

Medicinrådets vurdering af ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel) til behandling af patienter med recidiverende og refraktær knoglemarvs- kræft, som er refraktære overfor lenalidomid

Vur



Dokumentoplysninger

Godkendt 24. september 2025

Ikrafttrædelsesdato 24. september 2025

Dokumentnummer 226061

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Ciltacabtagene autoleucel, cilta-cel (Carvykti)

Indikation Behandling af voksne patienter med recidiverende og refraktær myelomatose, som har fået mindst én tidligere terapi, herunder et immunmodulerende middel og en proteasomhæmmer, som har udvist sygdomsprogression under den sidste terapi og er refraktære overfor lenalidomid.

Lægemiddelfirma Johnson & Johnson, company of Janssen-Cilag

ATC-kode L01XL05

Sagsbehandling

Proces 18-ugers proces

Anmodning modtaget fra ansøger 20. september 2024

Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden 3. februar 2025

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 15. august 2025

Rådets anbefaling 24. september 2025

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 32 uger (160 arbejdsdage)

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende knoglemarvskræft (myelomatose)



© Medicinrådet, 2025
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet: 25. september 2025



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel) til behandling af voksne patienter med recidiverende og refraktær knoglemarvskræft, som har fået mindst 1 tidligere behandlingslinje, herunder et immunmodulerende middel og en proteasomhæmmer, har udvist sygdomsprogression under den sidste behandlingslinje og er refraktære overfor lenalidomid.

Cilta-cel er en nuværende behandlingsmulighed for patienter i 4L i dansk klinisk praksis. Formålet med denne vurdering er derfor at undersøge betydningen af at flytte cilta-cel frem i 2L og 3L.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Johnson and Johnson.

Knoglemarvskræft (myelomatose)

Knoglemarvskræft er den næsthyppest hyppigste hæmatologiske kræftsygdom i Danmark. Sygdommen udgår fra knoglemarvens plasmaceller og kan påvirke en række forskellige organsystemer. Knoglemarvskræft er på nuværende tidspunkt en uhelbredelig og livsforkortende sygdom. Der findes dog gode behandlingsmuligheder, der gør, at man kan bringe sygdommen i ro og leve med den i mange år.

Medicinrådet estimerer, at der er ca. 145 patienter om året, hvor cilta-cel i 2L eller 3L vil være en relevant behandling. En mindre andel af disse ville blive kandidater i 4L (estimeret til ca. 25 patienter) og ville dermed allerede på nuværende tidspunkt kunne blive behandlet med cilta-cel senere i behandlingsforløbet.

Det nye lægemiddel

Cilta-cel er et CAR-T-celle-produkt, der er rettet mod B-cell maturation antigen (BCMA). T-cellerne, som anvendes ved fremstilling af cilta-cel, er autologe, og det vil sige, at de kommer fra en særlig form for blodtapning fra patienten selv. Efter blodtapning modtager patienten midlertidig behandling (bridging-behandling) svarende til nuværende standard behandling, og dernæst forbehandling med lymfocytdepleterende regime. Behandlingen består derefter af en enkelt dosis cilta-cel til infusion.

Nuværende behandling i Danmark

Nuværende behandlingsmuligheder i 2L og 3L til lenalidomid-refraktære patienter består af DaraBorDex, PomBorDex/PomDex og CarDex. Medicinrådet estimerer at fordelingen mellem disse vil være ca. 33 % i dansk klinisk praksis, hvor DaraBorDex typisk vil gives i 2L jf. Medicinrådets behandlingsvejledning. Cilta-cel kan anvendes til patienter i 4L i dag.



Effekt og sikkerhed

Cilta-cel er undersøgt i et open-label randomiseret studie, CARTITUDE-4, som sammenligner cilta-cel med lægens valg (*physician's choice [PC]*) bestående af 87 % DaraPomDex og 13 % PomBorDex. Til indirekte sammenligning med CarDex anvendes data fra CANDOR studiet.

Population: Patientgruppen i CARTITUDE-4 og CANDOR inkluderer patienter som har fået 1-3 tidligere behandlinger og omfatter dermed 2L, 3L og 4L patienter. Inklusion af 4L patienter i cilta-cel-armen betyder, at studiepopulationen ikke er direkte sammenlignelig med de patienter, man undersøger betydningen af at give cilta-cel i denne vurdering (betydningen af at flytte cilta-cel frem i 2L og 3L). Samtidig kunne patienter i komparatorarmen ikke få cilta-cel i 4L, hvilket ikke stemmer overens med dansk klinisk praksis, hvor patienterne i dag kan få cilta-cel i 4L. I stedet kunne de få en anden CAR-T behandling, idecabtagene vicleucel (ide-cel), som er en mindre effektiv behandling end cilta-cel.

Grundet for sparsomme data kunne sammenligningen med CarDex kunne ikke afgrænses til 3L patienter, hvor denne behandlingskombination primært er relevant i dansk klinisk praksis og derfor kan der ikke umiddelbart konkluderes på effekten af cilta-cel i forhold til forskellige behandlingslinjer i dansk klinisk praksis.

Komparator: Komparatorerne i CARTITUDE-4 *PC* (87 % DaraPomDex og 13 % PomBorDex) stemmer ikke overens med dansk klinisk praksis, hvor andre behandlingskombinationer anvendes, og fordelingen er anderledes (33 % får hhv. DaraBorDex, PomBorDex/PomDex og CarDex i dansk klinisk praksis). Komparator i CARTITUDE-4 anses dog ikke for at være en inferior behandling, da DaraPomDex i indirekte sammenligninger er bedre eller lige så effektiv som de andre behandlinger og heller ikke er forbundet med flere eller værre bivirkninger. Derfor anvender Medicinrådet sammenligningen med *PC* i CARTITUDE-4 som proxy for sammenligning med de relevante behandlinger (DaraBorDex, PomBorDex) i dansk klinisk praksis. I Medicinrådets vurdering indgår også en indirekte sammenligning mellem cilta-cel og CarDex via CANDOR-studiet for bedre at dække de relevante behandlingsmuligheder i klinisk praksis.

Effekt: Behandling med cilta-cel kan forbedre både PFS og OS sammenlignet med *PC* (i CARTITUDE-4) og med CarDex (via indirekte sammenligning). Effekten på PFS i CARTITUDE-4 var HR: 0,29 (95 % CI 0,22; 0,39), mens 2-års PFS-rate er hhv. 64,3 % for cilta-cel og 31,4 % for *PC*. Effekten på OS i CARTITUDE-4 var HR: 0,55 (95 % CI 0,39; 0,79), mens 2-års OS-rate var hhv. 78,8 % for cilta-cel og 66,2 % for *PC*. Opfølgningstiden var 33,6 måneder.

I den indirekte sammenligning med CarDex sås sammenlignelige hazard rater (PFS: 0,32 (95 % CI 0,20; 0,52); og OS: 0,44 (95 % CI 0,25; 0,75)).

Der er også påvist en forbedret helbredsrelateret livskvalitet for patienter behandlet med cilta-cel sammenlignet med *PC* i CARTITUDE-4, ligesom flere opnår MRD-negativitet, hvilket indikerer dyb respons.



Det er en fordel ved cilta-cel, at patienterne kan få en længere behandlingsfri periode sammenlignet med nuværende standard behandling, som er kontinuer behandling. I den behandlingsfri periode forventes patienterne at have en højere helbredsrelateret livskvalitet sammenlignet med nuværende standard behandling, og kan minimere kontakten med sundhedsvæsenet.

Der er usikkerhed ved effektestimaterne pga. de nævnte forhold omkring population og komparatorer, som giver en risiko for at effekten af komparator kan være lidt underestimeret i alle analyser. Subgruppeanalyser af CARTITUDE-4 viser at PFS for cilta-cel er relativt ens uanset om patienterne har modtaget 1,2 eller 3 tidligere linjer, mens PFS for PC ser ud til at afvige, derved kan den relative effekt af cilta-cel være forskellig mellem linjerne.

Den indirekte sammenligning med CarDex er mere usikker end head-to-head sammenligning fra CARTITUDE-4, men anvendes for at belyse flere mulige komparatorer. Usikkerheden omkring populationen er den samme som for sammenligningen med PC. I tillæg hertil er den indirekte sammenligning baseret på et lavere patientantal, og der kunne ikke matches på cytogenetisk risiko i den indirekte sammenligning.

Sikkerhed: Bivirkninger ved cilta-cel kan være alvorlige og omfatter cytokin release syndrom (CRS), neurotoxicitet, infektion og knoglemarvssuppression (neutropeni, trombocytopeni og anæmi). Bivirkninger indtræder relativt kort tid efter cilta-cel infusion og er oftest reversible. Parkinson-lignende symptomer ses meget sjældent og kan være irreversible hos få patienter. Bivirkningerne vurderes at være mere alvorlige end for komparator i den akutte periode i forbindelse med cilta-cel behandling. Herefter forventes en del patienter at opleve en lang periode uden behandling og uden bivirkninger. Dette er i modsætning til nuværende behandling, der gives kontinuerligt til progression og dermed også giver en andel af patienterne bivirkninger over længere tid.

De typiske alvorlige bivirkninger ved de nuværende vedvarende behandlingsforløb er infektioner, knoglemarvssuppression og neuropatier ved DaraBorDex, og infektioner og risiko for hjertesvigt ved CarDex. For en del patienter medfører disse behandlingsforløb vedvarende tryk på immunsystem, alvorlige bivirkninger i form af gentagne infektioner og indlæggelser, samt forringet livskvalitet.

Omkostningseffektivitet

Medicinrådets vurdering bygger på to sundhedsøkonomiske analyser med de to komparatorer 1) DaraBorDex/PomBorDex og 2) CarDex. Medicinrådet anvender sammenligningen med PC i CARTITUDE-4, som proxy for sammenligning med DaraBorDex/PomBorDex. For sammenligningen med CarDex anvender Medicinrådet data fra hhv. CANDOR (CarDex) og CARTITUDE-4 (cilta-cel). Således bygger den de sundhedsøkonomiske analyser på PFS og OS data, som er gennemgået i den kliniske gennemgang. Begge analyser er *cost-utility* analyser baseret på en partitioned survival model til at estimere omkostningseffektiviteten af cilta-cel til behandling af 2L og 3L knoglemarvskræft sammenlignet med nuværende standardbehandling.



Den væsentligste usikkerhed i vurderingen er fremskrivningen af effekten af cilta-cel, pga. få events. Data fra CARTITUDE-1 som har undersøgt cilta-cel i 4L har opfølgning i over 5 år, og her var ca. 33 % af patienterne fortsat progressionsfrie. PFS-data fra CARTITUDE-1 kan inddrages til at vurdere validiteten af fremskrivningerne for PFS frem til år 5. Tilsvarende kan ikke gøres for samlet overlevelse, da denne forventes at kunne afvige mere mellem behandlingslinjerne.

Der er herudover usikkerhed forbundet med resultatet af de to sammenligninger, idet effektdata for komparatorerne ikke er direkte overførbare til dansk klinisk praksis, hvilket kan medføre en risiko for at overestimere den relative effekt af cilta-cel.

PFS-og OS data for cilta-cel udgøres af relativt få events, hvormed der er væsentlig usikkerhed forbundet med at fremskrive effekterne. Der er derfor flere klinisk plausible fremskrivninger af cilta-cels effekt på både PFS og OS, og Medicinrådets resultater præsenteres som to lige plausible scenarier for hver sammenligning:

- Scenarie 1: En log-normal fordeling anvendes til fremskrivning af PFS og OS for cilta-cel.
- Scenarie 2: En gamma fordelingen anvendes til fremskrivning af PFS og OS for cilta-cel.

Der er en risiko for at QALY-effekten kan være overestimeret i begge scenarier grundet ovenstående betragtninger omkring population og komparator. Resultaterne er derimod relativt robuste overfor ændringer i nytteværdierne samt varigheden af efterfølgende behandling og immunglobulinbehandling.

Resultatet af Medicinrådets scenarieanalyser overfor DaraBorDex/PomBorDex viser, at de inkrementelle omkostninger er ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 2,6-3,8 QALY (3,2-4,6 leveår). Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY, se Tabel 1 og Tabel 2. Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning ca. 1.120.000-1390.000 DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 290.000-530.000 DKK i scenarieanalyser.

Resultatet af Medicinrådets scenarieanalyser overfor CarDex viser, at de inkrementelle omkostninger er ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 3,3-4,5 QALY (4,0-5,4 leveår). Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY, se Tabel 3 og Tabel 4. Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning ca. 970.000-1.240.000 DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 220.000-380.000 DKK i scenarieanalyser.



Tabel 1. Resultatet af Medicinrådets scenarie 1 overfor DaraBorDex/PomBorDex, diskonterede tal

	Cilta-cel	DaraBorDex/PomBorDex	Forskel
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	10,7	6,1	4,6
Totale QALY	8,7	4,9	3,8
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 243.406 Beregnet med SAIP: ■		
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 290.825 Beregnet med SAIP: ■		

Tabel 2. Resultatet af Medicinrådets scenarie 2 overfor DaraBorDex/PomBorDex, diskonterede tal

	Cilta-cel	DaraBorDex/PomBorDex	Forskel
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	9,2	6,1	3,2
Totale QALY	7,5	4,9	2,6
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 441.912 Beregnet med SAIP: ■		
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 528.842 Beregnet med SAIP: ■		

Tabel 3. Resultatet af Medicinrådets scenarie 1 overfor CarDex, diskonterede tal

	Cilta-cel	CarDex	Forskel
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	10,7	5,3	5,4
Totale QALY	8,7	4,3	4,5
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 179.323		



Cilta-cel	CarDex	Forskel
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med SAIP: [REDACTED]	
	Beregnet med AIP: 216.922	
	Beregnet med SAIP: [REDACTED]	

Tabel 4. Resultatet af Medicinrådets scenarie 2 overfor CarDex, diskonterede tal

Cilta-cel	CarDex	Forskel
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	9,2	5,3
Totale QALY	7,5	4,3
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 313.564	
	Beregnet med SAIP: [REDACTED]	
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 381.527	
	Beregnet med SAIP: [REDACTED]	

Budgetkonsekvenser

Ca. 145 patienter pr. år forventes at være kandidater til behandling med cilta-cel til den pågældende indikation. Hvis cilta-cel anbefales, forventes behandlingen at få en markedsandel på 95 % af patienterne om året, mens de resterende patienter vil blive behandlet med komparator.

Budgetkonsekvenserne vil afhænge af hvor mange patienter ud af de 145, der vil modtage cilta-cel. Antallet af patienter afhænger af tilgængelig kapacitet på sygehusene og mulighed for levering af lægemidlet. Da der forventes væsentlig flere patienter ved 2L og 3L end ved nuværende anbefaling til 4L kræves en betydeligt opskalering af kapacitet på afdelinger ved anbefaling. Analysen inkluderer ikke omkostninger forbundet med implementering, kapacitetsudvidelse eller eventuelle organisatoriske ændringer på afdelingsniveau.

Ved 145 patienter om året estimerer Medicinrådet, at anvendelse af cilta-cel vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5 på tværs af Medicinrådets scenarier. Medicinrådet vurderer dog, at der vil være en implementeringsperiode, hvor markedsoptaget er lavere, men størrelsesordenen er usikker, og er ikke belyst i Medicinrådets budgetkonsekvensanalyse.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	14
1.1	Om vurderingen	14
1.2	Knoglemarvskræft.....	14
1.3	Ciltacabtagene autoleucel	15
1.4	Nuværende behandling	17
2.	Effekt og sikkerhed	19
2.1	Litteratursøgning.....	19
2.1	Kliniske studier.....	20
2.1.1	CARTITUDE-4.....	21
2.1.2	CANDOR	24
2.2	Population, intervention, komparator og effektmål.....	24
2.2.1	Population.....	25
2.2.2	Intervention	26
2.2.3	Komparator	26
2.2.4	Effektmål	28
2.3	Sammenligning af effekt	28
2.3.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	28
2.3.2	Oversigt over effektestimater	29
2.3.3	Progressionsfri overlevelse (PFS)	30
2.3.3.1	Progressionsfri overlevelse – sammenligning mellem Cilta-cel og PC i CARTITUDE-4	31
2.3.3.2	Progressionsfri overlevelse – indirekte sammenligninger mellem cilta-cel og hhv. CarDex og DaraBorDex.....	34
2.3.4	Samlet overlevelse (OS)	42
2.3.4.1	Samlet overlevelse – sammenligning mellem cilta-cel og PC via CARTITUDE-4	42
2.3.4.2	Samlet overlevelse – sammenligning mellem cilta-cel og CarDex og DaraBorDex via ITC	43
2.3.5	MRD-negativitet og ORR	51
2.3.6	Livskvalitets effektmål	52
2.4	Sammenligning af sikkerhed	54
2.4.1	Cilta-cel	54
2.4.2	Cilta-cel overfor PC i CARTITUDE-4	55
2.5	Behandlingsfrie perioder med cilta-cel.....	58
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	58
3.	Sundhedsøkonomisk analyse.....	59
3.1	Analyseperspektiv	60
3.2	Model.....	60
3.3	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet.....	62



3.4	Omkostninger	65
3.4.1	Lægemiddelomkostninger	65
3.4.2	Administrationsomkostninger	68
3.4.3	Monitoreringsomkostninger	69
3.4.4	Bivirkningsomkostninger	70
3.4.5	Efterfølgende behandlinger	72
3.4.6	Patientomkostninger	74
3.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets analyse.....	75
3.6	Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse.....	76
3.7	Resultater.....	78
3.7.1	Resultat af Medicinrådets analyser	78
3.7.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	81
4.	Budgetkonsekvenser	86
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel	86
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen	87
5.	Referencer	89
6.	Sammensætning af fagudvalg.....	91
7.	Versionslog	91
8.	Bilag.....	92
8.1	Vurdering af antagelse om proportionale hazards for OS	92
8.2	Hazardfunktioner for standard parametriske ekstrapoleringer af OS	93
8.3	Vurdering af antagelse om proportionale hazards for PFS	94
8.4	Hazardfunktioner for standard parametriske ekstrapoleringer af PFS	96
8.5	Behandlingsvarighed for PC i CARTITUDE-4	97
8.6	Besvarelsesrater for EQ-5D-5L fra CARTITUDE-4	97
8.7	Lægemiddelpriser	99



Om Medicinrådets anbefalinger

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

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

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

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

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

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

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

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 91.



Begreber og forkortelser

EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
QALY:	Kvalitetsjusteret leveår
ICER:	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
AIP:	Apotekernes indkøbspris
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse
PFS:	Progressionsfri overlevelse (<i>Progression-Free Survival</i>)
OS:	Samlet overlevelse (<i>Overall Survival</i>)
PC:	<i>Physicians choice</i>
ITC:	<i>Indirect Treatment Comparison</i>
SMPC:	Produktresume (<i>Summaries of product characteristics</i>)
KM:	Kaplan-Meier
MRD:	Minimal residual sygdom
EORTC QLQ-C30:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life of Cancer Patients</i>



EQ-5D:	<i>European Quality of Life - 5 Dimensions – 5 Levels</i>
MySim-Q:	<i>Multiple Myeloma Symptom and Impact Questionnaire</i>
ICANS:	Immun effektor celle associeret neurotoksisitet syndrom (<i>Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome</i>)
CRS:	Cytokinfrigivelsessyndrom (<i>cytokine release syndrome</i>)
DaraPom Dex:	Daratumumab, pomalidomid og dexamethason
DaraBorD ex:	Daratumumab, bortezomib og dexamethason
PomBorD ex:	Pomalidomid, bortezomib og dexamethason
CarDex:	Carfilzomib og dexamethason
IVIG:	Intravenøs immunoglobulin
HLH:	Hæmfagocytisk lymfocytose
MMRM:	<i>Mixed model for repeated measures</i>
HRQoL:	Helbredsrelateret livskvalitet (<i>Health related Quality of Life</i>)
BSA:	Kropsoverflade areal (<i>Body Surface Area</i>)
PomDex:	Pomalidomid og dexamethason
CAR-T	<i>Chimeric antigen T cell receptors</i>



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel) til behandling af voksne patienter med recidiverende og refraktær knoglemarvskræft, som har fået mindst 1 tidligere behandling, herunder et immunmodulerende middel og en proteasomhæmmer, og har udvist sygdomsprogression under den sidste behandlingslinje og er refraktære overfor lenalidomid.

Vurderingen tager udgangspunkt i en indikationsudvidelse fra den oprindelige godkendelse af cilta-cel til patienter som har modtaget mindst 3 tidligere behandlinger. Anbefalingen gælder patienter i god almen tilstand (ECOG 0-1, alternativt Karnofsky 80-100).

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Johnson and Johnson, som fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 19. april 2024.

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

1.2 Knoglemarvskræft

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

Knoglemarvskræft er den næsthyppigste hæmatologiske kræftsygdom i Danmark, hvor i alt ca. 3.400 patienter anslås at leve med sygdommen [1]. Der diagnosticeres ca. 400 behandlingskrævende patienter om året i Danmark, og medianalderen for patienterne er ca. 72 år [2]. Risikoen for at få knoglemarvskræft stiger med alderen og forekommer lidt hyppigere hos mænd end hos kvinder [7]. Prævalensen er stigende, i takt med at prognosen er blevet bedre.



Prognosen for de yngre patienter blev forbedret, i forbindelse med at man indførte højdosis kemoterapi i begyndelsen af 1990'erne. Siden hen er der tilkommet mange nye behandlinger, der gradvist har forbedret prognosen for både yngre og ældre patienter hvert år. De nye lægemidler i form af proteasomhæmmere (PI), immunmodulerende lægemidler (IMiDs) og særligt monoklonale antistoffer (mAbs) har resulteret i, at 5-års overlevelsen er steget fra 38,5 % i årene 2006-2011 til 53 % i årene 2018-2023. I Dansk Myelomatose Studiegruppens (DMSG) seneste årsrapport fra 2023 er 3-års overlevelsen opgjort til 81 %, 59 % og 69 % for henholdsvis yngre patienter (< 70 år), ældre patienter (> 70 år) og hele patientgruppen. 5-års overlevelsen for de samme patientgrupper er 72 %, 40 % og 53 %. I 2024 er også tilkommet yderligere nye behandlingsmuligheder i form af teclistamab og cilta-cel i 4. linje, som forventes at påvirke prognosen positivt.

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

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

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

1.3 Ciltacabtagene autoleucel

Ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel/Carvykti®) er et *chimeric antigen receptor* (CAR)-T-celle-produkt, der er rettet mod *B-cell maturation antigen* (BCMA), som udtrykkes af plasmablaste, plasmaceller og af maligne plasmaceller. Cilta-cel er således et anti-BCMA genetisk modificeret autologt T-celle-produkt rettet mod BCMA-positive celler. T-cellerne, som anvendes ved fremstilling af cilta-cel, er autologe, det vil sige, at de kommer fra patienten selv.

Behandlingen foregår i flere trin. Først gennemgår patienten en særlig form for blodtapning kaldet aferese. Herved opsamles de hvide blodlegemer (T-celler) fra patienten, som er udgangspunktet for fremstillingen af CAR-T. Fra leukaferese-produktet isoleres og aktiveres T-lymfocytter, der efterfølgende genmanipuleres til at udtrykke den specifikke BCMA-CAR. Til sidst ekspanderes CAR-T-cellerne. Det færdige produkt re-infunderes i patienten. I den mellemliggende periode (som i CARTITUDE-4 studiet i gennemsnit varede 7,8 uger) får patienten en midlertidig behandling svarende til



nuværende standardbehandling (bridging-behandling). Forinden infusion af cilta-cel får patienten en forbehandling bestående af lymfocyt-depleterende kemoterapi.

Indikation

Cilta-cel er indiceret til behandling af *voksne patienter med recidiverende og refraktær myelomatose, som har fået mindst én tidligere terapi, herunder et immunmodulerende middel og en proteasomhæmmer, som har udvist sygdomsprogression under den sidste terapi og er refraktære over for lenalidomid.*

Denne vurdering omhandler en indikationsudvidelse. Medicinrådet har tidligere anbefalet cilta-cel til *voksne patienter med recidiverende og refraktær myelomatose, som har fået mindst tre tidligere behandlingslinjer, herunder et immunmodulerende stof, en proteasomhæmmer og et anti-CD38-antistof, og som har udvist sygdomsprogression under den sidste behandlingslinje*, som var den oprindelige indikation. Anbefalingen gælder patienter i god almen tilstand (ECOG 0-1, alternativt Karnofsky 80-100).

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

Dosis

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



1.4 Nuværende behandling

Første-linjebehandling omfatter to patientundergrupper; 1) Patienter, der er kandidater til højdosis kemoterapi med autolog stamcellestøtte (HDT), og 2) patienter, der ikke er kandidater til HDT. Se behandlingsalgoritme i Figur 1.

1. linje	kandidater til HDT		Ikke kandidater til HDT	
	induktionsbehandling: bortezomib + lenalidomid + dexamethason + mobiliserende kemoterapi (cyklofosfamid) og perifer stamcellehøst + højdosis kemoterapi (melphalan) med stamcellestøtte (HDT) + vedligeholdelsesbehandling: lenalidomid		bortezomib + lenalidomid + dexamethason daratumumab + bortezomib + melphalan + prednison daratumumab + lenalidomid + dexamethason*	
			overvej lenalidomid + dexamethason	
2. Linje	<i>Kandidat til HDT og lang remission**</i>	<i>lenalidomid og daratumumab-følsomme</i>	<i>lenalidomid-refraktære</i>	<i>daratumumab-refraktære</i>
	2. HDT	daratumumab + lenalidomid + dexamethason	daratumumab + bortezomib + dexamethason	elotuzumab + lenalidomid + dexamethason <i>eller</i> carfilzomib + lenalidomid + dexamethason
		overvej	ixazomib + lenalidomid + dexamethason <i>eller</i> daratumumab + botezomib + dexamethason <i>eller</i> pomalidomid + bortezomib + dexamethason <i>eller</i> carfilzomib + dexamethason	
3. Linje +	pomalidomid + bortezomib + dexamethason <i>eller</i> carfilzomib + dexamethason <i>eller</i> pomalidomid + dexamethason			
		overvej	daratumumab <i>eller</i> pomalidomid + dexamethason	
4. linje	<i>god performance status (ECOG 0-1)</i> teclistamab <i>eller</i> cilta-cel			

*Daratumumab + lenalidomid + dexamethason er anbefalet af Medicinrådet til denne behandlingslinje, men den er endnu ikke indplaceret i lægemiddelrekommandationen.

**uden lenalidomid vedligehold: >18 mdr. fra reinfusion, under lenalidomid vedligehold: 24-36 mdr. fra reinfusion

+behandlingerne kan anvendes i senere linjer, hvis patienten ikke er refraktær

Figur 1. Behandlingsalgoritme for myelomatose

Patienter, der er kandidater til HDT

Nydiagnosticerede patienter, der er kandidater til HDT udgør ca. 120 patienter årligt.

Behandlingen til denne gruppe omfatter induktionsbehandling, mobiliserende kemoterapi og perifer stamcellehøst, HDT, eventuel konsoliderende behandling og



eventuel vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid. I Danmark opstartede ca. 80 % af patienterne lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling i 2022.

Patienter, som oplever sygdomsforværring under lenalidomid vedligeholdelsesbehandling, kan betegnes som refraktære overfor lenalidomid. Det sker ifølge en opgørelse af danske data for ca. 21 % (59 ud af 277), målt efter ca. 2,5 års vedligeholdelsesbehandling [1]. I samme periode er der ca. 25 % (75 ud af 277,) som stopper behandlingen grundet bivirkninger. Disse patienter er ikke nødvendigvis refraktære overfor lenalidomid i 2L men vil derimod forventeligt blive det i 3L efter behandling med DaraLenDex i 2L jf. behandlingsalgoritmen.

Medicinrådet vurderer, at langt størstedelen af patienter, som har fået HDT i 1L vil være kandidater til cilta-cel i 2L eller 3L afhængig af, hvornår de bliver len-refraktære. Patientantal estimeres til at være ca. 100 patienter årligt.

Behandlingsvalg i 2L og derefter afhænger af tidligere behandling, hvor der ikke genbehandles med et stof patienterne er refraktære overfor. For lenalidomid-refraktære patienter er behandlingen typisk DaraBorDex i 2L og PomBorDex, CarDex eller PomDex i 3L jf. behandlingsalgoritmen i Medicinrådets behandlingsvejledning for knoglemarvskræft.

Patienter, der ikke er kandidater til HDT

Nydiagnosticerede patienter, der er uegnede til HDT, udgør ca. 280 patienter årligt. Behandling af dem er i henhold til Medicinrådets lægemiddelrekommandation en kombination af enten bortezomib, lenalidomid og dexamethason (BorLenDex) eller daratumumab i kombination med bortezomib, melphalan og prednison (DaraBorMelPred). Daratumumab i kombination med lenalidomid og dexamethason er (DaraLenDex) er i maj 2025 også blevet anbefalet af Medicinrådet, men er endnu ikke indplaceret i behandlingsvejledningen.

Medicinrådet vurderer, at en mindre andel af patienter som ikke var kandidater til HDT vil være egnede til cilta-cel i 2L eller 3L svarende til ca. 45 patienter årligt.

Behandlingsvalg i 2L og derefter afhænger af tidligere behandling, hvor der typisk ikke genbehandles med et stof patienterne er refraktære overfor. For lenalidomid-refraktære patienter er behandlingen typisk DaraBorDex i 2L og PomBorDex, CarDex eller PomDex i 3L jf. behandlingsalgoritmen i Medicinrådets behandlingsvejledning for knoglemarvskræft.

Patientantal

Denne vurdering af cilta-cel handler om at flytte cilta-cel fra 4L til 2L og 3L, og om omkostningseffektiviteten af en sådan ændring i algoritmen. Udover en sammenligning af cilta-cel og komparatorer, er dette en vurdering af betydningen af ændring i rækkefølgen af behandlinger. Medicinrådet har tidligere estimeret at 25 patienter årligt vil få cilta-cel i 4L. Hvis cilta-cel er en behandlingsmulighed i 2L og 3L vil behandlingen i 4L udfases over tid. Der vil dog i de første år fortsat være patienter hvis sygdom progredierer efter 3L, som vil være kandidater til cilta-cel i 4L. I



Samlet set vurderer Medicinrådet, at der årligt er ca. 145 patienter som vil være kandidater til cilta-cel behandling.

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Den kliniske effekt og sikkerhed af cilta-cel er baseret på det seneste data cut-off (DCO) 1. maj 2024 fra det igangværende fase 3-studie CARTITUDE-4, hvor cilta-cel sammenlignes med lægens valg (*physician's choice, PC*) bestående af DaraPomDex eller PomBorDex. Dette randomiserede, åbne, multicenterstudie er det centrale kliniske studie for EMAs godkendelse af cilta-cel i den relevante patientpopulation (lenalidomid-refraktære patienter med mindst én tidligere behandling).

Til sammenligning med carfilzomib + dexamethason (CarDex) anvendes en indirekte sammenligning (*indirect treatment comparison, ITC*), baseret på individuelle patientdata (IPD) fra CARTITUDE-4 og CANDOR-studiet. CANDOR er et randomiseret, åbent fase 3-studie, der evaluerer CarDex vs. carfilzomib + daratumumab + dexamethason. Der blev ikke udført en systematisk litteraturgennemgang som grundlag for valg af effektdata til ITC'en. Valget af studier er i stedet baseret på tilgængeligheden af *Individuelle Patientdata* (IPD), hvilket muliggør matching af populationer.



2.1 Kliniske studier

Medicinerådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator de studier, som fremgår af Tabel 5.

Tabel 5. Studier, som Medicinerådets vurdering af effekt og sikkerhed ved cilta-cel er baseret på

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effektmål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
CARTITUDE-4 [NCT04181827]	Lenalidomid-refraktære patienter med mindst én tidligere behandling	Cilta-cel	PC	OS, PFS, ORR, MRD-negativitet, livskvalitet og sikkerhed	OS, PFS, livskvalitet og sikkerhed
CANDOR [NCT03158688]	Anti-CD38-naive med mindst én tidligere behandling	DaraCarDex	CarDex	OS, PFS	ITC for OS, PFS, sikkerhed
CARTITUDE-1 [NCT03548207]	Patienter som har fået mindst 3 tidligere behandlinger	Cilta-cel	-	PFS	Anvendt som perspektivering til fremskrivning af langtidseffekt for cilta-cel

ITC: indirect treatment comparison; ORR: overall response rate; OS: overall survival; PC: physicians choice; PFS: progression free survival



2.1.1 CARTITUDE-4

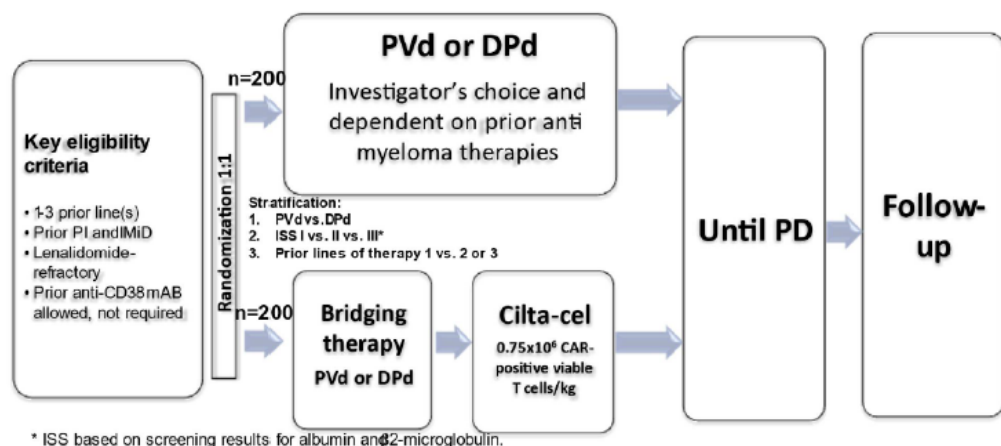
CARTITUDE-4 er et igangværende, fase 3, randomiseret, åbent, multicenter klinisk studie. Formålet er at sammenligne effekten og sikkerheden af CAR-T-celleterapien cilta-cel med standardbehandling (PC: DaraPomDex eller PomBorDex) hos patienter med relaps og lenalidomid-refraktær knoglemarvskræft, som har modtaget 1–3 tidligere behandlingslinjer, herunder et IMiD og en PI. Studiedesign fremgår af Figur 2419 patienter blev randomiseret (208 til cilta-cel og 211 til PC).

Fordelingen af PC var:

- Pomalidomid + bortezomib + dexamethason (13,3 %)
- Daratumumab + pomalidomid + dexamethason (86,7%)

Patienterne i interventionsarmen modtog forbehandling med lymfodepleterende regime og en enkelt infusion af cilta-cel. Bridging-terapi (svarende til komparator DaraPomDex eller PomBorDex) var tilladt efter aferese. Alle patienter modtog bridging og den gennemsnitlige varighed af bridging-terapi var 7,75 uger. 87,5 % modtog DaraPomDex og 12,5 % modtog PomBorDex som bridging.

Det primære endepunkt var progressionsfri overlevelse (PFS). De sekundære endepunkter af relevans for denne vurdering var overlevelse (OS), Minimal restsygdom (MRD)-negativitet, samlet responsrate (ORR), progressionsfri overlevelse på næste behandlingslinje (PFS2) og helbredsrelateret livskvalitet.



Figur 2. Studiedesign CARTITUDE-4

Inklusionskriterier

Diagnosekrav

Patienten skal have dokumenteret knoglemarvskræft i henhold til IMWG-kriterier og målbar sygdom ved screening (f.eks. M-protein i serum $\geq 0,5$ g/dL, urin ≥ 200 mg/24t, eller frit letkæde-niveau ≥ 10 mg/dL med unormal ratio).



Tidligere behandling

Patienten skal have modtaget 1–3 tidligere behandlingslinjer, som inkluderer både en proteasomhæmmer (PI) og en immunmodulerende behandling (IMiD). Hver linje skal have mindst én fuld behandlingscyklus, medmindre progression var bedste respons. Induktion, evt. stamcelletransplantation, konsolidering og vedligeholdelse tæller som én linje.

Sygdomsprogression

Der skal være dokumenteret progression ifølge IMWG inden for 6 måneder efter sidste behandling.

Tidskrav ved kun én tidligere linje

Patienten skal have haft progression inden for 36 måneder efter stamcelletransplantation eller inden for 42 måneder efter start på første behandling, hvis ikke transplanteret.

Lenalidomid-refraktær

Patienten skal være refraktær over for lenalidomid (defineret som ingen minimal respons ved behandling eller progression på behandling eller inden for 60 dage efter afsluttet behandling). Dette gælder også ved progression under vedligeholdelsesbehandling. Ved flere behandlingslinjer skal refraktæritet være dokumenteret i mindst én linje.

Performance status

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0-1

Vigtigste eksklusionskriterier

- Tidligere behandling med CAR-T-celleterapi rettet mod et hvilket som helst mål.
- Tidligere behandling rettet mod BCMA.
- Har modtaget én af følgende:
 - Allogen stamcelletransplantation inden for 6 måneder før aferese. Deltagere skal have stoppet al immunsuppressiv behandling i mindst 6 uger og må ikke have tegn på graft-versus-host sygdom. Aktiv graft-versus-host sygdom udelukker deltagelse.
 - Autolog stamcelletransplantation inden for 12 uger før aferese.
- Kendt aktiv eller tidligere involvering af centralnervesystemet, tegn på meningeal involvering af myelom, eller en historik med Parkinsons sygdom eller anden neurodegenerativ lidelse.



Baselinekarakteristik

Tabel 6. Baselinekarakteristika for patienter i CARTITUDE-4

CARTITUDE-4		
	Cilta-cel	PC
Median alder, år (range)	61,5 (27-78)	61,0 (35-80)
Kvinder, n (%)	44,2	41,2
Vægt (SD), kg	78,45 (18,50)	76,64 (15,32)
Body surface area, mean (SD); m ²	1,91 (0,259)	1,89 (0,225)
ECOG performance status, n (%)		
0	114 (54,8)	121 (57,3)
1	93 (44,7)	89 (42,2)
2	1 (0,5)	1 (0,5)
Antal tidligere linjer, n (%)		
1	68 (32,7)	68 (32,2)
2	83 (39,9)	87 (41,2)
3	57 (27,4)	56 (26,5)
Tidligere proteasominhæbtor PI, n (%)		
Bortezomib	203 (97,6)	205 (97,2)
Carfilzomib	77 (37,0)	66 (31,3)
Ixazomib	21 (10,1)	21 (10,0)
Tidligere IMiD, n (%)		
Lenalidomide	208 (100,0)	211 (100,0)
Pomalidomide	8 (3,8)	10 (4,7)
Thalidomide	100 (48,1)	82 (38,9)
Tidligere transplantation	171 (82,2)	185 (87,7)
Tidligere daratumumab	51 (24,5)	54 (25,6)



2.1.2 CANDOR

CANDOR er et fase III, randomiseret, åbent, multicenter klinisk studie (ingen blinding, ingen crossover tilladt) som sammenligner carfilzomib + dexamethason + daratumumab sammenlignet med CarDex hos patienter med relaps eller refraktær myelomatose.

466 patienter blev randomiseret (DaraCarDex: 312, CarDex: 154). Patienterne havde ECOG performance status 0–2, og havde modtaget 1–3 tidligere behandlingslinjer med mindst ét partiel respons.

Individuelle patientdata fra CANDOR-studiet blev anvendt i en indirekte sammenligning (ITC) for at vurdere den relative effekt af cilta-cel vs. CarDex.

2.2 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 7. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Patienter med relaps og lenalidomid-refraktær knoglemarvskræft, som har modtaget 1–3 tidligere behandlingslinjer, herunder en IMiD og en PI.	CARTITUDE 4 og CANDOR matcher de danske patienter overordnet set, men patienter som har fået 3 tidligere linjer er ikke en del af det spørgsmål der undersøges. Dette er 26-27 % af patienter i CARTITUDE-4.	Samme population, som indgik i CARTITUDE-4 og CANDOR
Intervention	Cilta-cel inkl. bridging terapi og lymfodepleterende kemoterapi	Bridging terapi matcher ikke danske forhold for patientgruppen. Se afsnit 2.2.3.	Cilta-cel inkl. bridging terapi og lymfodepleterende kemoterapi Bridging terapi tilpasset danske forhold.
Komparator	Flere lægemidler er en del af nuværende standardbehandling for patientgruppen i 2L og 3L. DaraBorDex, PomBorDex/Pomdex og CarDex	I CARTITUDE-4 gives physicians choice DaraPomDex eller PomBorDex (86% DaraPomDex). Denne komparator afviger fra dansk klinisk praksis. ITC med CANDOR sammenligner med CarDex som er en af de relevante komparatorer jf dansk klinisk	Komparator tilpasset danske forhold bedst muligt. DaraBorDex, PomBorDex, CarDex



	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
		praksis primært for 3L patienter.	
Effektmål	OS, PFS, MRD-negativitet, ORR, livskvalitet, og sikkerhed	Effektmålene er relevante	OS og PFS fra CARTITUDE-4 for cilta-cel og PC OS og PFS fra ITC med CANDOR for CarDex EQ-5D-5L data fra CARTITUDE-4 vægtet med danske præferencevægte. Uønskede hændelser $\geq$ grad 3 fra CARTITUDE-4

2.2.1 Population

Patienter med relaps og lenalidomid-refraktær knoglemarvskræft, som har modtaget 1-3 tidligere behandlingslinjer, herunder en IMiD og en PI.

Medicinrådets vurdering af population

Populationen i CARTITUDE-4 stemmer rimeligt overens med patienter i dansk klinisk praksis. Dog har der i CARTITUDE-4 indgået patienter som har modtaget 3 eller flere tidligere linjer og dermed er i 4L behandling. At der indgår 4L patienter i populationen stemmer ikke overens med det spørgsmål der stilles i denne vurdering som omhandler effekten og omkostningseffektiviteten af at flytte cilta-cel fra 4L til 2L og/eller 3L. Når der indgår 4L patienter i studiepopulationen kan det også have betydning for relativ effekt, hvis effekten af enten komparator eller interventionen adskiller sig i de forskellige behandlingslinjer.

CANDOR patienter matches til CARTITUDE-4 og stemmer dermed også rimeligt overens.

Sammenligningen mellem CARTITUDE-4 og CANDOR er yderligere udfordret af at den ikke kunne indskrænkes til udelukkende 3L patienter. Dette ville være mest relevant, fordi CarDex ikke er et typisk valg for 2L patienter i dansk klinisk praksis. I praksis bliver det derfor en sammenligning af cilta-cel data fra CARTITUDE-4 med to forskellige komparatorer som dækker begge behandlingslinjer, men som også dækker 4L behandling.

Som beskrevet ovenfor kan det have betydning hvis effekten af enten komparator eller interventionen er forskellig i behandlingslinjerne.

Problemstillingen vurderes under beskrivelsen af effekt på subgruppeniveau.



2.2.2 Intervention

Intervention i CARTITUDE-4

- Aferese: Dag 0; alle patienter gennemgik aferese
- Bridging behandling: Anvendes til at reducere tumorbyrde eller stabilisere sygdommen inden infusion. Starter umiddelbart efter aferese og varer typisk 7–8 uger. Alle modtog bridging med PVd eller DPd, afhængigt af lægens valg og svarer dermed til komparator i studiet, se næste afsnit for en beskrivelse af komparatorer.
- Forbehandling: 5–7 dage før cilta-cel-infusion. 3 dage med cyclophosphamid og fludarabin
- Præmedicinering: 30–60 minutter før infusion med paracetamol: 650–1.000 mg (oral eller IV) og Diphenhydramin: 25–50 mg (oral eller IV)
- Cilta-cel infusion: Enkelt infusion med $0,75 \times 10^6$ CAR-positive T-celler/kg (maks. 1×10^8) 94,23 % af de patienter, som var randomiseret til interventionen, modtog infusion med cilta-cel

Medicinrådets vurdering af intervention

Interventionen svarer til den forventede anvendelse i dansk klinisk praksis.

Bridging behandling svarer til komparator. Se afsnit 2.2.3 hvordan komparator i CARTITUDE-4 afviger fra dansk klinisk praksis.

2.2.3 Komparator

PomBorDex (pomalidomid + bortezomib + dexamethason) (13,3 % i CARTITUDE-4), 21-dages cyklusser

- Pomalidomid: 4 mg dagligt, oralt, på dag 1–14.
- Bortezomib: 1,3 mg/m² IV eller SC på dag 1, 4, 8 og 11 i cyklus 1–8, derefter på dag 1 og 8 i efterfølgende cyklusser.
- Dexamethason: 20 mg dagligt (10 mg hvis >75 år), oralt eller IV, på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12 i cyklus 1–8, derefter på dag 1, 2, 8 og 9 i efterfølgende cyklusser.

DaraPomDex (daratumumab + pomalidomid + dexamethason) (86,7 % i CARTITUDE-4), 28-dages cyklusser

- Daratumumab: 1.800 mg SC på dag 1, 8, 15 og 22 i cyklus 1–2; dag 1 og 15 i cyklus 3–6; og derefter kun dag 1 i efterfølgende cyklusser.
- Pomalidomid: 4 mg dagligt, oralt, på dag 1–21 i gentagne 28-dages cyklusser.
- Dexamethason: 40 mg dagligt (20 mg hvis >75 år) på dag 1, 8, 15 og 22.

CarDex (fra CANDOR), 28-dages cyklus

- Carfilzomib: IV infusion på dag 1, 2, 8, 9, 15 og 16. Dosis: 20 mg/m² på dag 1 og 2 i cyklus 1, derefter 56 mg/m².



- Dexamethason: 40 mg ugentligt (20 mg for patienter >75 år). Givet som 20 mg to dage i træk, når det administreres på hinanden følgende dage.

Medicinrådets vurdering af komparator

Flere forskellige behandlinger bruges i dansk klinisk praksis i 2L og 3L for len-refraktære patienter. De væsentligste er DaraBorDex som typisk anvendes i 2L og PomBorDex/PomDex og CarDex typisk i 3L.

DaraBorDex, PomDex og CarDex har ikke været inkluderet i CARTITUDE-4 og PomBorDex kun til 13,3% af patienter. CARTITUDE-4 studiet omfatter derved ikke i særlig høj grad de behandlinger som typisk anvendes til patienter i dansk klinisk praksis.

I CARTITUDE-4 har hhv. ca. 30 %, 40 % og 30 % fået 1, 2 eller 3 tidligere linjer. For en tilsvarende population i dansk klinisk praksis vurderer Medicinrådet at fordelingen mellem DaraBorDex, PomBorDex og CarDex ville være ca. 33 % til hver behandling for patientgruppen. Dermed afviger behandlinger i CARTITUDE-4 (86,7% DaraPomDex og 13,3% PomBorDex) fra klinisk praksis (33 % DaraBorDex, 33 % PomBorDex, 33 % CarDex).

Ansøger argumenterer for at DaraPomDex og DaraBorDex kan anses for ligeværdige behandlingsmuligheder, så komparator i CARTITUDE-4 (*PC*), kan bruges som komparator. Der findes ingen head-to head studier mellem DaraPomDex og DaraBorDex og ansøger henviser til en indirekte sammenligning af [1], hvori forfatterne dog konkluderer at der er PFS gevinst ved DaraPomDex overfor DaraBorDex vha. forskellige ITC-analyser. Den indirekte sammenligning er baseret på individuelle patientdata, men analysen er usikker, da det ikke var muligt at justere for alle forskelle mellem patientgrupperne. Data indikerer at DaraPomDex ikke skulle være en dårligere behandling.

Bivirkningsprofilen for de to behandlingskombinationer er også forskellige, hvilket gennemgås under afsnittet sikkerhed. Der er primært klinisk erfaring med DaraPomDex i Danmark gennem kliniske studier, fordi den ikke er vurderet af Medicinrådet.

Hvis DaraPomDex er mere effektivt end DaraBorDex kan det overestimere effekten af *PC* i CARTITUDE-4 relativt til dansk klinisk praksis. Det er ikke muligt at bestemme om det er tilfældet. Der er publiceret en artikel hvor cilta-cel sammenlignes indirekte med blandt andet DaraBorDex. Denne medtages supplerende i gennemgang af effekt data.

Efterfølgende behandlinger kan også være af væsentlig betydning for særligt komparator hvor cilta-cel i Danmark er anbefalet som 4L behandling. I CARTITUDE-4 har komparator ikke fået cilta-cel i 4L men 28 % har i stedet fået ide-cel. Cilta-cel er dog mere effektivt end ide-cel, hvilket er påvist både i indirekte sammenligning mellem CARTITUDE-1, CARTITUDE-4 og KarMMA-3 [2] og i retrospektive sammenligninger [3].

Samlet vurdering

Der er afvigelser mellem de anvendte komparatorer i CARTITUDE-4 ift. dansk klinisk praksis. Medicinrådet anvender head-to-head data fra CARTITUDE-4 med *PC* som proxy for dansk klinisk praksis og tilføjer den indirekte sammenligning med CarDex for bedre at dække de mulige behandlinger i 2L og 3L i dansk klinisk praksis.



Behandling med CAR-T i efterfølgende linje svarer godt overens med klinisk praksis men den anvendte CAR-T (ide-cel) er mindre effektiv end cilta-cel hvilket kan underestimere overlevelsen i komparatorarmen.

2.2.4 Effektmål

Ansøger har indsendt data for PFS, OS, MRD-negativitet, ORR, PFS2 og HRQoL.

Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet har inkluderet data for ovenstående effektmål i sammenligningen, men lagt mest vægt på PFS, OS og HRQoL, da de indgår i den sundhedsøkonomiske model og er de mest patientnære effektmål.

2.3 Sammenligning af effekt

2.3.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger anvender data fra den direkte sammenligning i CARTITUDE-4 og supplerer med en indirekte sammenligning med CarDex.

ITC'en er baseret på individuelle patientdata (IPD) fra de to separate studier CARTITUDE-4 (cilta-cel) og CANDOR (CarDex). Kun patienter fra CANDOR, som opfyldte inklusionskriterier for CARTITUDE-4 indgik i sammenligningen. Samtidig blev patienter fra CARTITUDE-4, som tidligere havde fået CD-38 antistoffer ekskluderet for at opnå større sammenlignelighed mellem studierne.

IPD fra begge studier blev herefter brugt til at vægte patientpopulationen fra CANDOR studiet. Der blev anvendt *Inverse Probability Weighting* (IPW) til at balancere forskelle i baselinekarakteristika mellem studierne. Vægtninger blev foretaget med flere forskellige metoder hvoraf ansøger har indsendt data fra både med ATT (*Average Treatment effect in the Treated*) og ATC (*Average Treatment effect in the Controls*) vægte.

De faktorer, der blev identificeret som mest prognostisk og klinisk relevante, var:

1. Refraktær status
2. Cytogenetisk risiko
3. International Staging System (ISS)
4. Tilstedeværelse af plasmacytomer/ekstramedullær sygdom
5. Tid til progression i forrige behandlingslinje

Det var ikke muligt at inkludere cytogenetisk risiko i den indirekte behandlingssammenligning, da en stor andel af patienterne i daratumumab-studierne (herunder CANDOR) manglede oplysninger om cytogenetisk risiko.



Der var en forskel i tidligere behandling med anti-CD38-lægemidler, hvilket ikke var tilladt i CANDOR men som ca. 25 % havde fået i CARTITUDE-4. Patienter som tidligere havde fået anti-CD38 var derfor ekskluderet i den indirekte sammenligning. Effekten af cilta-cel sammenlignet med PC var på samme niveau for patienter, som ikke havde, henholdsvis tidligere havde fået anti-CD38 og denne forskel anses derfor som mindre betydende.

Analysen kunne ikke begrænses til tredje behandlingslinje pga. for få patienter.

Resultatet af disse analyser er publiceret i en videnskabelig artikel [4], hvor der også sammenlignes indirekte med DaraBorDex med tilsvarende metode via CASTOR studiet [5].

Medicinrådets vurdering af analysemetode

Den indirekte sammenligning er udført med individuelle patientdata. Dog er var analysen baseret på et relativt lavt patientantal fra CarDex armen i CANDOR (n=46), og der kunne ikke justeres for cytogenetisk risiko, som var en præspecificeret prognostisk markør. Dette medfører en usikkerhed i resultaterne, som ikke kan undersøges nærmere, fordi information om cytogenetisk risiko mangler for en del af patienterne.

2.3.2 Oversigt over effektestimater

Tabel 8. Resultater fra sammenligning mellem cilta-cel og PC fra CARTITUDE-4, (May 01 2024) median follow-up 33,6 mdr.

Effektmål	Cilta-cel (N=208)	PC (N=211)	Resultat (forskel mellem behandlingerne)
PFS	Median: NE (95 % CI: 34,5; NE)	Median: 11,8 mdr. (95 % CI: 9,7; 14,0)	HR: 0,29 (95 % CI: 0,22; 0,39)
OS	Median: NE (95 % CI: NE; NE)	Median: NE (95 % CI: 37,75; NE)	HR: 0,55 (95 % CI: 0,39; 0,79)
PFS2	Median: NE (95 % CI: NE; NE)	Median: 25,3 mdr. (95 % CI: 21,6; 32,9)	NE
ORR	84,6 % (95 % CI: 79,0; 89,2)	67,3 % (95 % CI: 60,5; 73,6)	17,3 %-point
Overall MRD negativitet	62,0 % (95 % CI: 55,0; 68,8)	18,5 % (95 % CI: 13,5; 24,4)	43,5 %-point



Tabel 9. Resultater fra indirekte sammenligning mellem cilta-cel og CarDex, ITC CARTITUDE-4 og CANDOR

Effektmål	Cilta-cel (N=155)	CarDex (N=46)	Resultat
PFS	■	■	■
OS	■	■	■
ORR	■	■	■

Tabel 10. Resultater fra indirekte sammenligning mellem cilta-cel og DaraBorDex, ITC CARTITUDE-4 og CASTOR

Effektmål	Cilta-cel (N=155)	DaraBorDex (N=44)	Resultat
PFS	■	■	■
OS	■	■	■
ORR	■	■	■

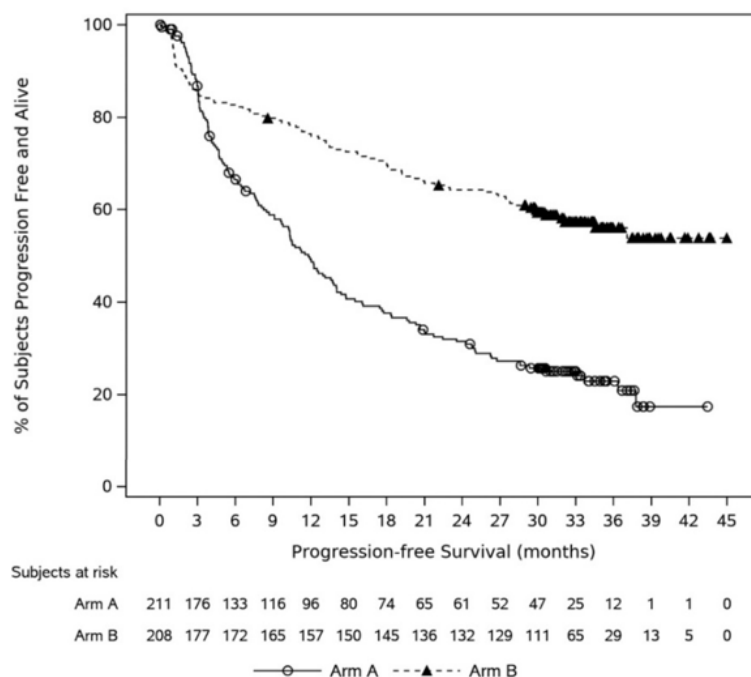
2.3.3 Progressionsfri overlevelse (PFS)

PFS er defineret som tiden fra randomisering til sygdomsprogression eller død. Dette er det primære kliniske endepunkt i CARTITUDE-4-studiet. Ansøger har også indsendt PFS2 data fra CARTITUDE-4 som opgør tiden fra randomisering til progression på næste behandling eller død.

Herunder præsenteres data fra CARTITUDE-4 for PFS og PFS 2 efterfulgt af resultater fra den indirekte sammenligning med CarDex og DaraBorDex.



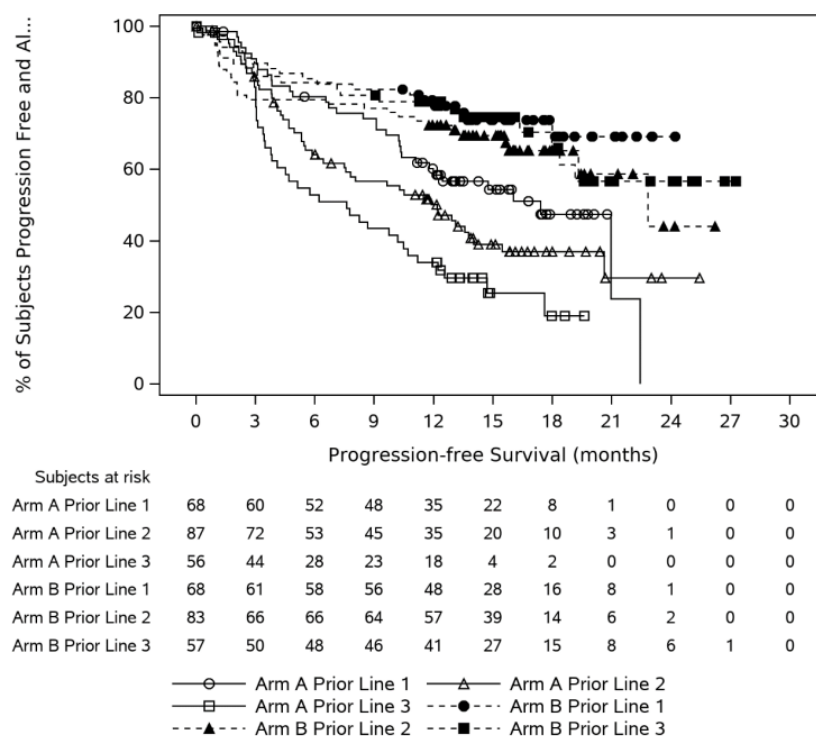
2.3.3.1 Progressionsfri overlevelse – sammenligning mellem Cilta-cel og PC i CARTITUDE-4



Figur 3. CARTITUDE-4 Kaplan-Meier Plot for Progressionsfri overlevelse, Intent-to-Treat Analyse (1 maj 2024)

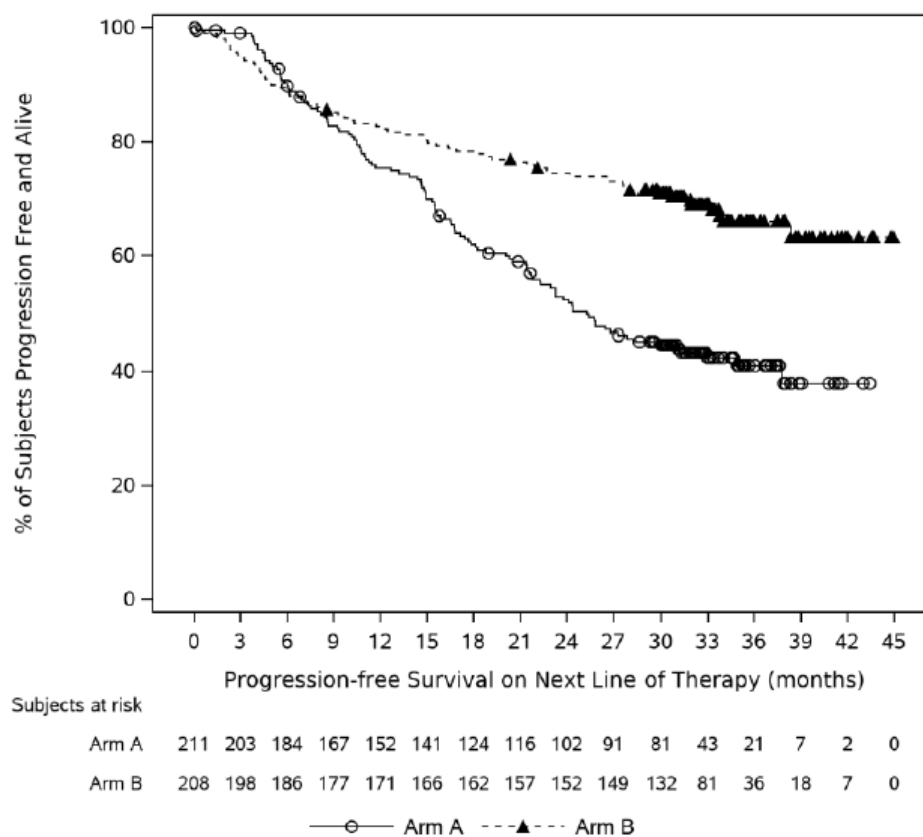
Tabel 11. PFS resultater fra CARTITUDE-4, Intent-to-treat (01 May 2024)

PFS resultater	PC (N=211)	Cilta-cel (N = 208)
Antal events, n (%)	153 (72,5)	89 (42,8)
Antal censoreret, n (%)	58 (27,5)	119 (57,2)
Median Kaplan-Meier estimat; måneder (95% CI)	11,79 (9,66; 14,00)	NE (34,50; NE)
Hazard ratio (95% CI)		0,29 (0,22; 0,39)
12-mdr PFS rate, % (95% CI)	48,7 (41,7; 55,5)	75,9 (69,5; 81,2)
24-mdr PFS rate, % (95% CI)	31,4 (25,1; 38,0)	64,3 (57,4; 70,4)



Figur 4. Kaplan Meier plot som viser PFS opdelt i subgrupper ud fra antal tidligere behandlingslinjer (1, 2 eller 3) samt behandlingsarm (Arm A = physician's choice, Arm B = ciltacel), CARTITUDE-4, ITT (EMAs assessment report)

For PC (Arm A) ligger kurverne lavere jo flere tidligere behandlingslinjer. Det samme er ikke tilfældet for Arm B, ciltacel, hvor kurverne præsenterer sig mere ensartede uanset behandlingslinjer.



Figur 5. CARTITUDE-4 Kaplan-Meier Plot for Progressionsfri overlevelse 2, Intent-to-Treat Analyse (1 maj 2024) Arm A = physician's choice, Arm B = cilta-cel), CARTITUDE-4, ITT

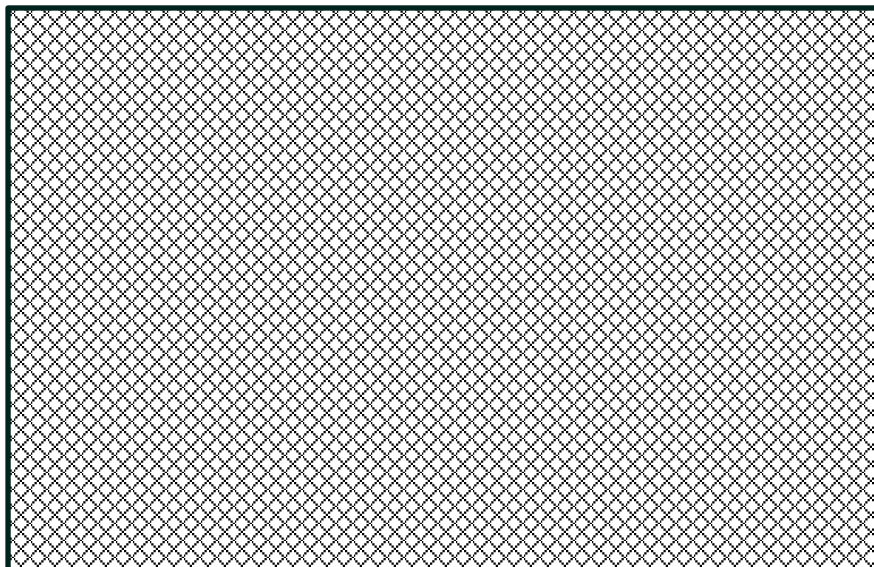
Tabel 12. PFS2 resultater fra CARTITUDE-4, Intention-to-treat (1 maj 2024)

Progressionsfri overlevelse på den næste linje (PFS2)	PC (n=211)	Cilta-cel (n=208)
Antal events, n (%)	116 (55,0)	67 (32,2)
Antal censoret, n (%)	95 (45,0)	141 (67,8)
Median, mdr. (95% CI)	25,30 (21,59; 32,89)	NE (NE; NE)
Hazard ratio (95%)	-	0,46 (0,34; 0,63)
12-mdr PFS2 rate % (95% CI)	75,4 (68,8; 80,7)	82,7 (76,8; 87,2)
24- month PFS2 rate % (95% CI)	52,3 (45,2; 58,9)	74,4 (67,9; 79,8)

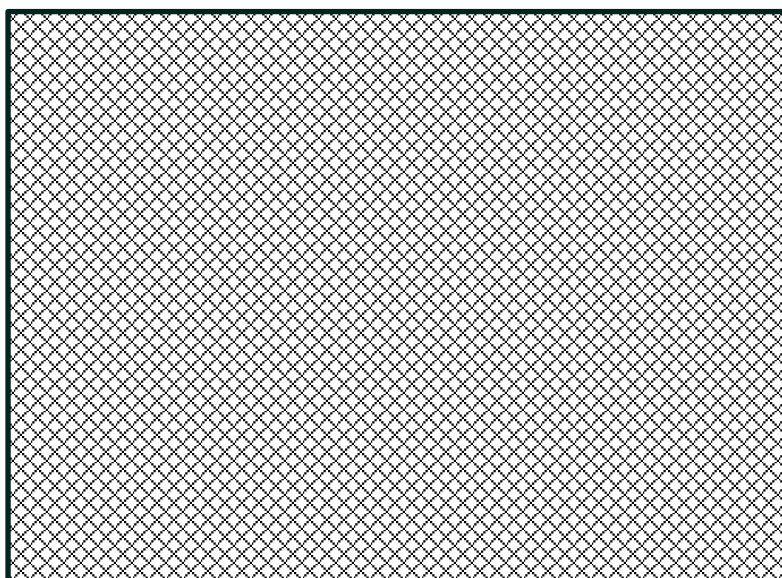


2.3.3.2 Progressionsfri overlevelse – indirekte sammenligninger mellem cilta-cel og hhv. CarDex og DaraBorDex

I Figur 6 ses KM-kurver for de indirekte sammenligninger for progressionsfri overlevelse.



Figur 6. Kaplan-Meier Plot for progressionsfri overlevelse fra ITC cilta-cel vs. CarDex



Figur 7. Kaplan-Meier Plot for progressionsfri overlevelse fra ITC cilta-cel vs. DaraBorDex

Medicinerådets vurdering af progressionsfri overlevelse

I alle analyser viser cilta-cel en klinisk betydende effekt på PFS ift. de relevante komparatorer.



Der er dokumenteret ca. 33 %-points forskel i 24 mdr. PFS-rate i CARTITUDE-4 hvor der sammenlignes med PC. I CARTITUDE-4 er der ca. 22 %-points forskel i 24 mdr. PFS2 rate. Effekten på PFS2 ser dermed ud til at være lidt lavere end for PFS, hvilket kan skyldes, at der findes flere effektive behandlingsvalg til især *physician's choice* patientgruppen, som kan opnå progressionsfrihed i en periode ved en efterfølgende behandling.

Der ses en tidlig ubalance i events for både OS og PFS, som ikke kan forklares jf EMA. Disse events optræder før modtagelse af cilta-cel. Der er på baggrund af ubalancen tilføjet en advarsel til EMAs produktresumé:

"Hurtigt progredierende sygdom

Når det overvejes at behandle en patient med CARVYKTI, skal lægen tage højde for at hurtigt progredierende sygdom kan påvirke patientens evne til at få infusion med CAR-T. Visse patienter vil muligvis ikke drage fordel af behandling med CARVYKTI på grund af en potentielt øget risiko for tidlig død, hvis sygdommen progredierer hurtigt under bridging-terapi."

Subgruppe analyser af CARTITUDE-4 data viser, at PFS-data for cilta-cel er rimelig ensartet uafhængig af antal tidligere behandlinger mens PFS-data for komparator ser ud til at være dårligere, jo flere tidligere behandlingslinjer patienterne har fået. Det vil sige, at den relative effekt af at give cilta-cel er større ved de senere linjer. Dette forventes derfor at underestimere den samlede effekt af den relevante komparator i dansk klinisk praksis i 2L og 3L, hvor 4L patienter ikke ville være relevante.

Data fra de indirekte sammenligninger viser sammenlignelige kliniske relevante effekter af cilta-cel overfor CarDex og DaraBorDex på PFS. De indirekte sammenligninger er forbundet med større metodisk usikkerhed, grundet et lavt patientantal og manglende randomisering i de indirekte analyser, samt manglende mulighed for at justere for cytogenetisk risiko. Analyserne bidrager dog med relevant information om effekten af cilta-cel, i og med at der sammenlignes med nogle af de behandlinger der bruges i dansk klinisk praksis.

Samlet set er der derfor en mindre usikkerhed omkring effekten af cilta-cel på PFS sammenlignet med nuværende standardbehandling indenfor studiets observerede periode.

Ekstrapolering af progressionsfri overlevelse til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

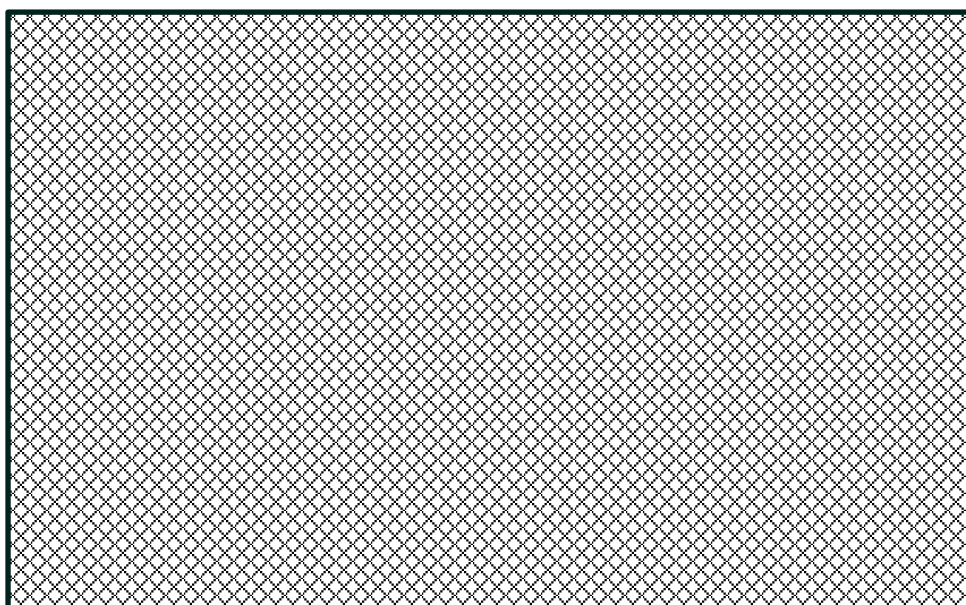
For at estimere de samlede forventede sundhedsgevinster og omkostninger forbundet med at anvende cilta-cel i 2L og/eller 3L er det nødvendigt at fremskrive de observerede PFS-data, da opfølgningen i CARTITUDE-4-studiet er kortere end den anvendte tidshorisont på 40 år i ansøgers model. PFS for cilta-cel og PC ekstrapoleres med uafhængige modeller, da antagelsen om proportionale hazards ikke er opfyldt, se Bilag 8.3. Fremskrivning af CarDex er baseret på de vægtede PFS-data (ATT) fra den indirekte sammenligning.



PFS for cilta-cel

Ansøger ekstrapolerer PFS for cilta-cel på baggrund af PFS-data fra CARTITUDE-4-studiets datacut fra maj 2024, hvor 42,8 % (89 ud af 208) af hændelserne var observeret.

Ansøger vurderer, at de fleste fordelinger med undtagelse af den eksponentielle, giver et visuelt godt fit på KM-data, mens fordelingerne viser store forskelle i deres forløb efter den observerede periode, se Figur 8. Log-normal fordeling har bedst statistisk fit (jf. AIC/BIC) på det observerede data, samtidig med at hazardfunktionen for den log-normale fordeling ligeledes visuelt stemmer godt overens med hazardfunktionen for det observerede data, som estimerer faldende hazard over tid, se Figur 32. Ansøger vælger derfor at ekstrapolere PFS med en log-normal fordeling. Ansøger argumenterer for, at det er klinisk plausibelt, da ansøger vurderer, at risikoen for sygdomsprogression er aftagende over tid, da behandlingen reducerer risikoen over tid samtidig med at patienter, der forbliver stabile i længere tid, ofte har bedre prognose.



Figur 8. Standard parametrisk ekstrapolering af PFS for cilta-cel

PFS for DaraBorDex/PomBorDex

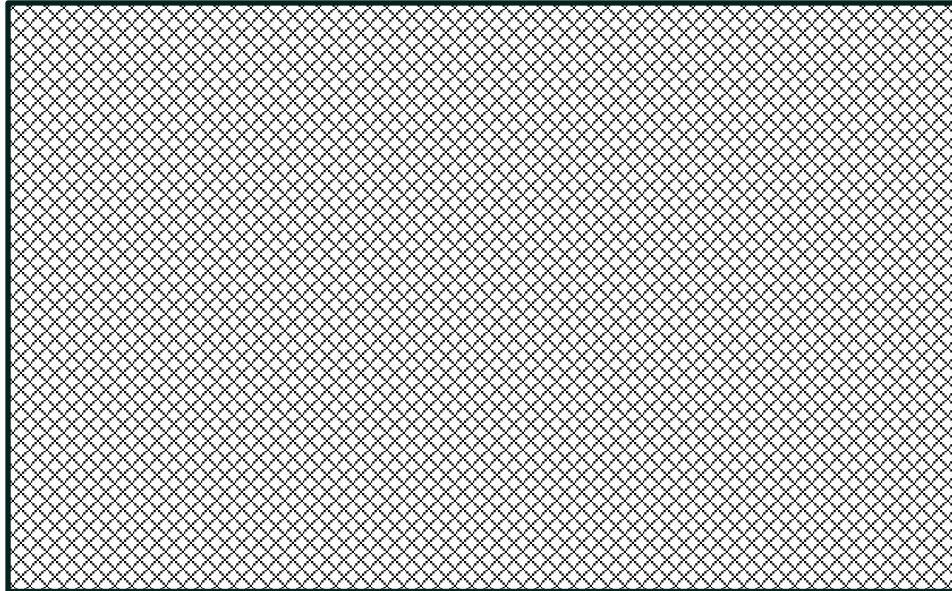
PC-armen fra CARTITUDE-4 anvendes til at estimere effekten af DaraBorDex/PomBorDex, som er relevante komparator i dansk klinisk praksis.

Ansøger ekstrapolerer PFS for PC på baggrund af PFS-data fra CARTITUDE-4-studiets datacut fra maj 2024, hvor 72,5 % (153 ud af 211) af hændelserne var observeret. Således er data for komparator-armen relativt modent.

Ansøger vurderer, at alle fordelinger giver et visuelt godt fit på KM-data, hvorefter kurverne samles i tre tydelige klynger, hvor PFS-estimererne inden for hver klynge er relativt ensartede, se Figur 9. Ligesom for cilta-cel, vurderer ansøger at den log-normale fordeling har bedst statistisk fit (jf. AIC/BIC) på det observerede data, samtidig med at hazardfunktionen for den log-normale fordeling visuelt stemmer godt overens med hazardfunktionen for det observerede data, som estimerer faldende hazard over tid

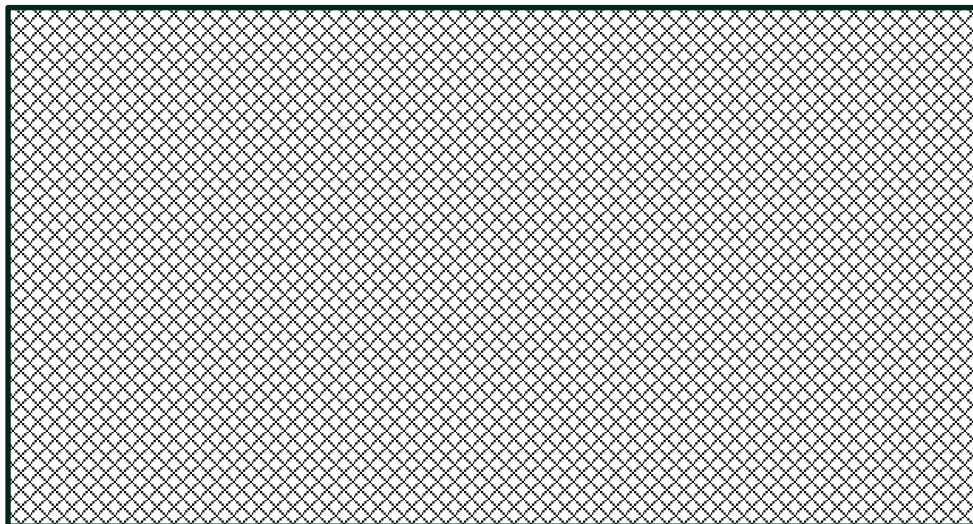


efter en initial stigning, se Figur 33. Ansøger vælger derfor at ekstrapolere PFS med en log-normal fordeling.



Figur 9. Standard parametrisk ekstrapoleringer af PFS for PC

De anvendte PFS-kurver og KM-data i ansøgers analyse fremgår af Figur 10.

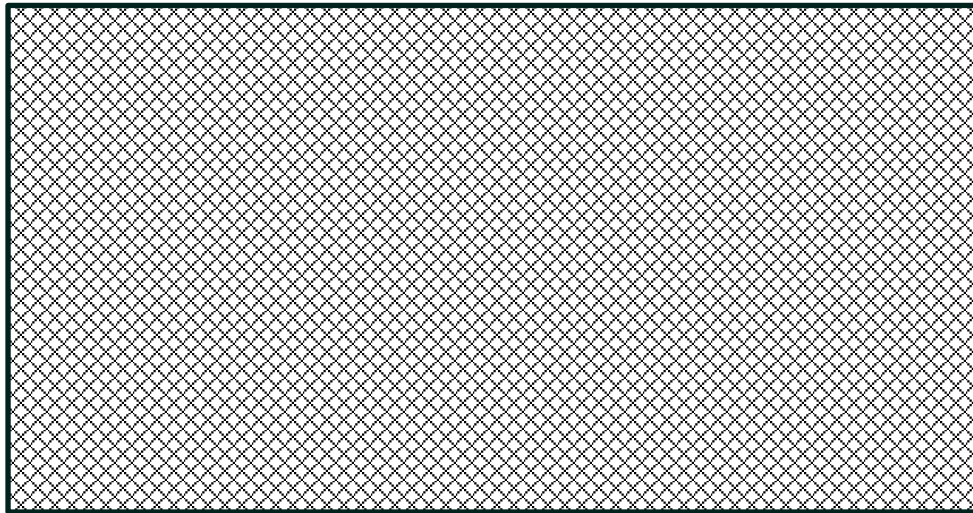


Figur 10. Observerede og ekstrapolerede PFS-kurver for sammenligningen med PC trunkeket ved brug af OS-kurverne i ansøgers analyse



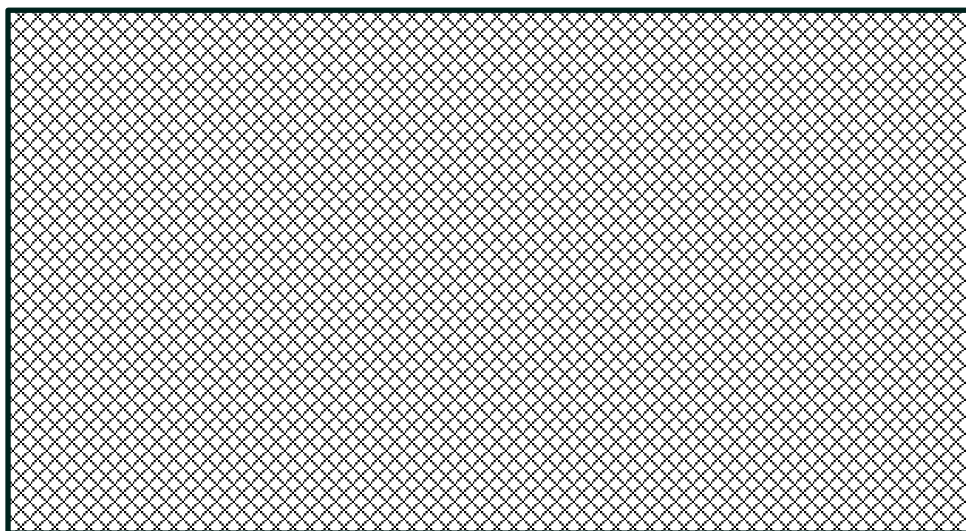
PFS for CarDex

Ansøger har fremskrevet PFS for CarDex baseret på de vægtede PFS-data (ATT) fra den indirekte sammenligning. Ansøger har valgt at ekstrapolere PFS med en lognormal fordeling, se Figur 11. Som tidligere beskrevet blev den indirekte sammenligning mellem cilta-cel og CarDex udført i en population, hvor patienter med tidligere behandling med anti-CD38 blev ekskluderet fra analysen. I cilta-cel-armen i CARTITUDE-4 var 155 patienter naive over for CD38-behandling, mens 53 tidligere var behandlet med enten daratumumab eller isatuximab. Ansøger vurderer at det er relevant at inkludere både patienter, der var naive over for, og patienter, der tidligere havde modtaget CD38-måltrettet behandling i den sundhedsøkonomiske analyse. Ansøger justerer derfor fremskrivningen af PFS for CarDex. Justeringen blev foretaget ved at anvende HR for progressionsfri overlevelse mellem hele cilta-cel-populationen og den CD38-naive cilta-cel-population (PFS HR = [REDACTED]).



Figur 11. Standard parametrisk ekstrapolering af PFS for CarDex

De anvendte PFS-kurver efter justering for CD38 naive patienter og KM-data i ansøgers analyse fremgår af Figur 12.



Figur 12. Observerede og ekstrapolerede PFS-kurver for sammenligningen med CarDex trunkeret ved brug af OS-kurverne i ansøgers analyse

Gennemsnitlig og median progressionsfri overlevelse, baseret på ansøgers ekstrapolerede kurver, er præsenteret i Tabel 13.

Tabel 13. Ansøgers antagelser vedr. median og gennemsnitlig PFS, ikke-diskonterede tal

Behandling	Median PFS fra studiet	Median PFS i modellen	Gennemsnitlig PFS i modellen
Cilta-cel	Ikke opnået	4,3 år	10,2 år
PC	11,8 mdr.	1,0 år	2,3 år
CarDex	11,1 mdr.	9,9 mdr.	1,7 år

Medicinrådets vurdering af ekstrapolerede data for progressionsfri overlevelse

Cilta-cel

Fremskrivningen af progressionsfri overlevelse for cilta-cel er forbundet med usikkerhed, hvilket primært skyldes umodne data (89 hændelser (42,8 %)) samt begrænset erfaring med anvendelse af cilta-cel. Subgruppeanalyser ud fra antal tidligere linjer i CARTITUDE-4 viser, at PFS for cilta-cel er relativt ens, uanset om patienterne tidligere har modtaget 1, 2 eller 3 behandlingslinjer. Derfor vurderer Medicinrådet at det vil være relevant at underbygge valg af fremskrivning med de observerede data fra CARTITUDE-1 som undersøger effekten af cilta-cel i 4L og hvor der er længere opfølgningstid [6]. En sammenligning med CARTITUDE-1 viser, at ansøgers anvendte fremskrivning af cilta-cel fra CARTITUDE-4 er mere optimistisk, end det der er observeret i CARTITUDE-1.

Samtlige ekstrapolerede kurver for PFS for cilta-cel ligger over den observerede kurve fra CARTITUDE-1, hvilket kan være plausibelt, fordi patienterne er behandlet mindre inden de indgår i CARTITUDE-4 studiet. Medicinrådet kan ikke udelukke at ansøgers valg af log-normal fordeling er klinisk plausibelt. Medicinrådet vurderer dog at andre fremskrivninger kan være lige så klinisk plausible. Eksponentiel fordeling, som ligger



nærmest den observerede kurve for CARTITUDE-1, vurderes ikke at være klinisk plausibel, da den forudsætter en konstant risiko for progression over hele modellens tidshorisont, hvilket ikke stemmer overens med forventningen om at risikoen for progression vil falde over tid. Derimod vurderes fremskrivning med gamma-fordeling at kunne være klinisk plausibel, idet den bedre afspejler en faldende risiko og dermed en mere realistisk sygdomsudvikling.

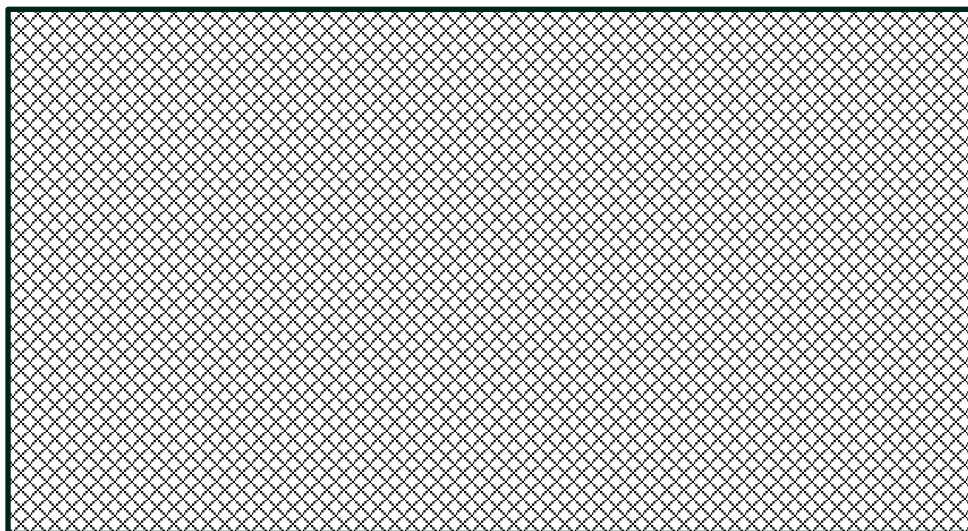
Medicinerådet vurderer, at en log-normal fordeling og en gamma fordeling begge udgør klinisk plausible fremskrivninger. Medicinerådet udarbejder derfor to scenarier;

- Scenarie 1: En log-normal fordeling anvendes til fremskrivning af PFS og OS for ciltacel.
- Scenarie 2: En gamma fordelingen anvendes til fremskrivning af PFS og OS for ciltacel.

Argumentation for valg af fremskrivning af OS for ciltacel i scenarierne fremgår af afsnit 2.3.4.

DaraBorDex/PomBorDex

Fremskrivning af PFS for PC er også usikker grundet sammensætning af komparatorarmen i CARTITUDE-4 og dennes overførbare til dansk klinisk praksis. Medicinerådet vurderer at den estimerede progressionsfri overlevelse for PC med en log-normal fordeling kan være klinisk plausibel og fitter data godt, og derfor anvendes denne også for komparator i Medicinerådets sundhedsøkonomiske analyser. Dog bemærker Medicinerådet, at inklusion af 4L patienter i komparatorarmen vil kunne medvirke til en underestimering af effekten af komparator i 2L og 3L, da der er kortere PFS i 4L. Det er ikke muligt at vælge en kurve for komparator, som giver længere PFS end log-normal og som samtidig er klinisk plausibel.



Figur 13. Observerede og ekstrapolerede PFS-kurver i Medicinerådets scenarieanalyser



CarDex

Fremskrivning af PFS for CarDex er usikker, da den i ansøgers analyse er baseret på den vægtede PFS-kurve fra den indirekte sammenligninger.

Medicinrådet anvender ikke ansøgers justering af kurven med HR grundet forskel i anti-CD38 eksponering. De indirekte analyser, som ansøger har præsenteret i den kliniske gennemgang, har ekskluderet patienter i cilta-cel armen, som har fået anti-CD38, da disse patienter ikke indgik i CarDex armen i CANDOR. Der er dog ikke observeret en forskel på effekten af cilta-cel overfor PC afhængig af tidligere anti-CD-38 eksponering i CARTITUDE-4, men det vides ikke om der er forskel i effekten af cilta-cel overfor CarDex afhængig af anti-CD38 eksponering. Da der hverken foreligger dokumentation eller argumentation for en anderledes effekt i denne subgruppe, har Medicinrådet valgt ikke at anvende justeringen med HR for at sikre konsistens på tværs af analyserne.

Medicinrådet anvender Weibull-fordelingen til fremskrivning af PFS, da den giver den klinisk mest plausible fremskrivning og bedst afspejler den kliniske erfaring. Ligesom for DaraBorDex/PomBorDex, er der dog risiko for at effekten er underestimeret.

Samlet overblik

PFS-rater, median og gennemsnitlig progressionsfri overlevelse fra CARTITUDE-1, CARTITUDE-4, CANDOR og Medicinrådets scenarier kan ses i Tabel 14.

Tabel 14. PFS-rater, median og gennemsnitlig progressionsfri overlevelse anvendt i Medicinrådets scenarier, ikke-diskonterede tal

	1 år	3 år	5 år	10 år	15 år	Median	Gennemsnit
Cilta-cel							
CARTITUDE-4	76 %	56 %	-	-	-	-	-
CARTITUDE-1 [6]	75 %	48 %	33 %	-	-	35 mdr. (2,9 år)	-
Log-normal (scenarie 1)	74 %	56 %	47 %	36 %	29 %	51 mdr. (4,3 år)	122 mdr. (10,2 år)
Gamma (scenarie 2)	76 %	56 %	42 %	23 %	13 %	45 mdr. (3,8 år)	80 mdr. (6,7 år)
DaraBorDex/PomBorDex (PC)							
CARTITUDE-4	49 %	23 %	-	-	-	12 mdr.	-
Log-normal	50 %	20 %	11 %	4 %	2 %	12 mdr.	28 mdr. (2,4 år)
CarDex							



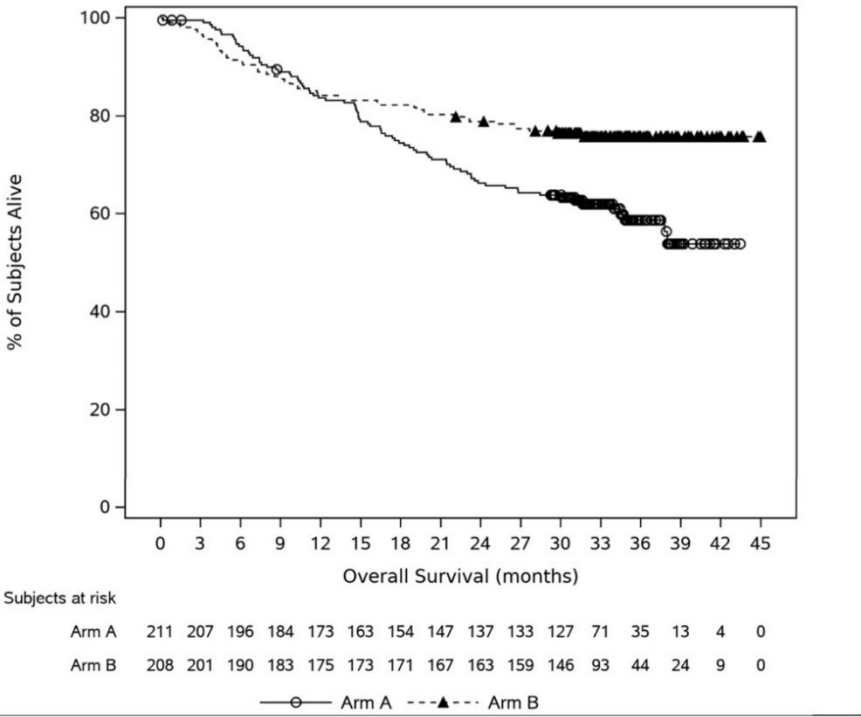
	1 år	3 år	5 år	10 år	15 år	Median	Gennemsnit
CANDOR [7]	49 %	20 %	-	-	-	11,1 mdr.	-
Weibull	55 %	21 %	9 %	1 %	0 %	12 mdr.	24 mdr. (2,0 år)

Note: Kursiv indikerer ekstrapolerede værdier.

2.3.4 Samlet overlevelse (OS)

Herunder præsenteres data fra CARTITUDE-4 for OS efterfulgt af resultater fra den indirekte sammenligning med CarDex og DaraBorDex.

2.3.4.1 Samlet overlevelse – sammenligning mellem cilta-cel og PC via CARTITUDE-4



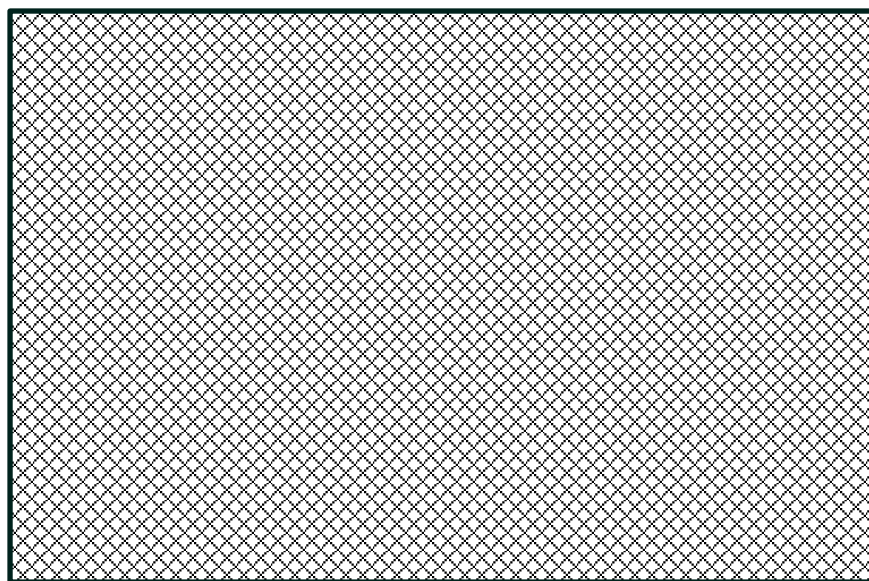
Figur 14. Kaplan-Meier Plot for OS; Intent-to-Treat Analysis (1 maj 2024)



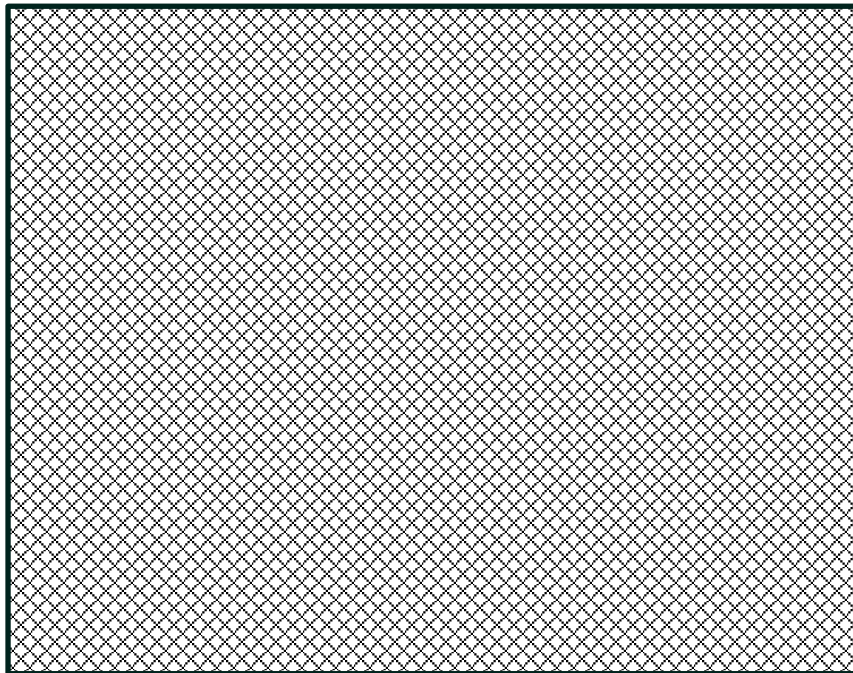
Tabel 15. Resultater fra CARTITUDE-4 på OS, Intent-to-treat analyse (1 maj 2024)

OS resultater	PC (N=211)	Cilta-cel (N=208)
Antal events; n (%)	83 (39,3)	50 (24,0)
Antal censoreret; n (%)	128 (60,7)	158 (76,0)
Median (Kaplan-Meier estimat), mdr. (95 % CI)	NE (37,75; NE)	NE (NE; NE)
Hazard ratio (95% CI)	-	0,55 (0,39; 0,79)
12-mdr OS rate; % (95 % CI)	83,6 (77,9; 88,0)	84,1 (78,4; 88,4)
24-mdr OS rate; % (95 % CI)	66,2 (59,3; 72,2)	78,8 (72,6; 83,8)

2.3.4.2 Samlet overlevelse – sammenligning mellem cilta-cel og CarDex og DaraBorDex via ITC



Figur 15. Kaplan-Meier Plot for OS fra ITC cilta-cel vs. CarDex



Figur 16. Kaplan-Meier Plot for OS fra ITC cilta-cel vs. DaraBorDex

Medicinrådets vurdering af samlet overlevelse

Cilta-cel har dokumenteret en klinisk relevant effekt på overlevelse i CARTITUDE-4 sammenlignet med *PC*. Efter 24 mdr. er der en forskel på ca. 12 %-point.

Der er en tidlig ubalance i events også for OS og kurverne krydser ved omkring 12 mdr. Ubalancen skyldes events som indtræffer før cilta-cel infusion.

De tidlige dødsfald blev observeret indenfor 8 uger, og var ikke forbundet med cilta-cel, men syntes at være relateret til suboptimale bridging-strategier og manglende gennemførelse af CAR-T-celleinfusion. Der er dog ingen åbenlyse forskelle i den behandling, som patienterne modtog under bridging-terapi, sammenlignet med behandlingen i *PC*, og der kunne ikke identificeres yderligere subgrupper, som havde dårligere udfald efter behandling med CAR-T-celler. Ubalancen kan skyldes tilfældig variation, da der er tale om få events indenfor de første 3 måneder (cilta-cel: 7 vs. *PC*: 1).

EMA håndterer ubalancen i tidlige dødsfald med en advarsel i *SMPC* som beskrevet i afsnit 2.3.3.2 vedr. PFS. Ekspertgruppe i EMA påpeger at dårlige prognostiske faktorer for sygdomsprogression kan øge risikoen for tidlig død, og dette bør håndteres gennem mere effektiv bridging-terapi frem for eksklusion af patienter. Valget af prognostiske faktorer er dog uklart, og risikoklassifikationer er under udvikling. Hvis patienter har klinisk hurtigt progredierende sygdom, bør målet med behandlingen være at kontrollere sygdommen, så CAR-T-behandling bliver en mulighed.



Data fra de indirekte sammenligninger viser sammenlignelige kliniske relevante effekter af cilta-cel overfor CarDex og DaraBorDex på OS. De indirekte sammenligninger er forbundet med større metodisk usikkerhed, grundet et lavt patientantal og mulighed for *residual confounding* i de indirekte analyser. Analyserne bidrager dog med relevant information om effekten af cilta-cel i og med at der sammenlignes med nogle af de behandlinger der bruges i dansk klinisk praksis.

Samlet set er der derfor mindre usikkerhed omkring effekten af cilta-cel på OS sammenlignet nuværende standardbehandling indenfor den observerede periode i studiet.

Ekstrapolering af samlet overlevelse til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

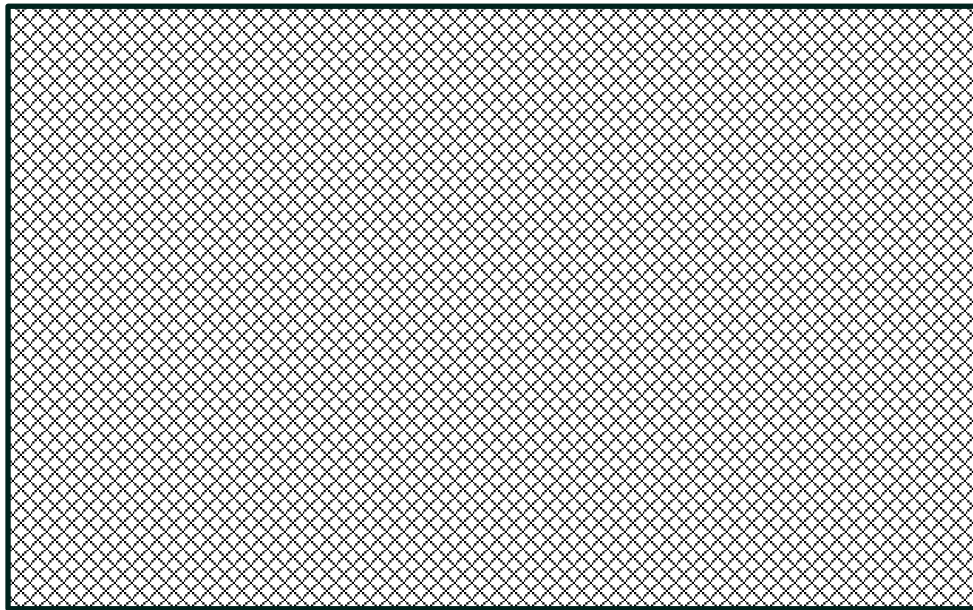
Ligesom PFS, er det nødvendigt at fremskrive OS. OS for cilta-cel og PC fremskrives med uafhængige modeller, da antagelsen om proportionale hazards ikke er opfyldt, se Bilag 8.1. Fremskrivning af CarDex er baseret på de vægtede OS-data (ATT) fra den indirekte sammenligning.

OS for cilta-cel

Ansøger ekstrapolerer OS for cilta-cel på baggrund af OS-data fra CARTITUDE-4-studiets datacut fra maj 2024, hvor 24,0 % (50 ud af 208) af hændelserne var observeret.

Ansøger vurderer, at de fleste fordelinger med undtagelse af den eksponentielle og gammafordelingen, giver et visuelt godt fit på KM-data, mens fordelingerne viser store forskelle i deres forløb efter det observerede data, se Figur 17.

Ansøger vurderer at den log-normale fordeling har et godt visuelt fit på det observerede data samtidig med at fordelingsens hazardfunktion visuelt stemmer godt overens med hazardfunktionen for det observerede data, som estimerer faldende hazard over tid efter en initial stigning, se Figur 29. Ansøger vælger derfor at ekstrapolere OS med en log-normal fordeling. Ansøger argumenterer for, at selvom den estimerede overlevelseskurve og dødeligheden i den generelle befolkning krydser, er det ikke ensbetydende med at den estimerede overlevelseskurve ikke er klinisk plausibel. Det skyldes, at den ekstrapolerede OS-kurve fra CARTITUDE-4 i høj grad er præget af den sygdomsspecifikke risiko i starten, mens risikoen for død af anden årsag med tiden vil stige og dominere den samlede risiko i takt med at kohorten bliver ældre. Dette svarer i praksis til at en andel af patienter er "kurerede" og derfor dør med deres sygdom fremfor at dø af den.



Figur 17. Standard parametrisk ekstrapolering af PFS for cilta-cel

OS for DaraBorDex/PomBorDex

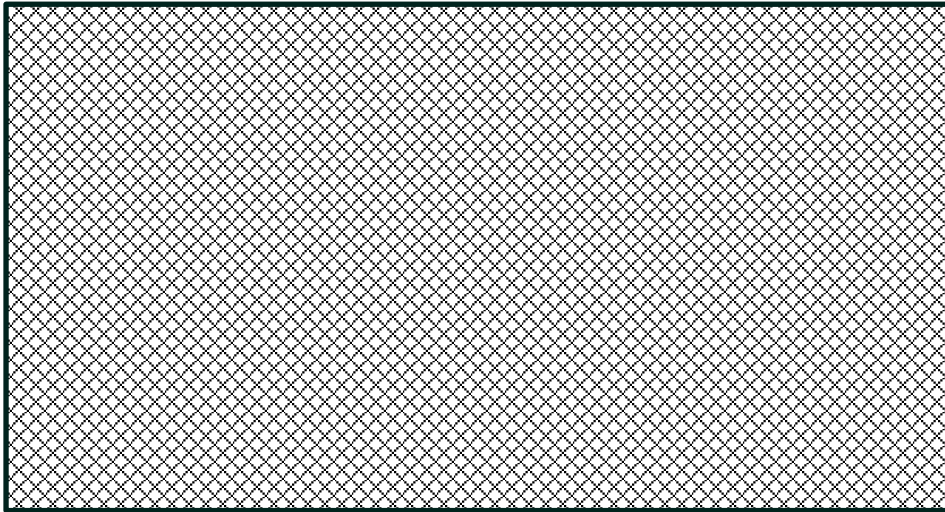
PC-armen fra CARTITUDE-4 anvendes til at estimere effekten af DaraBorDex/PomBorDex, som er den relevante komparator i dansk klinisk praksis.

Ansøger ekstrapolerer OS for *PC* på baggrund af OS-data fra CARTITUDE-4-studiets datacut fra maj 2024, hvor 39,3 % (83 ud af 211) af hændelserne var observeret.

Den log-logistiske og den log-normale fordeling, der har de bedste statistiske fits (jf. AIC/BIC), estimerer ligeledes meget ens overlevelseshæfter ved 5, 10 og 40 år, hvor hhv. cirka 40 %, 20 % og 7 % af patienterne forventes at være i live, se Figur 18. Ansøger vurderer, at den log-logistiske og den log-normale fordelings hazardfunktioner visuelt stemmer godt overens med hazardfunktionen for det observerede data, se Figur 30, hvilket understøtter fremskrivning med enten den log-normale eller den log-logistiske fordeling. Ansøger vælger derfor at ekstrapolere OS med en log-normal fordeling.

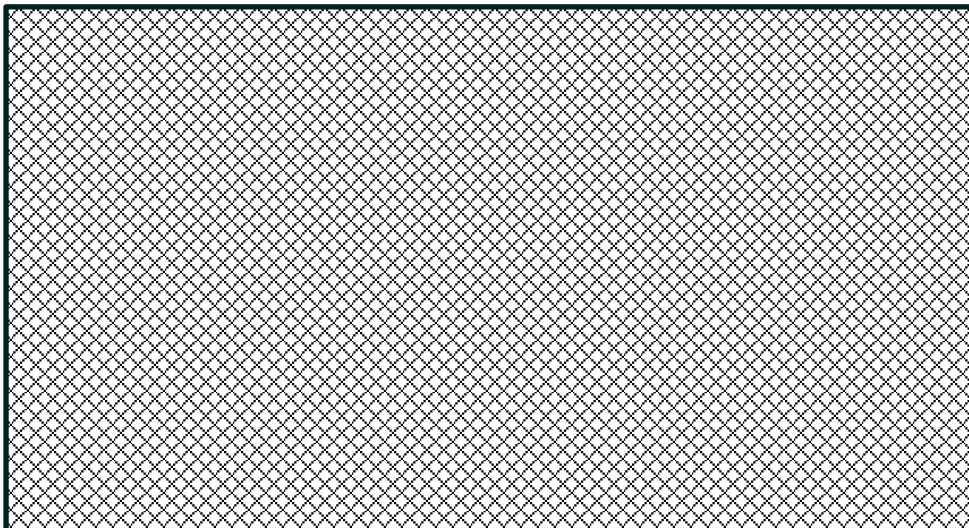
Til at validere den valgte fremskrivning, tager ansøger udgangspunkt i det kliniske studie CASTOR, som er hovedstudiet for DaraBorDex, hvor der foreligger opfølgingsdata op til 6 år [5]. I CASTOR var OS-raten for behandling med DaraBorDex ca. 40 % ved år 5, hvilket er tæt på OS raten i fremskrivningen med den log-normale fordeling.

Ved sammenligning af hazardfunktionen for den log-normale fordeling med mortaliteten i en aldersmatchet baggrundsbefolkning fremgår det, at den generelle befolkning efter ca. 13 år har en højere risiko for at dø end patienterne behandlet med cilta-cel. På dette tidspunkt er ca. 52 % af patienterne, som har fået cilta-cel, i live, og vil således ikke have større risiko for at dø end baggrundsbefolkningen. Ansøger justerer derfor den underliggende hazardfunktion, så patienterne ikke kan have lavere risiko for at dø end baggrundsbefolkningen. Ansøger vurderer at denne krydsning af risiko for død er klinisk plausibel i og med at den observerede kurve i CARTITUDE-4 er domineret af sygdomsspecifik risiko, mens risiko for død får stigende betydning med tiden.



Figur 18. Standard parametrisk ekstrapolering af OS for PC

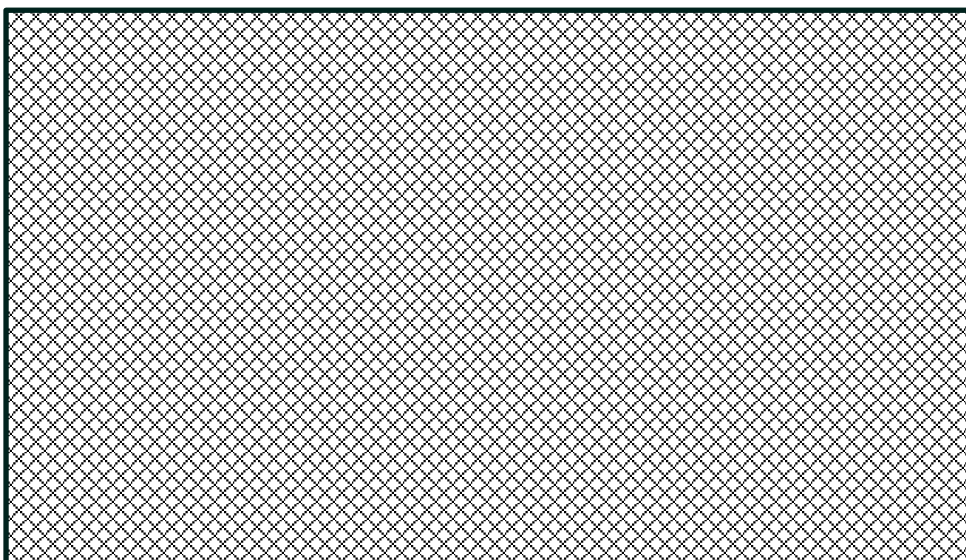
De anvendte OS-kurver og KM-data i ansøgers analyse fremgår af Figur 19.



Figur 19. Observerede og ekstrapolerede OS-kurver justeret for dødelighed i baggrundsbefolkningen i begge behandlingsarme i ansøgers analyse

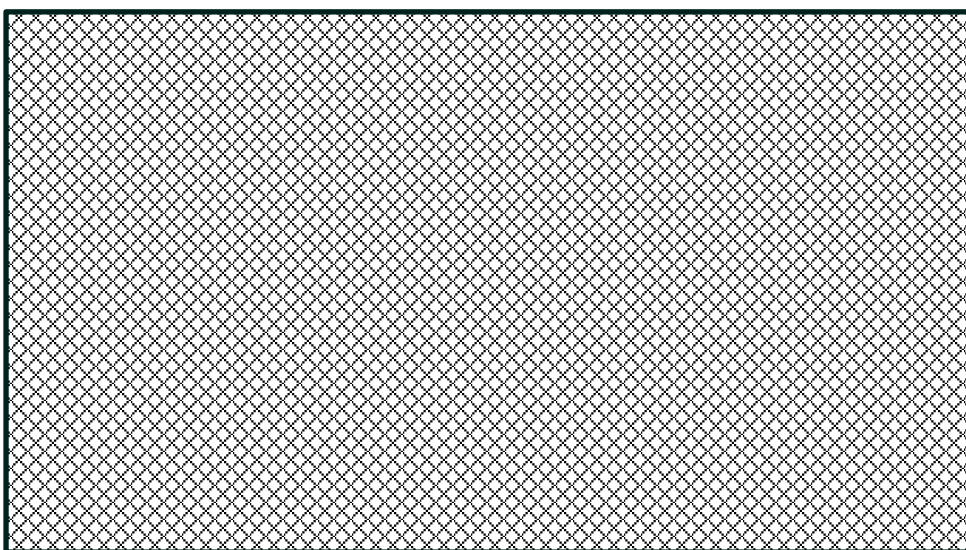
OS for CarDex

Ansøger har fremskrevet OS for CarDex baseret på de vægtede OS-data fra den indirekte sammenligning. Ansøger har valgt at ekstrapolere OS med en eksponentiel fordeling, se Figur 20Figur 11. Ansøger justerer fremskrivningen af OS for CarDex ved at anvende HR for samlet overlevelse mellem hele cilt-a-cel-populationen og den CD38-naive cilt-a-cel-population (PFS HR = [REDACTED]).



Figur 20. Standard parametrisk ekstrapolering af OS for CarDex

De anvendte OS-kurver efter justering for CD38 og KM-data i ansøgers analyse fremgår af Figur 12.



Figur 21. Observerede og ekstrapolerede OS-kurver for sammenligningen med CarDex justeret for dødelighed i baggrundsbefolkningen i begge behandlingsarme i ansøgers analyse.

Gennemsnitlig og median samlet overlevelse, baseret på ansøgers ekstrapolerede kurver, er præsenteret i Tabel 16.



Tabel 16. Ansøgers antagelser vedr. median og gennemsnitlig OS, ikke-diskonterede tal

Behandling	Median OS fra studiet	Median OS i modellen	Gennemsnitlig OS i modellen
Cilta-cel	Ikke opnået	14,9 år	15,5 år
DaraBorDex/PomBorDex	Ikke opnået	4,1 år	7,9 år
CarDex	41,5 mdr. (3,5 år)	3,2 år	4,6 år

Medicinrådets vurdering af ekstrapolerede data for samlet overlevelse

Cilta-cel

Medicinrådet vurderer, at det er forbundet med betydelig usikkerhed at estimere langtidsoverlevelsen for cilta-cel, da der ikke foreligger langtidsopfølgning, som kan understøtte valget af fremskrivningsmetode i 2L og 3L.

I modsætning til PFS er det ikke muligt at sammenligne overlevelsesdata fra CARTITUDE-1 og CARTITUDE-4 direkte, da patienterne er forskellige steder i deres sygdomsforløb. Desuden har behandlingslinjen betydning for valg af efterfølgende behandling, hvilket også påvirker den samlede overlevelse. I CARTITUDE-4 havde 33 % af patienterne tidligere modtaget én behandlingslinje, 40 % havde modtaget to, og 27 % havde modtaget tre. Denne heterogenitet gør det også vanskeligt at estimere en samlet overlevelse for hele kohorten.

Medicinrådet vurderer at krydsningen af risiko for død og hazardfunktionen for den log-normale fordeling, som ansøger anvender for cilta-cel, kan forklares med datas umodenhed (50 hændelser (24 %)) og valg af parametrisk model til fremskrivning, som betyder, at behandlingen fremstår "kurativ" for ca. 50 % af patienterne, hvilket der ikke foreligger data på. Medicinrådet vurderer, at en log-normal-fordeling og en gammafordeling udgør de to klinisk mest plausible fremskrivninger af overlevelse for cilta-cel. Ved sammenligning af hazardfunktionen for gamma-fordelingen med mortaliteten i en aldersmatchet baggrundsbefolkning fremgår det, at den generelle befolkning efter ca. 21 år har en højere risiko for at dø end patienterne behandlet med cilta-cel. På dette tidspunkt er ca. 27 % af patienterne, som har fået cilta-cel, stadig i live.

I Medicinrådets scenarier anvendes således en log-normal fordeling for både OS og PFS, mens der i det andet scenarie anvendes en gamma-fordeling for både PFS og OS. De to scenarier vurderes lige plausible.

DaraBorDex/PomDex (PC)

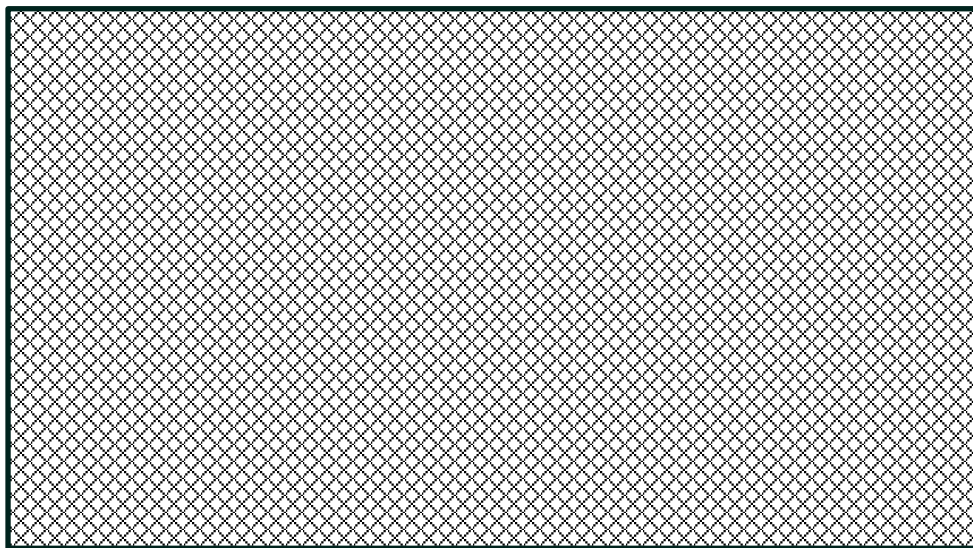
Til at validere ekstrapoleringen af PC tager ansøger udgangspunkt i eksterne data fra CASTOR-studiet. Populationen i CASTOR studiet er på flere punkter forskellig fra populationen i CARTITUDE-4 og studiet er udført før CAR-T behandling var tilgængelig i 4L. Det er desuden uklart om efterfølgende behandling i de to studier er sammenlignelige. Forskelle i kalendertid kan være af afgørende betydning, da der indenfor knoglemarvskræft er kommet flere nye behandlingsmuligheder indenfor de seneste år, som forventes at forlænge overlevelsen. Fremskrivning med en log-normal



fordeling giver en fremskrivning, der ligger tæt op ad den observerede overlevelseskurve i CASTOR-studiet.

Medicinrådet bemærker dog, at overlevelsen forventes at være underestimeret for komparator, fordi der indgår 4L patienter i CARTITUDE-4 og CASTOR som har dårligere prognose med nuværende standardbehandling, og som ikke har fået cilta-cel i 4L, som ellers er anbefalet i dansk klinisk praksis.

Det er ikke muligt at vælge en kurve med længere overlevelse for *PC* end den estimerede kurve med en log-normal fordeling. Medicinrådet anvender derfor denne fordeling til ekstrapolering af komparator til trods for, at der er en risiko for at komparator er underestimeret.



Figur 22. Observerede og ekstrapolerede OS-kurver i Medicinrådets scenarieanalyser

CarDex

Fremskrivning af OS for CarDex er usikkert, da det er baseret på data fra den vægtede OS-kurve fra den indirekte sammenligninger som tidligere beskrevet.

Ligesom PFS, anvender Medicinrådet ikke justeringen med HR for at sikre konsistens på tværs af analyserne. Medicinrådet vurderer at fremskrivning med log-logistisk fordeling er mest klinisk plausibel idet den estimerer en overlevelse som er lidt kortere end estimeret for *PC* i CARTITUDE-4.

Samlet overblik

OS-rater, median og gennemsnitlig overlevelse fra CARTITUDE-4, CARTITUDE-1, CANDOR og Medicinrådets scenarie kan ses i Tabel 17.



Tabel 17. OS rater, median og gennemsnitlig overlevelse anvendt i Medicinrådets scenarier, ikke-diskonterede tal

	1 år	3 år	5 år	10 år	15 år	Median	Gennemsnit
Cilta-cel							
CARTITUDE-4	84 %	76 %	-	-	-	Ikke nået	-
CARTITUDE-1 [6]	85 %	62 %	49 %	-	-	61 mdr. (5,1 år)	-
Log-normal	87 %	75 %	68 %	57 %	50 %	178 mdr. (14,9 år)	286 mdr. (15,5 år)
Gamma	88 %	75 %	65 %	48 %	37 %	113 mdr. (9,4 år)	154 mdr. (12,8 år)
DaraBorDex/PomBorDex							
CARTITUDE-4	84 %	59 %	-	-	-	Ikke nået	-
CASTOR [5]	85 %	55 %	45 %	-	-	50 mdr. (4,2 år)	-
Log-normal	84 %	58 %	44 %	26 %	17 %	49 mdr. (4,1 år)	95 mdr. (7,9 år)
CarDex							
CANDOR [7]	93 %	56 %	-	-	-	41,5 mdr.	-
Log-logistisk	87 %	58 %	39 %	19 %	11 %	45 mdr. (3,7 år)	79 mdr. (6,6 år)

Note: Kursiv indikerer ekstrapolerede værdier.

2.3.5 MRD-negativitet og ORR

Minimal restsygdom (MRD) negativitet betyder, at der ikke kan påvises sygdomsceller i knoglemarven ved hjælp af de mest følsomme testmetoder og betyder dermed dyb respons på behandlingen. Det er målt som andelen af patienter der til ethvert tidspunkt før progression, opnår MRD-negativ status. Andelen der opnår MRD-negativitet var højere i cilta-cel 62% vs. PC 18,5 %.

Samlet responsrate (ORR) var målt som andelen af patienter med partiel respons eller bedre. Andelen, der opnår respons, var også højere med cilta-cel vs. PC (84,6% vs 67,3%).

Medicinrådets vurdering af MRD-negativitet og ORR

Effekt på særligt MRD-negativitet understøtter de observerede effekter på PFS og OS, MRD-negativitet er en vigtig markør for behandlingsrespons og prognose ved knoglemarvskræft.



2.3.6 Livskvalitets effektmål

Ansøger har ikke indleveret data på livskvalitet udover det instrument, som nytteværdierne i den sundhedsøkonomiske model er baseret på.

Medicinrådet er opmærksomme på at der er publiceret en artikel [8], hvor der rapporteres patientrapporterede effektmål fra CARTITUDE-4, MySIm-Q, Global helbredstilstand (EORTC QLQ-C30 GHS) og EQ-5D VAS.

MySIm-Q er et spørgeskema med 17 spørgsmål, der dækker 5 symptomdomæner (smerter, neuropati, træthed, fordøjelsesproblemer og kognitive problemer) og 3 påvirkningsdomæner (fysisk aktivitet, socialt liv og følelsesmæssig tilstand).

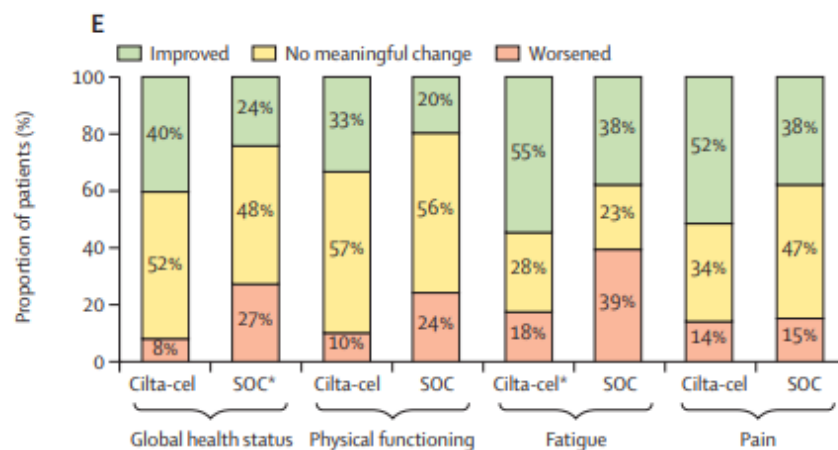
Patienterne vurderer deres symptomer og påvirkning på en 5-punkts skala, baseret på de sidste 7 dage. Højere score betyder værre symptomer eller større negativ påvirkning.

MySIm-Q, Symptomscore: ændring efter 12 måneder

- Cilta-cel (−0,18 point, 95 % CI: −0,27; til −0,10);
- PC (+0,17 point, 95 % CI: 0,06 til 0,27)
- Klinisk meningsfulde forbedringer var hyppigere i cilta-cel-gruppen sammenlignet med PC efter 12 mdr. 35 % vs. 14 %. Samtidig havde færre patienter i cilta-cel-gruppen forværrede symptomer (11 % vs. 33 %).

EORTC QLQ-C30 Global Health Status (GHS), ændring efter 12 måneder:

- Cilta-cel: +10,1 point (95 % CI: 7,0 til 13,1)
- PC: −1,5 point (95 % CI: −5,3 til 2,3)
- Klinisk meningsfulde forbedringer var hyppigere i cilta-cel-gruppen sammenlignet med PC efter 12 mdr.



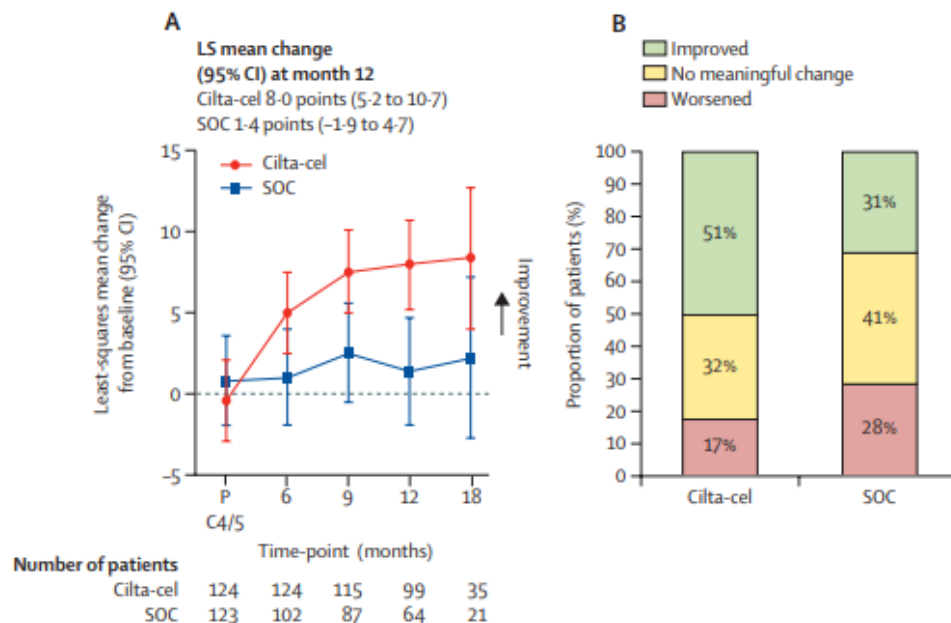
Figur 23. EORTC QLQ-C30 domæner (≥10-point anses som klinisk relevant forbedring)

EQ-5D VAS, ændring efter 12 måneder

- Cilta-cel: +8,0 point (95 % CI: 5,2 til 10,7)



- *PC*: +1,4 point (95 % CI: -1,9 til 4,7)
- Klinisk meningsfulde forbedringer var hyppigere i cilta-cel-gruppen sammenlignet med *PC* efter 12 mdr.



Figur 24. EQ-5D VAS (≥7-point anses som klinisk relevant forbedring)

Medicinerådets vurdering af livskvalitet

Medicinerådet vurderer at cilta-cel kan forbedre patienternes helbredsrelaterede livskvalitet, da det kan forlænge tid til progression og give patienter en lang behandlingsfri periode. Der er også dokumenteret en effekt på livskvalitet ved flere forskellige instrumenter i CARTITUDE-4.

Data har dog følgende begrænsninger:

- Studiedesignet kan have påvirket, hvordan patienterne vurderede deres symptomer og livskvalitet, fordi patienter og behandlere ikke var blindet.
- Patientrapporterede data blev indsamlet oftere i *PC*-armen i de første 3 måneder (én gang hver 3-4 uge i *PC* vs. dag 1 ved bridging og næste gang ved lymfodepleterende behandling i cilta-cel-armen). Det kan have ført til en skævhed i, hvor mange forværringer der blev opfanget tidligt i forløbet.
- Tidlig frafald i cilta-cel-gruppen. 32 patienter i cilta-cel-gruppen nåede aldrig at modtage behandlingen (pga. sygdomsprogression eller død). Disse patienter kan pga. sygdomsprogression have haft dårligere livskvalitet, men blev ikke inkluderet i målingerne.
- Opfølgningstiden var median 15,9 måneder og livskvaliteten kan dermed ikke vurderes på længere sigt.



2.4 Sammenligning af sikkerhed

2.4.1 Cilta-cel

Resumé af sikkerhedsprofilen fra EMAs produktresumé, som dækker over alle tilgængelige data vedr. sikkerhed ved behandling med cilta-cel:

"CARVYKTI's sikkerhed blev evalueret hos 396 voksne patienter med myelomatose, som fik infusion med CARVYKTI i tre åbne kliniske studier: Studie MMY2001 (n = 106), som omfattede patienter fra fase 1b/2-hovedkohorten (USA; n = 97), og en yderligere kohorte (Japan; n = 9), fase 2- studiet MMY2003 (n = 94), og fase 3-studiet MMY3002 (n = 196). Patienter, der fuldfører studie MMY2001, MMY2003 eller MMY3002, er egnede til deltagelse i et separat langsigtet opfølgingsstudie (MMY4002).

De mest almindelige bivirkninger ved CARVYKTI (≥ 20 %) var neutropeni (90 %), pyreksi (85 %), CRS (83 %), trombocytopeni (60 %), anæmi (60 %), muskuloskeletale smerter (40 %), lymfopeni (38 %), træthed (35 %), leukopeni (34 %), hypotension (34 %), hypogammaglobulinæmi (33 %), diarré (32 %), infektion i de øvre luftveje

Alvorlige bivirkninger forekom hos 44 % af patienterne. Alvorlige bivirkninger, som blev rapporteret hos ≥ 2 % af patienterne, var cytokinfrigivelsessyndrom (CRS, 11 %), pneumoni (9 %), sepsis (5 %), virusinfektion (5 %), neutropeni (4 %), kranienerveparese (4 %), immun-relateret neurotoksicitet syndrom (ICANS, 4 %), encefalopati (3 %), infektion i de øvre luftveje (3 %), bakterieinfektion (2 %), gastroenteritis (2 %), febril neutropeni (2 %), trombocytopeni (2 %), hæmofagocytisk lymfohistiocytose (2 %), motorisk dysfunktion (2 %), dyspnø (2 %), diarré (2 %) og nyresvigt (2 %)."

I det kliniske studie CARTITUDE-4 var der 6 patienter (2,9 %) og 13 patienter (6,3 %) i hhv. PC og cilta-cel armen, som døde som følge af en uønsket hændelse. Tabel xx viser en oversigt over uønskede hændelser, relateret til cilta-cel, som er rapporteret i studiet.

Tabel 18. Opgørelse over CAR-T associerede uønskede hændelser i CARTITUDE 4. Median follow-up: 15,9 mdr.

Cilta-cel		
	Alle grader	Grad 3 og 4
cytokinfrigivelsessyndrom, n/N (%)	134/176 (76,1)	2/176 (1,1)
Neurotoksicitet, n/N (%)	36/176 (20,5)	5/176 (2,8)
- ICANS og associerede symptomer	8/176 (4,5)	1/176 (0,1)
- Other	30/176 (17,0)	4/176 (2,3)



Bivirkninger i Tabel 18 er specifikke for CAR-T og kan potentielt være alvorlige, i værste fald dødelige. Jf EMAs produktresumé skal der være adgang til tilstrækkelig mængde tocilizumab til behandling af CRS. Patienterne skal desuden monitoreres dagligt i 14 dage efter infusion af cilta-cel på et kvalificeret hospital og derefter regelmæssigt i yderligere 2 uger efter infusion af cilta-cel for tegn og symptomer på CRS, neurologiske hændelser og andre toksiciteter. Patienterne skal instrueres om at holde sig i nærheden af et kvalificeret hospital i mindst 4 uger efter infusionen. Patienterne skal instrueres om straks at søge lægehjælp, hvis der på noget tidspunkt forekommer tegn eller symptomer på CRS og neurologiske toksiciteter (ICANS).

2.4.2 Cilta-cel overfor PC i CARTITUDE-4

Tabel 19. Uønskede hændelser fra EPAR og fra CARTITUDE-4, median opfølgning 15,9 måneder

	PC (n=208)	Cilta-cel (n=208)
Andel der oplever mindst én uønsket hændelse	208 (100,0 %)	208 (100,0 %)
Andel der oplever mindst én alvorlig uønsket hændelse	81 (38,9 %)	92 (44,2 %)
Mindst en alvorlig uønsket hændelse relateret til behandling	46 (22,1 %)	61 (29,3 %)
Maximum alvorlighedsgrad af enhver uønsket hændelse		
Grad 1	0	1 (0,5 %)
Grad 2	12 (5,8 %)	6 (2,9 %)
Grad 3	73 (35,1 %)	31 (14,9 %)
Grad 4	117 (56,3 %)	157 (75,5 %)
Grad 5	6 (2,9 %)	13 (6,3 %)
Andel med grad 3 eller 4 uønskede hændelser	196 (94,2 %)	201 (96,6 %)
Andel med grad 3 eller 4 uønskede hændelser i blod og lymfesystem	179 (86,1 %)	196 (94,2 %)
Neutropeni	171 (82,2 %)	187 (89,9 %)
Thrombocytopeni	39 (18,8 %)	86 (41,3 %)
Anæmi	30 (14,4 %)	74 (35,6 %)



	<i>PC</i> (n=208)	Cilta-cel (n=208)
Lymphopeni	25 (12,0 %)	43 (20,7 %)
Leukopeni	10 (4,8 %)	25 (12,0 %)
Febril neutropeni	8 (3,8 %)	11 (5,3 %)

Tabel 19 viser at der høj forekomst af alvorlig uønskede hændelser ved både cilta-cel og *PC* som i høj grad afspejler DaraPomDex (87%). Der var en højere andel som oplevede alvorlige hændelser ved cilta-cel ved en opfølgningstid på 15,9 måneder. I begge arme var der desuden en høj andel der oplevede grad 3 og 4 bivirkninger med flere grad 4 hændelser i cilta-cel armen. Der var en højere andel som oplevede cytopenier af grad 3 eller 4 med cilta-cel vs. *PC*.

Ansøger har indsendt data på alvorlige uønskede hændelser med længere opfølgningstid (33,6 måneder) hvor 47,1 % havde oplevet mindst én alvorlig uønsket hændelse i begge arme. Af disse var lidt flere af grad 3-4 for cilta-cel (41,3 % vs 35,1 %).

Langvarig cytopeni er beskrevet som bivirkning for cilta-cel i EMAs produktresumé. På tværs af studier og indikationer var der grad 3 eller 4 cytopenier på dag 1 efter dosering, som ikke var restitueret til grad 2 eller lavere på dag 30 efter infusion af cilta-cel. Disse var trombocytopeni (33 %), neutropeni (28 %), lymfopeni (25 %) og anæmi (3 %). Efter dag 60 efter cilta-cel havde henholdsvis 23 %, 21 %, 7 % og 4 % af patienterne forekomst af grad 3 eller 4 lymfopeni, neutropeni, anæmi og trombocytopeni, efter den indledende restitution af deres grad 3 eller 4 cytopeni. Medicinrådet har ikke adgang til data specifikt for CARTITUDE-4 på varigheden af cytopeni.

Hyppogammaglobulinæmi er også beskrevet som bivirkning til cilta-cel, hvilket kan kræve behandling med IVIG.

Observationsperioden for uønskede hændelser kan være af betydning i denne vurdering, da cilta-cel er engangsbehandling mens nuværende standardbehandlinger gives kontinuerligt. Opgørelsen af andel der oplever en hændelse, siger desuden ikke noget om det samlede antal af hændelser, eller varigheden af hændelser. Dette udfordrer fortolkningen af sikkerhedsdata.

DaraBorDex

DaraBorDex indgik ikke i *PC* i CARTITUDE-4 og bivirkningsdata for CARTITUDE-4 er derfor ikke direkte overførbart til klinisk praksis. I CASTOR studiet opgøres data ved median 72 mdr. opfølgningstid. DaraBorDex er forbundet med bivirkninger i form af grad 3 eller 4 cytopenier: trombocytopeni (46,1 %) anæmi (16,0 %) neutropeni (13,6 %) lymfopeni (10,3 %), og grad 3-4 infektioner (29,6 %). Alvorlige uønskede hændelser sås hos 55,1 %, mest hyppigt pneumoni (10,7 %). Bortezomib er desuden forbundet med perifer neuropati, som sjældnere tilfælde kan være grad 3-4 (i CASTOR-studiet ca. 5 %). Almene symptomer (træthed, smerter, feber, søvnløshed) og symptomer fra mave-tarm



systemet (kvalme, diarre) er også hyppigt forekommende ved behandlingskombinationen, i sjældnere tilfælde grad 3-4 (<5 %).

CarDex

CarDex indgik ikke i *PC* i CARTITUDE-4. I CANDOR [7] opgøres data ved en median opfølgning på 27,0 måneder (13,2–28,6) for CarDex. Grade 3 hændelser eller derover blev oplevet hos 76 %. Alvorlige uønskede hændelser sås hos 50 %, mest hyppigt pneumoni (10 %). Carfilzomib er forbundet med en øget risiko for kardiovaskulær toksicitet.

Almene symptomer (træthed, smerter, feber, søvnløshed) og symptomer fra mave-tarm systemet (kvalme, diarre) er også hyppigt forekommende ved behandlingskombinationen, i sjældnere tilfælde grad 3-4 (<5%).

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Der er ingen nye sikkerhedssignaler siden godkendelse af cilta-cel til 4L behandling.

Cilta-cel er en behandling som er forbundet med alvorlige bivirkninger. Der var en højere forekomst af alvorlige uønskede hændelser og flere dødsfald pga. uønskede hændelser i CARTITUDE-4 ved cilta-cel sammenlignet med *PC*.

Generelt kan størstedelen af de rapporterede hændelser – inklusive dødelige tilfælde – betragtes som værende i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for cilta-cel og med de potentielle komplikationer forbundet med cytopeni, CRS, hæmofagocytisk lymfocytose og ICANS.

Det er afgørende at der er en god sygdomskontrol og opfølgning for at minimere bivirkningerne af cilta-cel.

Cytokinfrigivelsessyndrom (inklusive HLH), ICANS og bevægelsesrelateret og neurokognitiv toksicitet med tegn og symptomer på parkinsonisme er potentielt alvorlige symptomer, som indebærer en risiko for patienterne. Bivirkninger kan dog i de fleste tilfælde behandles og er ikke vedvarende. En mulig undtagelse er neurologiske forstyrrelser, som er identificeret som (symptomer på) parkinsonisme, som ikke var reversible indenfor opfølgningstiden i studierne.

Hæmatologiske bivirkninger (heraf risikoen for alvorlige infektioner) er også væsentligt for patienterne og skyldes også den lymfocytdepleterende behandling som gives forud for infusion med cilta-cel. Hæmatologiske bivirkninger ses også ved nuværende standardbehandlinger med DaraBorDex og i CARTITUDE-4 var der en høj forekomst i begge arme – dog flest hændelser og mest alvorligt i cilta-cel armen. CarDex er ikke forbundet med lige så stor risiko for cytopeni som DaraBorDex. Almene symptomer ses hos en høj andel af patienter ved alle behandlingerne.

For DaraBorDex er de væsentligste bivirkninger cytopeni, infektioner og almene symptomer.

For CarDex er de væsentligste bivirkninger inkl. infektioner, kardiovaskulær toksicitet og almene symptomer.



Det er vanskeligt at sammenligne bivirkningsbyrden ved en engangsbehandling som cilta-cel med kontinuerlig behandling, som kan give bivirkninger over en længere periode.

Medicinerådet vurderer at cilta-cel er en akut mere toksisk behandling, hvilket både skyldes CAR-T relateret toksicitet (CRS og neurotoksicitet) og forbehandling med lymfocytdepleterende regime, som samlet set også giver mere alvorlig og evt. langvarig cytopeni.

Det forventes, at når den akutte fase efter cilta-cel-behandling er overstået, vil hyppigheden af bivirkninger være lavere for de fleste patienter. Dette vil give en fordel for patienten i en behandlingsfri og progressionsfri periode sammenlignet med de nuværende behandlinger som gives til progression og derfor kan give bivirkninger i længere perioder. Dog er der fortsat en risiko for at nogle patienter oplever bivirkninger ved cilta-cel som også kan være langvarige (fx cytopeni) og ikke-reversible (symptomer på parkinsonisme) og derved kan nogle patienter være påvirket over en længere periode.

2.5 Behandlingsfrie perioder med cilta-cel

Behandlingsfrie perioder anses som en fordel ved cilta-cel. Cilta-cel er en engangsbehandling som har vist sig at kunne give en lang progressionsfri periode på flere år for en stor del af patienterne. Det er en stor fordel for patienterne, at de er behandlingsfri og har markant reduceret kontakt med sundhedsvæsenet i en periode, som kan være lang. I CARTITUDE-1 (4L cilta-cel) var der fortsat ca. 33 %, der var progressionsfri ved år 5, og der er mulighed for at denne andel kan være lidt højere, hvis cilta-cel gives i en tidligere linje.

Samtidig kan en behandlingsfri periode også reducere den samlede mængde bivirkninger og belastning for patienterne, da alternativet med de eksisterende behandlinger er behandling til sygdomsprogression, hyppige hospitalsbesøg og vedvarende bivirkninger – og heraf følgende nedsat livskvalitet. En trykknoglemarv og konstant nedsat immunforsvar udgør altså en vedvarende belastning for både patienten og for det samlede sundhedssystem med blandt andet indlæggelser, lægebesøg osv.

2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Der findes ikke et studie som specifikt besvarer spørgsmålet omkring effekten af at flytte cilta-cel fra 4L til 2L eller 3L.

Inklusion af 4L patienter i CARTITUDE-4 kan overestimere effekten af cilta-cel, fordi effekten på PFS kan være større jo flere tidligere linjer patienten har fået. I tillæg hertil fik patienter behandlet med PC i CARTITUDE-4, ikke cilta-cel i 4L. En andel af patienterne fik i stedet Ide-cel, som er en CAR-T med lavere effektivitet. Disse forhold vil medføre en risiko for at den relative effekt af cilta-cel overfor komparatorerne overestimeres i den sundhedsøkonomiske analyse.



Det er dog en styrke, at der er randomiseret evidens fra CARTITUDE-4 selvom komparator (*PC*) og population ikke stemmer helt overens med nuværende behandling i dansk klinisk praksis for 2L og 3L patienter. Den indirekte sammenligning med CarDex inddrages fordi den er en af de mulige behandlinger i dansk klinisk praksis (typisk i 3L), og der perspektiveres til en indirekte sammenligning med DaraBorDex. Den indirekte sammenligning med CarDex er forbundet med væsentlige usikkerheder, da det er en indirekte analyse, der er få patienter i analysen, samt at der ikke kunne justeres for cytogenetisk risiko, og at analysen ikke kunne begrænses til 3L behandling.

Selv når usikkerhederne tages i betragtning, vurderer Medicinrådet, at cilta-cel har en betydelig effekt på både PFS og OS overfor nuværende standardbehandlinger.

Generelt er data for cilta-cel endnu ikke modne, fordi der ikke er sket tilstrækkeligt mange events indenfor studiets opfølgningstid. Denne centrale usikkerhed belyses ved to scenarier i den sundhedsøkonomiske analyse, se afsnit 3.7.1.

3. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse består af to cost-utility-analyser, som tager udgangspunkt i ansøgers sammenligning af behandling med cilta-cel over for hhv. DaraBorDex/PomBorDex og CarDex.

For sammenligning med DaraBorDex/PomBorDex er analysen baseret på ITT-data fra CARTITUDE-4, hvor der anvendes PFS- og OS-data, som beskrevet i afsnit 2.3.2 og afsnit 2.3.2. I CARTITUDE-4 udgjorde *physicians choice* 86,7 % DaraPomDex og 13,3 % PomBorDex.

For sammenligningen med CarDex anvender Medicinrådet en supplerende følsomhedsanalyse, som ansøger har indsendt, hvori cilta-cel sammenlignes med CarDex baseret på vægtede data fra den indirekte sammenligning. Ansøger vurderer at denne indirekte sammenligning har begrænset betydning, hvorfor beskrivelsen af analysen er meget kortfattet, og de tilhørende antagelser er afledt af antagelserne, der anvendes i sammenligningen med DaraBorDex/PomBorDex. Medicinrådet har anmodet om en mere dybdegående beskrivelse af sammenligningen med CarDex. Virksomheden har imidlertid valgt kun delvist at imødekomme denne anmodning. Medicinrådet har derfor svært ved at vurdere robusthed af analysen for CarDex, men inkluderer sammenligningen med CarDex i vurderingsgrundlaget for at belyse effekten for patienter i 3. linje, hvor CarDex er en relevant komparator i dansk klinisk praksis.

I begge sammenligninger anvendes data for helbredsrelateret livskvalitet fra CARTITUDE-4, hvor det antages, at patienternes helbredsrelaterede livskvalitet er uafhængig af behandlingsarm, se afsnit 3.3.



For begge sammenligninger præsenterer Medicinrådet to scenarier ud fra en vurdering af, at der er flere klinisk plausible fremskrivninger af cilta-cels effekt på PFS og OS, som beskrevet i afsnit 2.3.2 og afsnit 2.3.2. Usikkerheden vedrørende fremskrivning af effekten af cilta-cel medfører, at Medicinrådet ikke kan vurdere, om det ene scenarie i højere grad vil repræsentere forventet dansk klinisk praksis end det andet, og derfor indgår de to scenarier i beslutningsgrundlaget på lige fod.

3.1 Analyseperspektiv

Analysen er udarbejdet med et begrænset samfundsperspektiv, hvor effekten (QALY) og omkostningerne diskonteres med 3,5 % pr. år. I modellen anvendes en livslang tidshorisont på 40 år, da patienterne i gennemsnit er 57,5 år, når de indtræder i modellen.

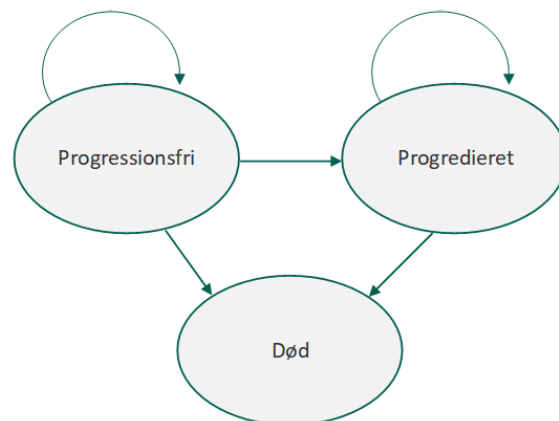
Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende analyseperspektiv.

3.2 Model

Ansøger har indsendt en *partitioned survival-model* med tre helbredstilstande til at afspejle sygdomsforløbet for kohorten. De tre helbredsstadier er: progressionsfri (PF), progredieret sygdom (PD) og død, se Figur 25.

Modellens cykluslængde er 30 dage, og ansøger anvender halvcyklus korrektion (*half-cycle correction*).



Figur 25. Illustration af modelstrukturen

Alle patienter starter i sygdomsstadiet progressionsfri, hvor patienterne modtager behandling med cilta-cel, DaraBorDex/PomBorDex eller CarDex. Patienternes bevægelse gennem modellen bestemmes ud fra ekstrapolerede forløbsdata. Patienternes tid i stadiet progressionsfri defineres ud fra ekstrapoleret PFS-data fra CARTITUDE-4 og CANDOR (afsnit 2.3.2). Fra det progressionsfri stadie kan patienten bevæge sig videre til stadiet progredieret eller død. Den samlede tid, patienterne befinder sig i det progredierede stadie, estimeres ud fra forskellen mellem PFS- og OS-data fra



CARTITUDE-4 og CANDOR, som estimerer den andel af patienter, der hverken er progressionsfri eller døde. Fra det progredierede stadie kan patienterne udelukkende bevæge sig til det absorberende stadie død. Andelen af patienter i stadiet død estimeres ud fra ekstrapoleret OS-data fra CARTITUDE-4 og CANDOR (afsnit 2.3.2).

Cilta-cel er en engangsbehandling. Ansøger antager, at behandling med DaraBorDex/PomBorDex og CarDex fortsættes indtil progression. Ansøger tager ikke højde for patienter, der stopper på behandling inden progression f.eks. grundet uacceptabel toksicitet.

Tabel 20 viser de estimerede gennemsnitlige behandlingsvarigheder samt gennemsnitlig tid til progression og død, som benyttes i ansøgers analyse.

Tabel 20. Modelleret gennemsnitlig behandlingsvarighed samt tid i helbredsstadierne PF (progressionsfri) og PD (progredieret) samt samlet levetid i ansøgers analyse, ikke-diskonterede tal

Behandling	Behandlingsvarighed	PF	PD	Levetid
Sammenligning med DaraBorDex/PomBorDex				
Cilta-cel	N/A*	10,2 år	5,3 år	15,5 år
DaraBorDex/PomBorDex	2,4 år	2,4 år	5,6 år	7,9 år
Sammenligning med CarDex				
Cilta-cel	N/A*	10,2 år	5,3 år	15,5 år
CarDex	1,7 år	1,7 år	3,0 år	4,6 år

*Cilta-cel er en engangsbehandling

Medicinrådets vurdering af model

Samlet set vurderer Medicinrådet, at ansøgers modelstruktur er behæftet med nogen usikkerhed idet der er tale om en simplificeret tilgang til modellering af sygdommen efter progression på den behandlingslinje, som interventionen omhandler. Indenfor knoglemarvskræft er der en række effektive behandlingsmuligheder efter 2L og 3L og effekten af disse kan påvirke overlevelsen og livskvaliteten i forskellig grad, hvilket simplificeres med et samlet PD-stadie, der skal dække over et samlet efterfølgende sygdomsforløb, hvor patienterne kan oplevere stabil sygdom og flere progressionsfrie perioder. Usikkerheden kan dog ikke belyses i modellen.

I Medicinrådets scenarier anvendes ansøgers antagelse om, at behandlingsvarigheden for DaraBorDex/PomBorDex og CarDex er lig tiden til progression. Dette vurderes klinisk plausibelt, da de fleste patienter, som stopper med behandling, vil progredierte kort tid efter behandlingsophør og opstarte efterfølgende behandling. Selvom behandlingsophør grundet uønskede hændelser var 21 % for PC i CARTITUDE-4, overlapper Kaplan-Meier kurverne for behandlingsvarighed med PFS (se Bilag 8.5), hvorfor det ikke har betydning for analysens resultat.



Tabel 21 viser de estimerede gennemsnitlige behandlingsvarigheder samt gennemsnitlig tid til progression og død, som benyttes i Medicinrådets scenarier.

Tabel 21. Modelleret gennemsnitlig behandlingsvarighed samt tid i helbredsstadierne PF (progressionsfri) og PD (progredieret) samt samlet levetid, ikke-diskonterede tal

Behandling	Behandlingsvarighed	PF	PD	Levetid
Sammenligning med DaraBorDex/PomBorDex				
Cilta-cel (scenarie 1)	N/A*	10,2 år	5,3 år	15,5 år
Cilta-cel (scenarie 2)	N/A*	6,7 år	6,2 år	12,8 år
DaraBorDex/PomBorDex	2,4 år	2,4 år	5,6 år	7,9 år
Sammenligning med CarDex				
Cilta-cel (scenarie 1)	N/A*	10,2 år	5,3 år	15,5 år
Cilta-cel (scenarie 2)	N/A*	6,7 år	6,2 år	12,8 år
CarDex	2,0 år	2,0 år	4,6 år	6,6 år

*Cilta-cel er en engangsbehandling

3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

I CARTITUDE-4-studiet blev EQ-5D-5L indsamlet ved hver behandlingscyklus frem til progression eller uacceptabel toksicitet. Der var 191 patienter i cilta-cel-armen og 182 i PC-armen med mindst én måling, ud af en samlet ITT-population på 419. Antallet af besvarelser faldt over tid, men besvarelsesandelen var sammenlignelig mellem de to behandlingsarme frem til det sidste målepunkt, hvor PC-armen havde en højere besvarelsesandel. Der var i alt 8.049 observationer af nytteværdier, heraf 7.531 observationer før progression for 373 personer og 518 observationer efter progression for 150 personer.

Andelen af besvarelser blandt patienter under risiko for død i cilta-cel og PC-armen i studiet kan ses i hhv. Tabel og Tabel 38 i Bilag 8.5. Ansøger har ikke imputeret manglende målinger og har ikke fremlagt oplysninger om karakteristika for de patienter, der frafaldt. Ansøger antager, at disse patienter har samme karakteristika som dem, der har fuldført målingerne.

Til at estimere patienternes helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL), anvender ansøger stadiespecifikke nytteværdier for henholdsvis progressionsfri sygdom og progredieret sygdom på baggrund af CARTