analysen. 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.

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende opgørelse af lægemiddelomkostninger. Det er dog usikkert, om 50 % af patienterne vil kunne dele hætteglas mellem sig. Der findes to størrelser hætteglas (30 mg og 153 mg), så hvor mange patienter det kan deles imellem afhænger af dosis, og hvilket hætteglas man

bruger. Det er dog Medicinrådets vurdering, at de større behandlende afdelinger er opmærksomme på at organisere deling af hætteglas ved at indkalde patienterne til administration på de samme dage. Om det vil gælde for 50 % af patienterne er dog usikkert. Medicinrådet udarbejder derfor en følsomhedsanalyse, hvor deling af hætteglas mellem patienterne varieres mellem 30 % til 70 %.

Medicinrådet anvender ansøgers estimat for kropsvægt og BSA. Medicinrådet udskifter priserne på lægemidlerne fra AIP til sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 20.

Tabel 20. Anvendte lægemiddelpriser, SAIP (januar 2024)

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

3.4.2 Administrationsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger til administration af de behandlinger, der administreres ved subkutan administration eller intravenøs infusion, mens lægemidler, der administreres oralt, ikke genererer nogle omkostninger i modellen. Hertil anvender ansøger DRG-taksten 17MA98 (MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år).

Patienten indlægges ved administration af de første to doseringer af teclistamab, da patienten skal monitoreres. Derfor antager ansøger 4-dages indlæggelse i uge 1 og 2-dages indlæggelse i uge 2. Ansøger værdisætter indlæggelse i form af dagsomkostninger for DRG-taksten 16MA11 (Observation for sygdom i blod og bloddannende organer).

Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger
Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med administration.

Medicinrådet opdaterer 2022 DRG-taksten til 2023-takst, se Tabel 21.

Tabel 21. Omkostninger relateret til subkutan administration eller intravenøs infusion af lægemidler

Ressourceforbrug	Enhedsomkostning [DKK]	Reference
Lægemiddeladministration	2.005	DRG 17MA98 (2023)

Ressourceforbrug	Enhedsomkostning [DKK]	Reference
Hospitalsindlæggelse pr. dag	4.153	DRG 16MA11 (2023)

3.4.3 Monitoreringsomkostninger

Ansøger har inkluderet monitoreringsomkostninger relateret til modellens helbredsstadier. 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 teclistamab eller SOC. Ansøger baserer sine antagelser vedr. frekvens for monitorering på ansøgers adspurgte kliniker.

Monitoreringen består af en række tests, en blodprøve og et besøg ved en hæmatolog, og ansøger anvender opgørelser fra Lægeforeningens Takstkort29A til at estimere enhedsomkostningerne.

Medicinrådets vurdering af monitoreringsomkostninger
Medicinrådet ændrer opgørelsen af omkostningerne relateret til en hæmatologisk konsultation, så den bygger på en makrobaseret tilgang med DRG-takster. Medicinrådet anvender i stedet DRG-taksten 17MA98 (MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år), svarende til 2.005 kr. Derudover ekskluderer Medicinrådet ansøgers omkostninger til hhv. blodprøver og tests, da disse omkostninger er dækket af taksten.

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og øvrige antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med monitorering. Monitoreringsfrekvenserne anvendt i Medicinrådets analyser kan ses i Tabel 22.

Tabel 22. Monitoreringsfrekvenser for progressionsfri og progredierede patienter anvendt i Medicinrådets analyser

	Progressionsfrie	Progredierede	Enhedsomkostning [DKK]	Reference
Hæmatolog	Hver måned	Hver måned	2.005	DRG 17MA98 (2023)

3.4.4 Bivirkningsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger til behandling af alle bivirkninger af grad 3-4, som forekom i mere end 5 % af patienterne i enten MajesTEC-1 og LocoMMotion. Ansøger vælger dog ligeledes at inkludere CRS grad 1-2. Ansøger anvender DRG-takster til at estimere omkostninger forbundet med behandling af bivirkningerne, se Tabel 23.

Tabel 23. Omkostninger relateret til uønskede hændelser af grad > 3 ved behandling med teclistamab og SOC

	Teclistamab	SOC	Enhedsomkostning [DKK]	Reference
Anæmi	37,6 %	10,9 %	41.278	DRG 2022: 16MA05
CRS, Grad 1-2*	71,5 %	NA	3.108	DRG 2022: 18MA04
Hypertension	6,1 %	NA	16.630	DRG 2022: 05MA11
Hypofosfatæmi	6,7 %	NA	6.224	DRG 2022: 23MA05
Leukopeni	9,1 %	6,0 %	14.836	DRG 2022: 17MA05
Lymfopeni	34,5 %	7,7 %	14.836	
Neutropeni	65,5 %	17,3 %	18.926	DRG 2022: 49PR07
Pneumoni	13,3 %	NA	40.070	DRG 2022: 04MA13
Trombocytopeni	22,4 %	19,4 %	38.408	DRG 2022: 16MA03

*CRS, grad 1-2 inkluderes, da disse vurderes at være behandlingskrævende.

NA: not available

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. Samtidig vurderes det, at flere af de uønskede hændelser håndteres ved et ambulant besøg, mens det kun vil være pneumoni og neutropeni, der vil kræve indlæggelse. Medicinrådet ændrer derfor enhedsomkostningen til at dække over et ambulant besøg for de øvrige uønskede hændelser listet i Tabel 23.

Medicinrådet opdaterer derudover 2022 DRG-taksten til 2023-takst.

3.4.5 Terminale omkostninger

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

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

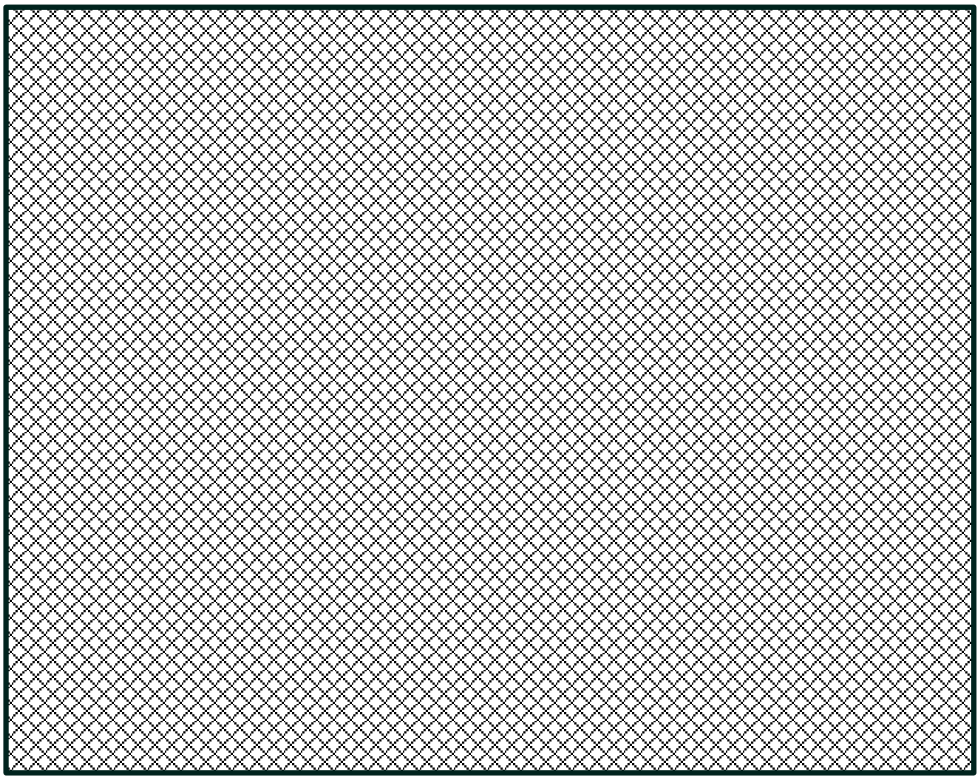
3.4.6 Efterfølgende behandlinger

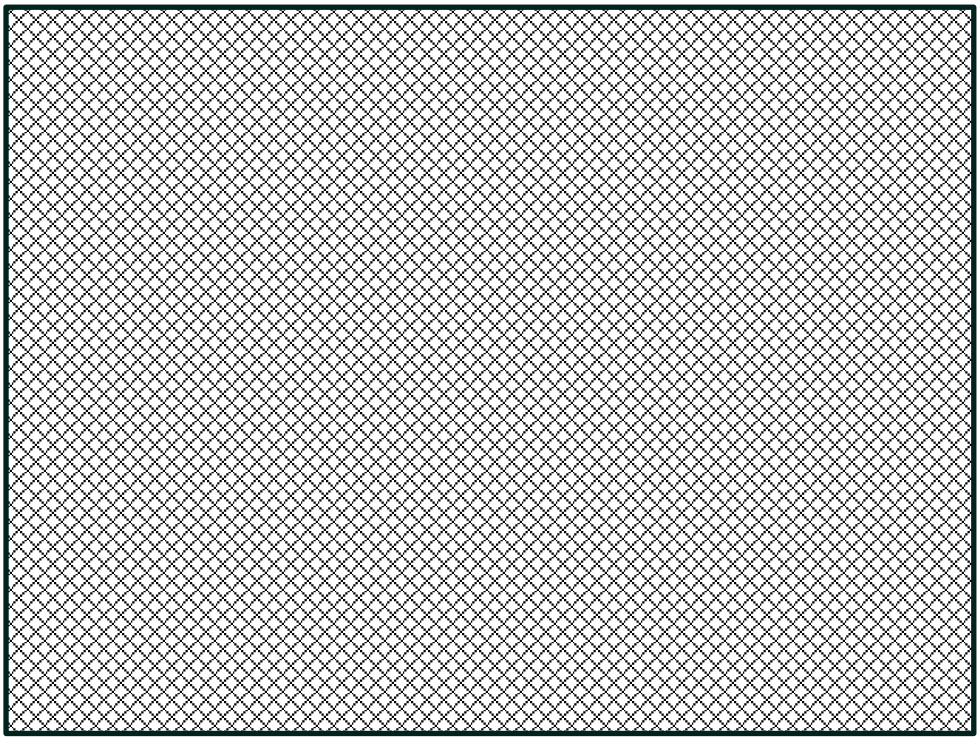
Ansøger antager, at en andel af patienterne, der progredierer vil kunne tilbydes efterfølgende behandling ved progression. PFS-kurven bestemmer tidspunkt for overgang til efterfølgende behandling, mens estimater for behandlingsvarighed og andel patienter i efterfølgende behandling bestemmes af studiedata. Ansøger anvender estimater for andelen af progredierede patienter, der modtager efterfølgende behandling fra hhv. MajesTEC-1 og LocoMMotion, 65,8 % og 73,0 %. Ansøger antager, at den gennemsnitlige behandlingsvarighed er 5,7 måneder baseret på en opgørelse fra Yong et al. [26]. I MajesTEC-1 og LocoMMotion var den mediane behandlingsvarighed på hhv. [redacted] og [redacted]

Ansøger antager, at 33 % af patienterne vil modtage CarDex, 33 % vil modtage PomDex, og 33 % vil modtage PomBorDex.

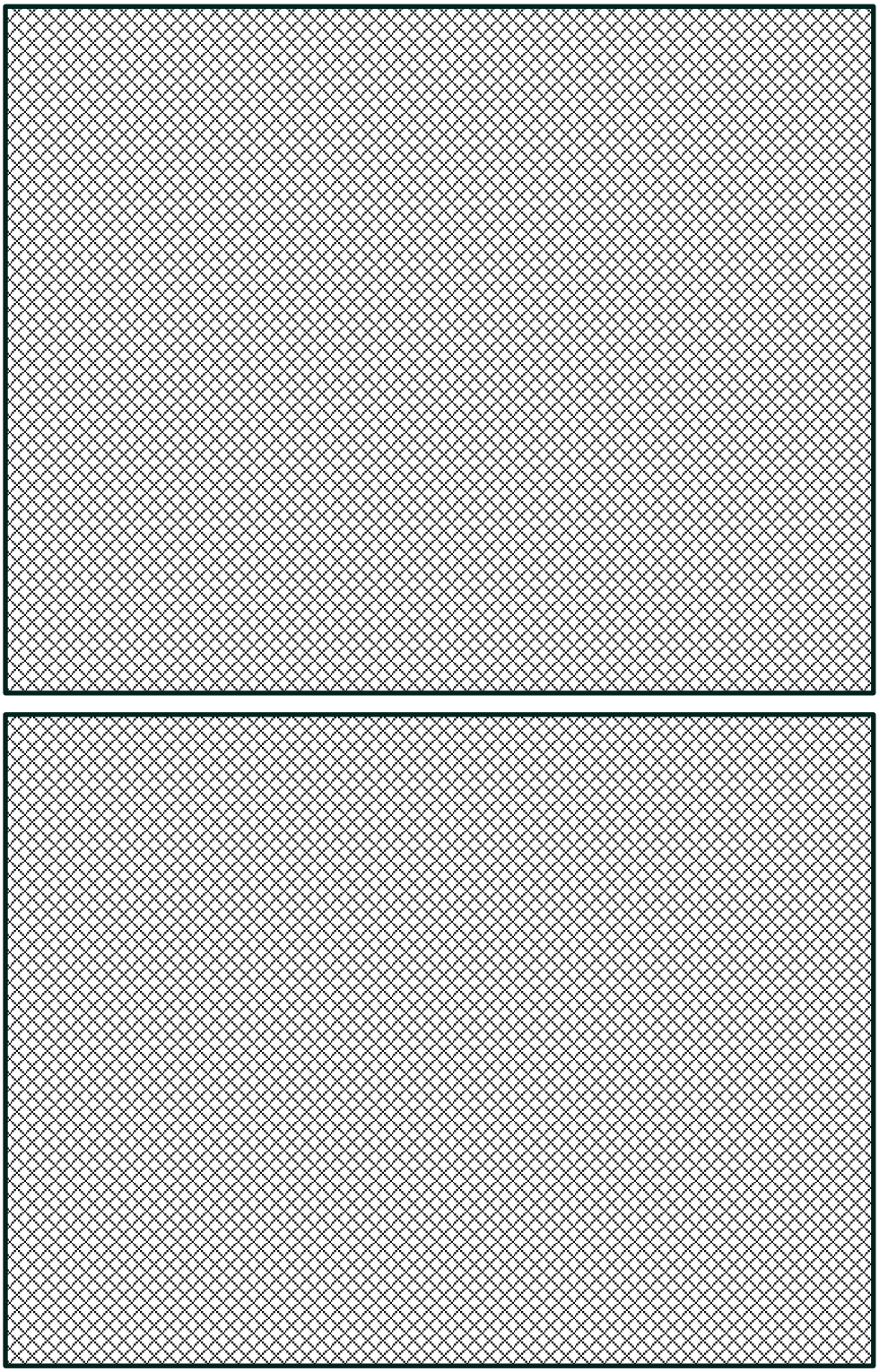
Medicinrådets vurdering af efterfølgende behandlinger
Medicinrådet vurderer, at ansøgers estimat for behandlingsvarighed fra Yong et al. kan være underestimeret, da de mediane behandlingstider i studierne er længere i begge arme. Vurderingen er, at de mediane behandlingsvarigheder for efterfølgende behandling fra MajesTEC-1 og LocoMMotion er mere retvisende estimater. Patienter i LocoMMotion progredierer væsentligt hurtigere end patienter i MajesTEC-1, og derfor er omkostningerne til efterfølgende behandling i komparatorarmen markant højere end i interventionsarmen. Specifikt lever 35 % af patienterne i komparatorarmen med progredieret sygdom ved år 1, mens ca. 15 % af patienterne i interventionsarmen lever med progredieret sygdom ved år 1. Derudover progredierer stort set alle patienter i LocoMMotion inden år 5, mens 18 % af patienterne i MajesTEC-1 fortsat er progressionsfrie efter år 5 i scenarie 1 og 9 % i scenarie 2 (se Figur 19 og Figur 20). Efter 15 år er 6 % progressionsfri og 10 % overlevende i MajesTEC-1 i scenarie 1, mens stort set alle patienter i scenarie 2 er døde.

[redacted]





Figur 19. Overlevelseskurve og kurve for progressionsfri overlevelse for teclistamab (øverst) og SOC (nederst) for Medicinrådets scenarie 1



Figur 20. Overlevelseskurve og kurve for progressionsfri overlevelse for teclistamab (øverst) og SOC (nederst) for Medicinrådets scenarie 2

Medicinrådet vurderer, at behandlingsmulighederne for efterfølgende behandling vil afhænge af, hvilken behandling patienten har modtaget i tidligere linjer, hvorfor der er

mange forbehold forbundet med behandlingsalternativer i efterfølgende behandling. 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. I Medicinrådets analyser anvendes derfor PomDex (50 %) og CarDex (50 %) som behandlingsalternativer.

3.4.7 Patientomkostninger

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

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 179 DKK pr. time og transportomkostninger på 100 DKK pr. besøg.

Ansøger estimerer, at patienten ifm. med administration af lægemidlerne og monitorering i det progressionsfri- og progredierede-stadie bruger ca. 4 timer pr. besøg. Ansøger inkluderer ikke patient- og transportomkostninger til indlæggelse i forbindelse med de første doseringer af teclistamab.

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger
Jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger, bør enhedsomkostningen for patienttid bør være 203 DKK pr. time. Medicinrådet vurderer dog, at disse forskelle har minimal betydning for analysens resultat. Medicinrådet anvender derfor ansøgers enhedsomkostninger til estimering af patientomkostninger.

Medicinrådet inkluderer patient- og transportomkostninger til indlæggelse i forbindelse med de første doseringer af teclistamab, hvor den effektive patienttid forbundet med indlæggelse estimeres til 24 timer, idet det reflekterer hele tiden, patienten er indlagt.

3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets analyser

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers analyse. De primære ændringer er listet i Tabel 24.

Tabel 24. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets scenarieanalyser

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Begrundelse
Fremskrivning af OS, PFS og TTD for teclistamab			
OS:	Log-normal	Scenarie 1: Log-normal Scenarie 2: Weibull	Afsnit 2.4.2
PFS:	Log-normal	Scenarie 1: Log-normal	Afsnit 2.4.3

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Begrundelse
		Scenarie 2: Gamma	
TTD:	Log-normal	Scenarie 1: Log-normal Scenarie 2: Eksponentiel	Afsnit 3.2
Alder	64	68	Afsnit 3.1
Behandling af uønskede hændelser	Alle uønskede hændelser er indlæggelseskrævende	Kun pneumoni og neutropeni er indlæggelseskrævende	Afsnit 3.4.4
Fordeling af efterfølgende behandling	PomDex (33 %), CarDex (33 %) og PomBorDex (33 %)	PomDex (50 %) og CarDex (50 %)	Afsnit 3.4.6
Terminale omkostninger	Inkluderet	Ikke inkluderet	Afsnit 3.4.5
Varighed af efterfølgende behandling			Afsnit 3.4.6
Teclistamab:	5,7 mdr.	6,3 mdr.	
SOC	5,7 mdr.	6,7 mdr.	
Patientomkostninger			Afsnit 3.4.7
Indlæggelse ved teclistamab	Ikke inkluderet	Inkluderet (24 timer)	

3.6 Resultater

3.6.1 Resultat af Medicinrådets scenarieanalyser

Medicinrådet præsenterer to scenarier for sammenligningen af teclistamab og SOC. I scenarie 1 præsenteres effekten af teclistamab jf. ansøgers antagelser vedr. fremskrivning af OS, PFS og TTD, mens scenarie 2 præsenterer resultatet af mere konservative omend klinisk plausible fremskrivninger af OS, PFS og TTD.

På baggrund af det meget umodne data er det ikke muligt at vurdere, hvilket af de to scenarier, der er mest sandsynligt, og derfor understreger Medicinrådet, at resultaterne af analyserne skal tolkes med forsigtighed.

Scenarie 1
I scenarie 1 estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient ved ibrugtagning af teclistamab sammenlignet SOC til 1,8 QALY (2,1 leveår), mens den gennemsnitlige inkrementelle omkostning pr. patient bliver ca. [redacted] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vunden QALY (ICER) ca. [redacted] DKK. Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. 1,8 mio. DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 1,0 mio. DKK. Resultaterne er præsenteret i Tabel 25.

Tabel 25. Resultatet af Medicinrådets scenarie 1, DKK, diskonterede tal

	Teclistamab	SOC	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Administrationsomkostninger	165.732	45.525	120.206
Bivirkningsomkostninger	23.156	4.297	18.860
Monitoreringsomkostninger	72.078	16.514	55.564
Efterfølgende behandling	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Patientomkostninger	127.085	45.500	81.584
Totale omkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale leveår	3,9	1,8	2,1
Totale QALY	**3,1**	**1,4**	**1,8**

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	**Beregnet med AIP:** **854.057 DKK**
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	**Beregnet med SAIP:** [redacted]**DKK** **Beregnet med AIP:** **1.023.682 DKK** **Beregnet med SAIP:** [redacted]**DKK**

Scenarie 2

I scenarie 2 estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient ved ibrugtagning af teclistamab sammenlignet SOC til 0,8 QALY (0,9 leveår), mens den gennemsnitlige inkrementelle omkostning pr. patient bliver ca. [redacted] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vunden QALY (ICER) ca. [redacted] DKK. Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. 1,1 mio. DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 1,4 mio. DKK. Resultaterne er præsenteret i Tabel 26.

Tabel 26. Resultatet af Medicinrådets scenarie 2, DKK, diskonterede tal

	Teclistamab	SOC	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Administrationsomkostninger	125.984	45.525	80.458
Bivirkningsomkostninger	23.156	4.297	18.860

	Teclistamab	SOC	Forskel
Monitoreringsomkostninger	46.433	16.514	29.920
Efterfølgende behandling	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Patientomkostninger	98.398	45.500	52.898
Totale omkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale leveår	2,7	1,8	0,9
Totale QALY	**2,1**	**1,4**	**0,8**

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	**Beregnet med AIP: 1.272.071 DKK**
	Beregnet med SAIP: [redacted] DK
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	**Beregnet med AIP: 1.449.002 DKK**
	Beregnet med SAIP: [redacted] DKK

3.6.2 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 følgende følsomhedsanalyser for hvert scenarie:

- Metode til estimering af andel af patienter, der reduceres til dosering hver 2. uge (se 3.2)
- Fast nytteværdi i hele tiden, som patienterne er progressionsfrie (se afsnit 3.3)
- Deling af hætteglas (30 % vs. 70 %) (se afsnit 3.4.1).

Tabel 27. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med scenarie 1, DKK

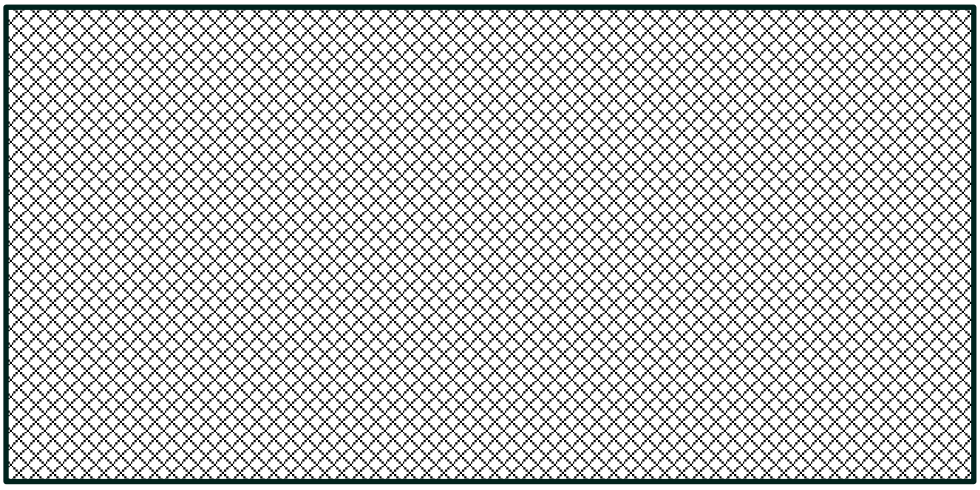
Parameter	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra scenarie 1)
Resultatet af scenarie 1	**1,8**	[redacted]	[redacted]
Metode til estimering af andel af patienter, der skifter til dosering hver 2. uge	1,8	[redacted]	[redacted]

Parameter	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra scenarie 1)
Fast nytteværdi for PF	1,7	[redacted]	[redacted]
Deling af hætteglas	30 %: 1,8 70 %: 1,8	30 %: [redacted] 70 %: [redacted]	30 %: [redacted] 70 %: [redacted]

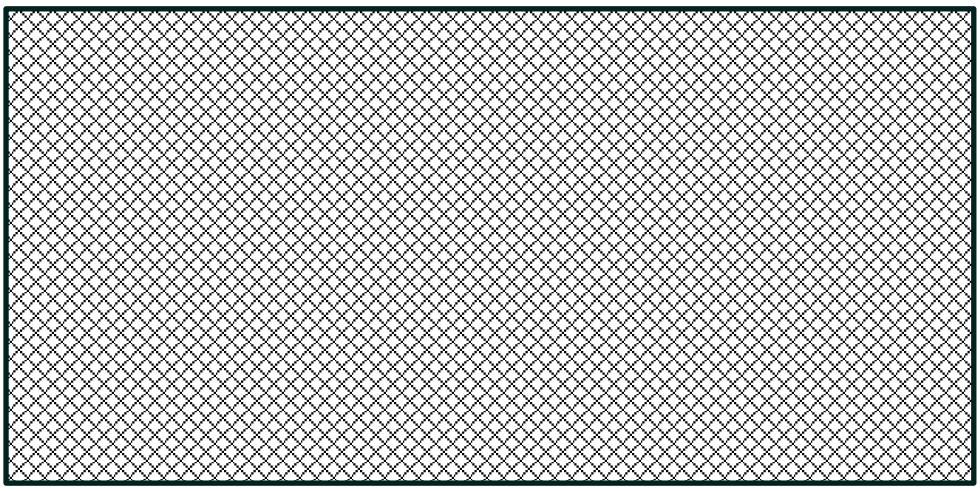
Tabel 28. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med scenarie 2, DKK

Parameter	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra scenarie 2)
Resultatet af scenarie 2	**0,8**	[redacted]	[redacted]
Metode til estimering af andel af patienter, der skifter til dosering hver 2. uge	0,8	[redacted]	[redacted]
Fast nytteværdi for PF	0,7	[redacted]	[redacted]
Deling af hætteglas	30 %: 0,8 70 %: 0,8	30 %: [redacted] 70 %: [redacted]	30 %: [redacted] 70 %: [redacted]

Da lægemiddelprisen på teclistamab er afgørende for resultaterne af den sundheds-økonomiske analyse, præsenteres også inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY ved forskellige niveauer på AIP for teclistamab i Figur 21 for scenarie 1 og Figur 22 for scenarie 2.



Figur 21. ICER ved forskellige rabatniveauer på AIP for teclistamab beregnet på baggrund af Medicinrådets scenarie 1



Figur 22. ICER ved forskellige rabatniveauer på AIP for teclistamab beregnet på baggrund af Medicinrådets scenarie 2

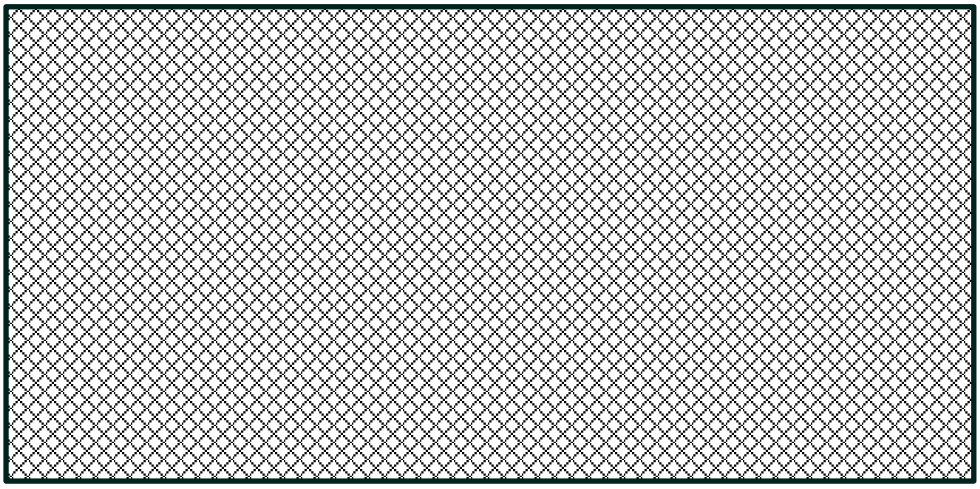
Probabilistisk følsomhedsanalyse

Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA) til at beskrive den samlede parameterusikkerhed. I en PSA gives hver modelparameter, der kan være behæftet med usikkerhed, en plausibel fordeling fremfor et punktestimat. Herefter simuleres den sundhedsøkonomiske model et stort antal gange, hvor der i hver simulering trækkes en ny værdi fra modelparametrenes fordelinger. Dette resulterer i en ny ICER ved hver simulering, og således kan den samlede parameterusikkerhed vises som en sky af værdier for forholdet mellem inkrementelle omkostninger og QALY-gevinst.

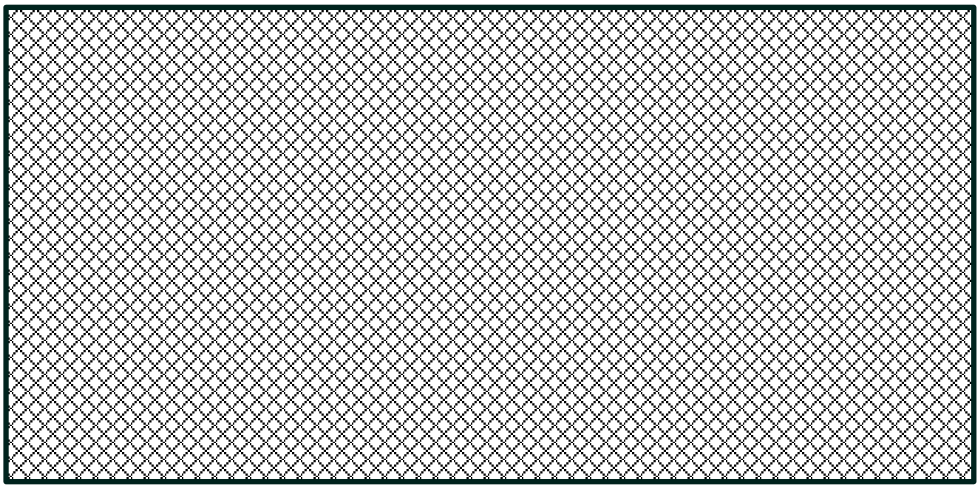
I ansøgers PSA inkluderes der blandt andet centrale parametre, som indgår i estimeringen af den parametriske fordeling anvendt til ekstrapolering af TTD, PFS og OS samt nytteværdierne tildelt modellens stadier. Den fulde liste over inkluderede parametre og sandsynlighedsfordelinger findes i bilag 9.6.

Resultaterne af PSA'en tilpasset Medicinrådets scenarie 1 ses Figur 23. Figur 24 præsenterer sandsynligheden for, at teclistamab vil være omkostningseffektiv for forskellige niveauer af betalingsvillighed pr. QALY baseret på resultaterne præsenteret i Figur 21. Tilsvarende resultater af PSA'en for scenarie 2 er præsenteret i Figur 25 og Figur 26.

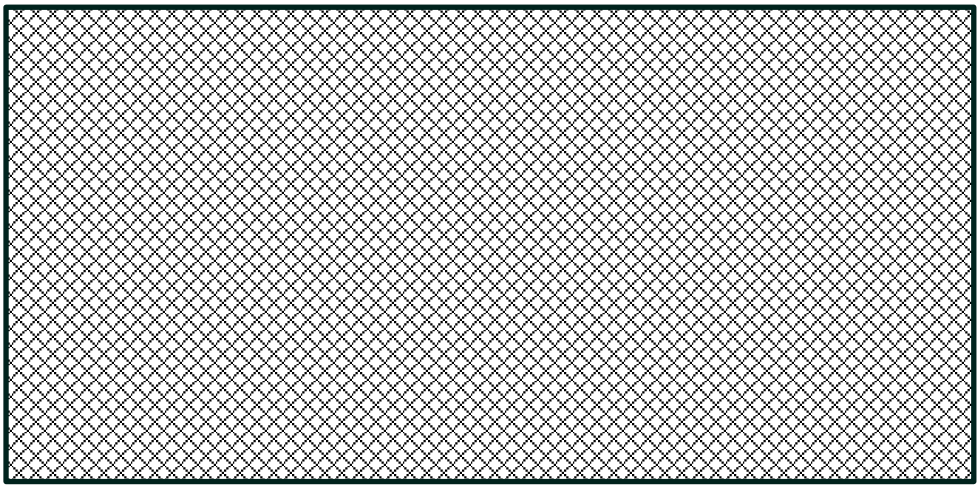
I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at denne analyse udelukkende analyserer usikkerheden i parameterestimaterne. Analysen adresserer altså ikke centrale usikkerheder som fx metode til estimering af skift af doseringsplan og valg af parametrisk fordeling til ekstrapolering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



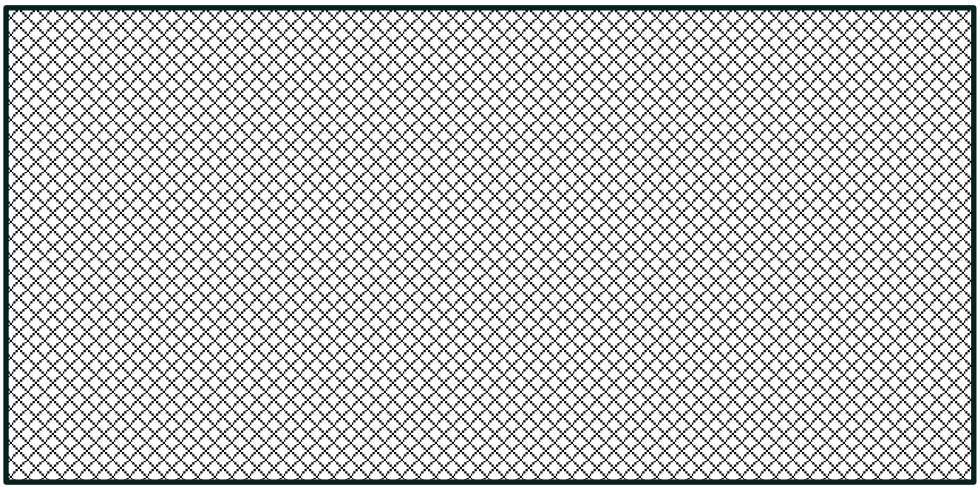
Figur 23. Probabilistisk følsomhedsanalyse vedr. teclistamab sammenlignet med SOC for Medicinrådets scenarie 1



Figur 24. Cost-effectiveness acceptability curve for teclistamab for Medicinrådets scenarie 1



Figur 25. Probabilistisk følsomhedsanalyse vedr. teclistamab sammenlignet med SOC for Medicinrådets scenarie 2



Figur 26. Cost-effectiveness acceptability curve for teclistamab for Medicinrådets scenarie 2

4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Til at estimere patientantallet i budgetkonsekvensanalysen anvender ansøger et tysk registerstudie, der fandt, at 12 % af myelomatose-populationen har fået mindst tre tidligere terapier, herunder et immunmodulerende middel, en proteasomhæmmer og et anti-CD38-antistof, og som har udvist sygdomsprogression under den sidste terapi. På baggrund af de oplysninger antager ansøger, at der vil være ca. 70 patienter om året i dansk klinisk praksis, som kandiderer til 4. linjebehandling.

Hvis behandlingen anbefales, antager ansøger, at teclistamab vil have et markedsoptag på 15 % i år 1 stigende til 40 % fra år 4.

Medicinrådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse
Medicinrådet vurderer, at alle patienter, der når 4. linje myelomatose i dansk klinisk praksis, vil have gennemgået mindst tre tidligere terapier, herunder et immunmodulerende middel, en proteasomhæmmer og et anti-CD38-antistof. Medicinrådet vurderer, at patientpopulationen er ca. 100 patienter. Heraf vil ca. 10 % ikke tilbydes en aktiv behandling.

En større andel af patienterne vil formentlig foretrække et peroralt regime i stedet for injektioner hver uge. Hvis teclistamab anbefales, forventer Medicinrådet derfor et markedsoptag på ca. 60 % fra år 1.

Tabel 29. Medicinrådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
			Anbefales		
Teclistamab	54	54	54	54	54
SOC	36	36	36	36	36
			Anbefales ikke		
Teclistamab	0	0	0	0	0
SOC	90	90	90	90	90

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af teclistamab vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [redacted] DKK i år 5 i Medicinrådets scenarie 1. Resultatet er præsenteret i Tabel 30. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 66,5 mio. DKK i år 5.

Tabel 30. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal (Scenarie 1)

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

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af teclistamab vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [redacted] DKK i år 5 i Medicinrådets scenarie 2. Resultatet er præsenteret i Tabel 30. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 57,7 mio. DKK i år 5.

Tabel 31. Medicinrådets 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]

5. Diskussion

Teclistamab er det første bispecifikke antistof godkendt til myelomatose. Det repræsenterer herved en ny mulig behandlingsmodalitet til TCE-patienter, for hvem behandlingsmulighederne hidtil har været begrænsede.

Den foreløbige EMA-indikation er betinget, og datagrundlaget for Medicinrådets vurdering af teclistamab til RRMM er endnu sparsomt. Datagrundlaget i Medicinrådets vurdering udgøres alene af en indirekte sammenligning mellem fase IB/II-studiet MajesTEC-1, som er et ukontrolleret enkeltarmet klinisk studie, overfor det prospektive observationelle studie LocoMMotion. Analysens indirekte design og de forholdsvist få patienter i studiepopulationerne tilføjer usikkerhed til effektestimatenes størrelse. Det gælder også, selvom ansøger har forsøgt at kompensere ved at lave en IPW-justering med relevante prognostiske faktorer for effektmålene: respons, PFS og OS analysedesignet (beskrevet i afsnit 2.4.1).

Ansøgers justerede analyse indikerer, at patienter, der behandles med teclistamab, har mediant 8,1 måneder længere OS og 7,2 måneder længere PFS ift. patienter, der behandles med SOC. Den naive sammenligning af sikkerhedsdata indikerer, at teclistamab er forbundet med flere alvorlige bivirkninger end SOC. Teclistamabs behandlingsmodalitet er ny for myelomatose og betyder dertil, at erfaringen med langtidseffekt og -sikkerhed er begrænset.

Datagrundlaget og analysedesignet udmønter sig i tvivl om den egentlige forskel i OS og PFS mellem de to behandlinger og der dog stor usikkerhed om størrelsen af QALY-gevinsten. Ekstrapolering af OS er også et af de parametre, som har størst betydning for analysens resultat. Samtidig vurderes det, at flere af ekstrapoleringerne for samlet overlevelse vil være klinisk plausible. I Medicinrådets scenarieanalyser estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst med teclistamab sammenlignet med SOC til 1,8-0,8 QALY (2,1 – 0,9 leveår), mens de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger er ca. [redacted] DKK for henholdsvis scenarie 1 og 2. Dermed bliver ICER'en ca. [redacted] DKK pr. QALY for begge scenarier

I scenarie 1 er de inkrementelle omkostninger primært drevet af lægemiddel–omkostninger forbundet med behandling med teclistamab. I scenarie 2 er lægemiddelomkostninger til teclistamab noget lavere, idet patienterne progredierer hurtigere sammenlignet med scenarie 1. I begge scenarier er QALY-gevinsten drevet af, at teclistamab udskyder tiden til progression og forlænger patienternes overlevelse sammenlignet med SOC.

6. Referencer

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

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

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

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

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

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. 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

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

9. 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.

10. 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.

11. 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

12. Dansk Myelomatose Database. Dansk Myelomatose Database Årsrapport 2015. 2015;(december):1–73.

13. 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.

14. 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;

15. 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.

16. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedr. ciltacabtagene autoleucel til behandling af patienter med knoglemarvskræft, som har fået mindst tre tidligere terapier. 2023;

17. 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.

18. Philippe Moreau, Katja Weisel, Valerio De Stefano, Hartmut Goldschmidt, Michel Delforge, Mohamad Mohty, et al. LocoMMotion: A Prospective, Observational, Multinational Study of Real-Life Current Standards of Care in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma—Final Analysis at 2-Year Follow-Up. European Hematology Association (EHA) 2023 Hybrid Congress. 2023;

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

20. 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.

21. Ossa DF, Briggs A, McIntosh E, Cowell W, Littlewood T, Sculpher M. Recombinant erythropoietin for chemotherapy-related anaemia: economic value and health-related quality-of-life assessment using direct utility elicitation and discrete choice experiment methods. Pharmacoeconomics. 2007;25(3):223–37.

22. Martin T, Saad ;, Usmani Z, Berdeja JG, Agha ; Mounzer, Cohen AD, et al. Ciltacabtagene Autoleucel, an Anti-B-cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy, for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: CARTITUDE-1 2-Year Follow-Up. J Clin Oncol. 2022;41:1265–74.

23. National Institute of Health and Care Excellence (NICE). Multiple myeloma - lenalidomide (post bortezomib) (part rev TA171): Evaluation report.

24. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. Br J Cancer. 2006;95:683–90.

25. Cykert S, Joines JD, Kissling G, Hansen CJ. Racial differences in patients' perceptions of debilitated health states. J Gen Intern Med. 1999;14(4):217–22.

26. Yong K, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, Gonzalez- S, et al. Multiple myeloma : patient outcomes in real-world practice. 2016;252–64.

7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende knoglemarvskræft	
Formand	**Indstillet af**
Ulf Christian Frølund *Overlæge*	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Hæmatologisk Selskab samt udpeget af Region Sjælland
Medlemmer	**Udpeget af**
Kasper Røikjær Jensen *Afdelingslæge*	Region Nordjylland
Anja Klostergaard *Overlæge*	Region Midtjylland
Charlotte Toftmann Hansen *Overlæge*	Region Syddanmark
Carsten Helleberg *Overlæge*	Region Hovedstaden
Anne Kærsgaard Mylin (næstformand) *Overlæge*	Dansk Myelomatose Studiegruppe
Amina Dam Haagensen *Farmaceut*	Dansk selskab for Sygehusapoteksledelse
Tonny Studsgaard Petersen *Overlæge, klinisk lektor*	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Lisbeth Egeskov *Patient/patientrepræsentant*	Danske Patienter
Carsten Levin *Patient/patientrepræsentant*	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat
Medicinrådet
Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø
+45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

8. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.1	28. oktober 2026	Anbefalingsteksten er opdateret på baggrund af opfølgningsdata, og følgende tekst om krav til systematisk opfølgning i klinikken er fjernet: ”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 teclistamab. Medicinrådet vil efter ét og to år på baggrund af indleveret data tage stilling til, om anbefalingen fortsat skal gælde.”
1.0	21. februar 2024	Godkendt af Medicinrådet.

9. Bilag

9.1 IMWG responskriterie

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 ≤4:1 or ≥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 ≥90% reduction in serum M-protein plus urine M-protein level <100 mg per 24 h
Partial response	≥50% reduction of serum M-protein plus reduction in 24 h urinary M-protein by ≥90% or to <200 mg per 24 h;
	If the serum and urine M-protein are unmeasurable, a ≥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, ≥50% reduction in plasma cells is required in place of M-protein, provided baseline bone marrow plasma-cell percentage was ≥30%. In addition to these criteria, if present at baseline, a ≥50% reduction in the size (SPD) §§ of soft tissue plasmacytomas is also required
Minimal response	≥25% but ≤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 ≥50% reduction in the size (SPD) §§ 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 ¶¶, ‖‖	Any one or more of the following criteria:

‖ 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 ≥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.

9.2 SOC-behandling i LocoMMotion

Tabel 32. SOC-behandling i LocoMMotion

Behandlingsregime	Antal patienter	Frekvens procent-andel
Carfilzomib-Dexamethasone	32	12,9 %
Pomalidomide-Cyclophosphamide-Dexamethasone	27	10,9 %
Pomalidomide-Dexamethasone	24	9,7 %
Ixazomib-Lenalidomide-Dexamethasone	13	5,2 %
Panobinostat-Bortezomib-Dexamethasone	11	4,4 %
Carfilzomib-Cyclophosphamide-Dexamethasone	7	2,8 %
Bortezomib-Bendamustine-Dexamethasone	6	2,4 %
Elotuzumab-Pomalidomide-Dexamethasone	6	2,4 %
Bortezomib-Doxorubicin-Dexamethasone	5	2,0 %
Carfilzomib-Pomalidomide-Dexamethasone	5	2,0 %
Lenalidomide-Dexamethasone	5	2,0 %
Belantamab Mafodotin	4	1,6 %
Bendamustine-Prednisone	4	1,6 %
Cyclophosphamide-Dexamethasone	4	1,6 %
Daratumumab-Bortezomib-Dexamethasone	3	1,2 %
Bortezomib-Lenalidomide-Dexamethasone	3	1,2 %
Bortezomib-Dexamethasone-Venetoclax	3	1,2 %
Daratumumab-Carfilzomib-Cisplatin-Cyclophosphamide-Etoposide	3	1,2 %
Daratumumab-Carfilzomib-Dexamethasone	3	1,2 %
Carfilzomib-Lenalidomide-Dexamethasone	3	1,2 %

Behandlingsregime	Antal patienter	Frekvens procent-andel
Cisplatin-Cyclophosphamide-Doxorubicin-Etoposide-Dexamethasone	3	1,2 %
Daratumumab-Pomalidomide-Dexamethasone	3	1,2 %
Elotuzumab-Lenalidomide-Dexamethasone	3	1,2 %
Melphalan-Dexamethasone	3	1,2 %
Bendamustine	2	0,8 %
Bortezomib-Cisplatin-Cyclophosphamide-Doxorubicin-Etoposide	2	0,8 %
Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamide	2	0,8 %
Bortezomib-Cyclophosphamide-Dexamethasone	2	0,8 %
Cisplatin-Cyclophosphamide-Doxorubicin-Etoposide	2	0,8 %
Cyclophosphamide	2	0,8 %
Daratumumab-Lenalidomide-Dexamethasone	2	0,8 %
Ixazomib-Dexamethasone	2	0,8 %
Ixazomib-Pomalidomide-Dexamethasone	2	0,8 %
Melphalan	2	0,8 %
Melphalan-Prednisone	2	0,8 %
Bortezomib-Belantamab Mafodotin-Dexamethasone	1	0,4 %
Belantamab Mafodotin-Dexamethasone	1	0,4 %
Bortezomib-Bendamustine	1	0,4 %
Ixazomib-Bendamustine-Dexamethasone	1	0,4 %
Bendamustine-Dexamethasone-Prednisone	1	0,4 %
Bendamustine-Rituximab	1	0,4 %
Bortezomib-Cisplatin-Cyclophosphamide-Etoposide-Dexamethasone	1	0,4 %
Bortezomib-Thalidomide-Cisplatin-Doxorubicin	1	0,4 %

Behandlingsregime	Antal patienter	Frekvens procent-andel
Bortezomib-Cyclophosphamide	1	0,4 %
Bortezomib-Cyclophosphamide-Doxorubicin-Etoposide-Dexamethasone	1	0,4 %
Bortezomib-Thalidomide-Cyclophosphamide-Etoposide-Dexamethasone	1	0,4 %
Daratumumab-Bortezomib-Pomalidomide-Doxorubicin-Dexamethasone	1	0,4 %
Bortezomib-Pomalidomide-Dexamethasone	1	0,4 %
Bortezomib-Melphalan-Prednisone	1	0,4 %
Melphelan-Busulfan-Dexamethasone	1	0,4 %
Carfilzomib	1	0,4 %
Carfilzomib-Thalidomide-Cisplatin-Cyclophosphamide-Etoposide	1	0,4 %
Carfilzomib-Cyclophosphamide	1	0,4 %
Daratumumab-Carfilzomib-Cyclophosphamide-Dexamethasone	1	0,4 %
Carfilzomib-Thalidomide-Cyclophosphamide-Dexamethasone	1	0,4 %
Daratumumab-Carfilzomib-Pomalidomide-Dexamethasone	1	0,4 %
Daratumumab-Carfilzomib-Selinexor-Dexamethasone	1	0,4 %
Daratumumab-Carfilzomib-Doxorubicin	1	0,4 %
Panobinostat-Carfilzomib-Dexamethasone	1	0,4 %
Carfilzomib-Venetoclax-Dexamethasone	1	0,4 %
Carmustine-Cyclophosphamide-Melphalan-Vincristine-Prednisone	1	0,4 %
Thalidomide-Cisplatin-Cyclophosphamide-Etoposide-Dexamethasone	1	0,4 %
Daratumumab-Lenalidomide-Doxorubicin-Cyclophasphamide-Dexamethasone	1	0,4 %
Daratumumab-Lenalidomide-Cyclophasphamide	1	0,4 %

Behandlingsregime	Antal patienter	Frekvens procent-andel
Cyclophosphamide-Doxorubicin-Vincristine-Dexamethasone	1	0,4 %
Ixazomib-Cyclophosphamide-Dexamethasone	1	0,4 %
Ixazomib-Pomalidomide-Cyclophosphamide-Dexamethasone	1	0,4 %
Thalidomide-Cyclophosphamide-Dexamethasone	1	0,4 %
Isatuximab-Cyclophosphamide	1	0,4 %
Pomalidomide-Cyclophosphamide	1	0,4 %
Pomalidomide-Cyclophosphamide-Prednisone	1	0,4 %
Cyclophosphamide-Prednisone	1	0,4 %
Lenalidomide-Melphalan-Dexamethasone	1	0,4 %
Lenalidomide-Melphalan-Dexamethasone-Prednisone	1	0,4 %
Venetoclax-Dexamethasone	1	0,4 %
Pomalidomide	1	0,4 %
Selinexor-Prednisone	1	0,4 %
Venetoclax	1	0,4 %

9.3 IPW-vægtning

Tabel 33. Overview of Group Demographic Balance Before and After Weighting

	Categories	Before ATT Weighting (ITT)			After ATT Weighting (ITT); Main Analysis	
		MajesTEC-1, N (%) 165 (100%)	Physician's Choice Cohort, NOBS (%) 248 (100%)	SMD	Physician's Choice Cohort, Weighted N (%)248 (100%)	SMD
Refractory status[1]	≤Double refractory	37 (22.4)	65 (26.2)	0.406	56 (22.5)	0.139
	Triple Refractory[2]	20 (12.1)	59 (23.8)		31 (12.4)	
	Quad refractory[3]	58 (35.2)	80 (32.3)		72 (29.2)	
	Penta refractory[4]	50 (30.3)	44 (17.7)		89 (35.8)	
ISS stage	I	88 (53.3)	85 (34.3)	0.566	135 (54.3)	0.022
	II	57 (34.5)	80 (32.3)		84 (33.7)	
	III	20 (12.1)	83 (33.5)		30 (11.9)	
Time to progression on last regimen	< 3 months	50 (30.3)	59 (23.8)	0.147	81 (32.6)	0.050
	≥ 3 months	115 (69.7)	189 (76.2)		167 (67.4)	
Extramedullary plasmacytoma5	Yes	28 (17.0)	33 (13.3)	0.102	43 (17.4)	0.010
	No	137 (83.0)	215 (86.7)		205 (82.6)	
Number of prior lines of treatment	≤ 4	78 (47.3)	126 (50.8)	0.071	109 (44.0)	0.067
	> 4	87 (52.7)	122 (49.2)		139 (56.0)	
Years since MM diagnosis	<6	82 (49.7)	119 (48.0)	0.034	114 (45.8)	0.077
	≥ 6	83 (50.3)	129 (52.0)		134 (54.2)	
Average Duration of Prior Lines (months)	< 10	41 (24.8)	56 (22.6)	0.122	62 (25.1)	0.047
	10-14	51 (30.9)	66 (26.6)		72 (29.2)	
	≥ 15	73 (44.2)	126 (50.8)		113 (45.7)	
Age	< 65	86 (52.1)	88 (35.5)	0.340	133 (53.6)	0.031

	Categories	Before ATT Weighting (ITT)			After ATT Weighting (ITT); Main Analysis	
		MajesTEC-1, N (%) 165 (100%)	Physician's Choice Cohort, NOBS (%) 248 (100%)	SMD	Physician's Choice Cohort, Weighted N (%)248 (100%)	SMD
	≥ 65	79 (47.9)	160 (64.5)		115 (46.4)	
Hemoglobin (g/dL)	< 12	124 (75.2)	181 (73.0)	0.050	191 (77.1)	0.045
	≥ 12	41 (24.8)	67 (27.0)		57 (22.9)	
LDH levels (units/L)	< 280	123 (74.5)	178 (71.8)	0.063	186 (75.1)	0.012
	≥ 280	42 (25.5)	70 (28.2)		62 (24.9)	
Creatinine Clearance	<60	44 (26.7)	100 (40.3)	0.285	67 (26.9)	0.048
	60 to <90	73 (44.2)	84 (33.9)		104 (41.9)	
	≥ 90	48 (29.1)	64 (25.8)		77 (31.2)	
ECOG status	0	55 (33.3)	65 (26.2)	0.156	81 (32.6)	0.017
	1	110 (66.7)	183 (73.8)		167 (67.4)	
Sex	Male	96 (58.2)	135 (54.4)	0.076	134 (54.2)	0.081
	Female	69 (41.8)	113 (45.6)		114 (45.8)	
Type of MM	IgG	91 (55.2)	103 (41.5)	0.275	142 (57.4)	0.045
	Non-IgG	74 (44.8)	145 (58.5)		106 (42.6)	
Prior stem cell transplant	Yes	135 (81.8)	160 (64.5)	0.398	205 (82.7)	0.024
	No	30 (18.2)	88 (35.5)		43 (17.3)	
Mean SMD		0.206			0.048	
Percentage of SMDs > 0.1		67%			7%	
Percentage of SMDs > 0.2		40%			0%	
Race[6]	White	134 (81.2)	182 (73.4)	0.188	181 (72.9)	0.200
	Other/Not Reported	31 (18.8)	66 (26.6)		67 (27.1)	

	Categories	Before ATT Weighting (ITT)			After ATT Weighting (ITT); Main Analysis	
		MajesTEC-1, N (%) 165 (100%)	Physician's Choice Cohort, NOBS (%) 248 (100%)	SMD	Physician's Choice Cohort, Weighted N (%)248 (100%)	SMD
Cytogenetic risk	Standard Risk	110 (66.7)	80 (32.3)	0.834	78 (31.4)	0.835
	High Risk7	38 (23.0)	74 (29.8)		81 (32.6)	
	Missing	17 (10.3)	94 (37.9)		89 (36.1)	
Mean SMD		0.242			0.103	
Percentage of SMDs > 0.1		71%			18%	
Percentage of SMDs > 0.2		41%			6%	

The pre-weighting and post-weighting distributions of demographics by intervention group are shown. SMDs >0.2 are considered to indicate important differences between groups.
Main analysis adjusted for refractory status, ISS stage, time to progression on last regimen, extramedullary plasmacytomas, number of prior lines of treatment, years since MM diagnosis, average duration of prior lines, age, hemoglobin level, LDH level, creatinine clearance, ECOG status, sex, type of MM, and prior stem cell transplant. The sensitivity analysis including variables with missing data adjusted for all variables in the main analysis, plus race, and cytogenetic profile.

[1] Refractoriness was defined as from the case report form as progressive disease/relapse (physician's choice cohort) and by International Myeloma Working Group consensus criteria (MajesTEC-1).

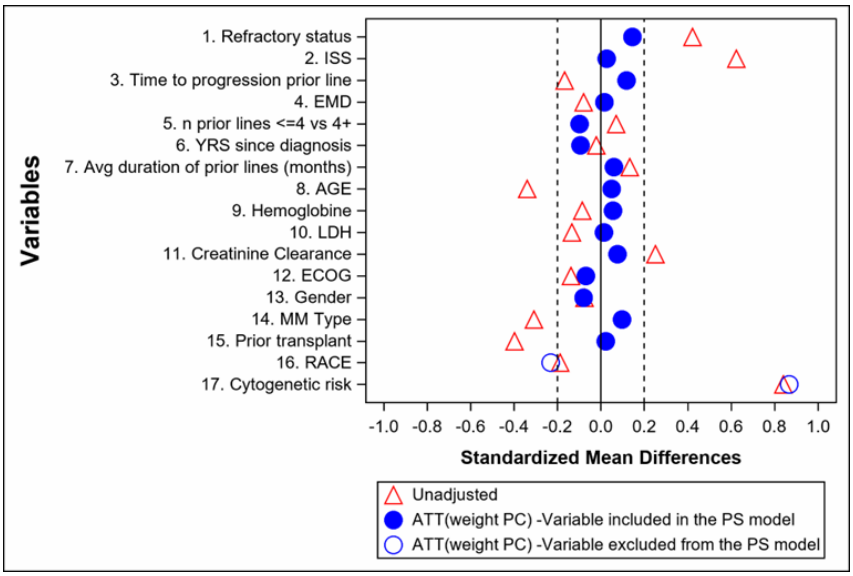
[2] Refractory to two IMiDs and one PI; or two PIs and one IMiD

[3] Refractory two IMiDs and two PIs.
[4] Refractory to at least two IMiDs, two PIs, and an anti-CD38 MoAB.
[5] Refers to soft-tissue mass that is not in contact with bone; does not include bone-based plasmacytomas.

[6] Race in LocoMMotion was further categorized: 182 patients were white, 5 patients were black, 3 were categorized as 'Other', and race was not reported for 58 remaining patients.

[7] At least one of del17p. t(14;16). or t(4;14).

Abbreviations: ATT, average treatment effect in the treated; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; ESS, effective sample size; IMID, immunomodulatory drug; ISS, International Staging System; ITT, intention-to-treat; LDH, lactate dehydrogenase; MM, multiple myeloma; MoAB; monoclonal antibody; NOBS, number of observations; PI, proteasome inhibitor; SMD, standardized mean difference



Figur 27. Balance of Covariates Before and After ATT Weighting in the ITT Population for the Main Analysis

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

Abbreviations: ATT, average treatment effect in the treated; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EMD, extramedullary disease; ISS, International Staging System; ITT, intention-to-treat; LDH, lactate dehydrogenase; MM, multiple myeloma; PC, physician's choice

9.4 Helbredsrelateret livskvalitet – EORTC QLQ-C30

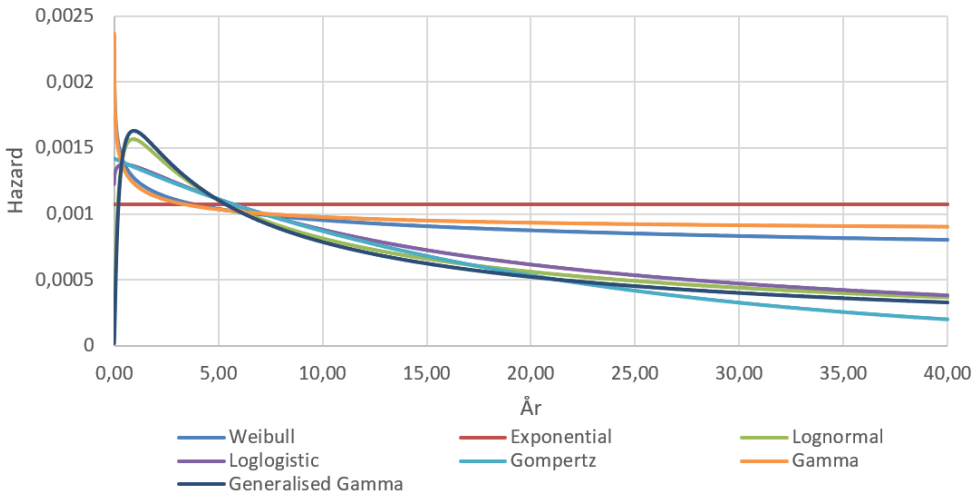
Tabel 34. EORTC QLQ-C30, Absolute improvement on 0–100 scale; data collected at baseline and on day 1 of every other treatment cycle up to cycle 16

EORTC QLQ-C30	Teclistamab (n= 85)	SOC (n=170)	Forskel i ændring
Samlet score	10.3 (4.7, 15.8)	3.8 (–1.2, 8.8)	6.4 (1.8, 11.1)**
Functional scales[a]			
Physical	–6.0 (–11.6, –0.5)	–5.5 (–10.3, –0.6)	–0.6 (–5.2, 4.0)
Role	–3.1 (–11.1, 4.8)	–7.5 (–14.5, –0.4)	4.3 (–2.3, 11.0)
Social	–2.0 (–9.1, 5.1)	–6.5 (–12.9, 0.0)	4.4 (–1.5, 10.4)
Cognitive	–3.4 (–9.1, 2.3)	–6.3 (–11.3, –1.3)	2.9 (–1.8, 7.7)
Symptom scales[b]			

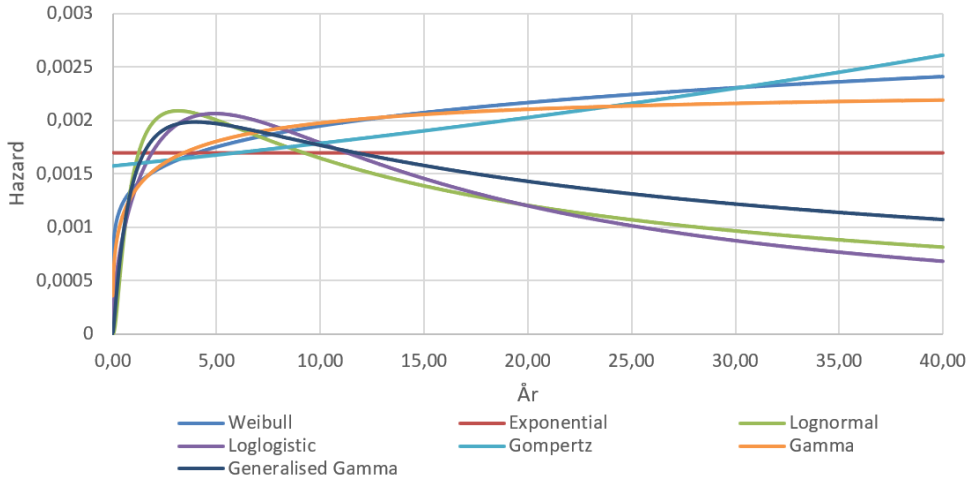
EORTC QLQ-C30	Teclistamab (n= 85)	SOC (n=170)	Forskel i ændring
Nausea and vomiting	–0.8 (–4.1, 2.4)	0.8 (–2.2, 3.8)	–1.6 (–4.4, 1.0)
Pain	–10.7 (–17.9, –3.6)	–4.3 (–10.6, 2.1)	–6.5 (–12.4, –0.5)*
Fatigue	0.1 (–6.1, 6.2)	–0.6 (–6.0, 4.9)	0.6 (–4.5, 5.7)
Dyspnea	–5.3 (–12.6, 2.0)	3.8 (–2.7, 10.3)	–9.1 (–15.2, –3.0)**
Diarrhea	–3.4 (–10.1, 3.4)	–2.7 (–8.7, 3.3)	–0.6 (–6.2, 4.9)
Appetite loss	–2.7 (–10.0, 4.7)	–5.6 (–12.2, 1.0)	2.9 (–3.1, 8.9)
Insomnia	–4.2 (–11.3, 3.0)	–5.2 (–11.7, 1.3)	1.0 (–5.0, 6.9)
Constipation	–3.0 (–9.7, 3.8)	1.7 (–4.2, 7.7)	–4.7 (–10.3, 0.9)

*P<0.05; **P<0.01. [a]Positive values represent improvement; positive difference in CFB favors teclistamab. [b]Negative values represent improvement; negative difference in CFB favors teclistamab. CFB, change from baseline.

9.5 Smoothed hazard – OS

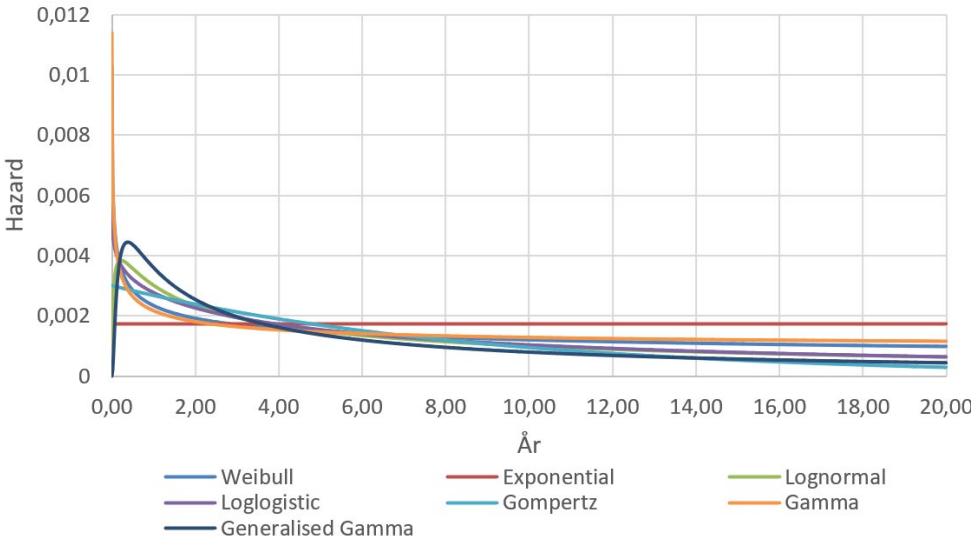


Figur 28. Smoothed hazard for OS for teclistamab

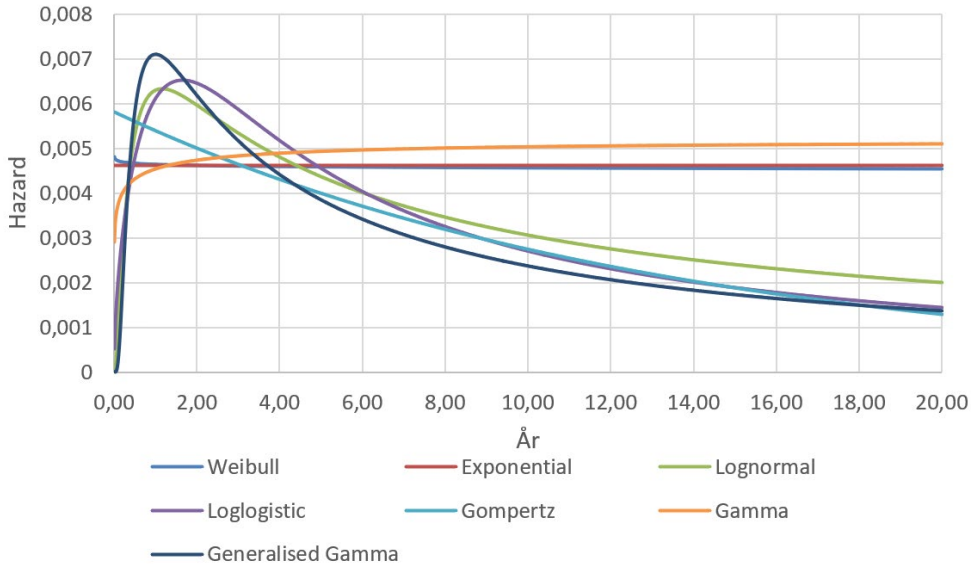


Figur 29. Smoothed hazard for OS for SoC

9.6 Smoothed hazard – PFS



Figur 30. Smoothed hazard for PFS for teclistamab



Figur 31. Smoothed hazard for PFS for SoC

9.7 Oversigt over parametre inkluderet i den probabilistiske følsomhedsanalyse

Setting	Value	SE	Distribution	a	b
Patient characteristics					
Age (mean)	63.90	0.749	Normal		
Body weight (mean)	75.02	1.303	Normal		
Body surface area (mean)	1.830	0.019	Normal		
Composition of SOC					
CarDex	33%		Dirichlet	33.33	
PomBorDex	33%		Dirichlet	33.33	
PomDex	33%		Dirichlet	33.33	
Other settings					
Viral sharing	50.0 %		Beta	50,00	50,00
Teclistamab initial hospitalization inputs					

Setting	Value	SE	Distribution	a	b
Teclistamab hospital days (week 1)	4.00	0.40	Normal		
Teclistamab hospital days (week 2)	2.00	0.20	Normal		
% SC use					
Percent of daratumumab SC use	100.0%	10.0%	Beta	0.00	0.00
Percent of bortezomib SC use	100.0%	10.0%	Beta	0.00	0.00
Routine care (pre progression, on treatment)					
Hematologist visit	0.25	0.03	Lognormal		
Routine care (post progression)					
Hematologist visit	0.25	0.03	Lognormal		
% Subsequent treatments - teclistamab					
CarDex	0.50	0.03	Dirichlet	50.00	
PomDex	0.50	0.03	Dirichlet	50.00	
% Subsequent treatments - SOC					
CarDex	0.50	0.03	Dirichlet	50.00	
PomDex	0.50	0.03	Dirichlet	50.00	
% patients taking subsequent treatment upon disease progression					
Teclistamab	65.8%	6.6%	Beta	34.20	17.78
SOC	73.0%	7.3%	Beta	27.00	9.99
Median duration of subsequent treatment (month) by treatment regimen					
Teclistamab	5.77	0.58	Normal		
SOC	5.77	0.58	Normal		
PFS time dependent utility					

Setting	Value	SE	Distribution	a	b
Time (28 days) - 0	0.71	0.03	Beta	152.67	63.51
Time (28 days) - 2	0.76	0.03	Beta	132.25	42.36
Time (28 days) - 4	0.83	0.03	Beta	111.72	23.45
Time (28 days) - 6	0.81	0.03	Beta	110.11	25.66
Time (28 days) - 8	0.86	0.03	Beta	96.01	16.27
Time (28 days) - 10	0.84	0.04	Beta	82.89	15.65
Time (28 days) - 12	0.83	0.04	Beta	72.73	14.57
Time (28 days) - 14	0.87	0.04	Beta	52.21	7.75
Time (28 days) - 16	0.83	0.04	Beta	68.38	13.84
Time (28 days) - 18	0.85	0.04	Beta	58.04	10.55
Time (28 days) - 20	0.89	0.04	Beta	55.27	6.64
Time (28 days) - 22	0.88	0.04	Beta	54.97	7.83
Time (28 days) - 24	0.88	0.04	Beta	54.97	7.83
PPS utility					
PPS	0,74	0.03	Beta	38.89	13.66
AE durations (days)					
Anemia	9.51	0.95	Normal		
CRS, Grade 1-2	3.25	0.32	Normal		
CRS, Grade 3+	3.00	0.30	Normal		
Hypertension	4.11	0.41	Normal		
Hypophosphatemia	9.30	0.93	Normal		
Leukopenia	14.92	1.49	Normal		
Lymphopenia	30.80	3.08	Normal		
Neutropenia	31.46	3.15	Normal		

Setting	Value	SE	Distribution	a	b
Pneumonia	11.62	1.16	Normal		
Thrombocytopenia	22.80	2.28	Normal		
AE-related disutilities					
Anemia	-0.31	-0.03	Beta	69.00	153.58
CRS, Grade 1-2	-0.11	-0.01	Beta	88.91	712.77
Hypertension	0.00	0.00	Beta	0.00	0.00
Hypophosphatemia	-0.15	-0.02	Beta	85.00	481.67
Leukopenia	-0.07	-0.01	Beta	93.00	1235.57
Lymphopenia	-0.07	-0.01	Beta	93.00	1235.57
Neutropenia	-0.15	-0.02	Beta	85.00	481.67
Pneumonia	-0.19	-0.02	Beta	81.00	345.32
Thrombocytopenia	-0.31	-0.03	Beta	69.00	153.58
Teclistamab					
Anemia	38%	0.04	Beta	61.00	104.00
CRS, Grade 1-2	72%	0.07	Beta	118.00	47.00
Hypertension	6%	0.01	Beta	9.00	156.00
Hypophosphatemia	7%	0.01	Beta	10.00	155.00
Leukopenia	9%	0.01	Beta	12.00	153.00
Lymphopenia	35%	0.03	Beta	54.00	111.00
Neutropenia	65%	0.06	Beta	106.00	59.00
Pneumonia	13%	0.01	Beta	21.00	144.00
Thrombocytopenia	22%	0.02	Beta	35.00	130.00
SOC					
Anemia	11%	0.01	Beta	10.10	89.90

Setting	Value	SE	Distribution	a	b
Leukopenia	6%	0.01	Beta	5.20	94.80
Lymphopenia	8%	0.01	Beta	6.90	93.10
Neutropenia	17%	0.02	Beta	16.10	83.90
Thrombocytopenia	19%	0.02	Beta	18.50	81.50
Individual curve fitting					
PFS: teclistamab	-	-	Multivariate normal	Cholesky decomposition	
PFS: SOC	-	-	Multivariate normal	Cholesky decomposition	
OS: teclistamab	-	-	Multivariate normal	Cholesky decomposition	
OS: SOC	-	-	Multivariate normal	Cholesky decomposition	
TTD: teclistamab	-	-	Multivariate normal	Cholesky decomposition	
TTD: SOC	-	-	Multivariate normal	Cholesky decomposition	

Medicinrådet

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk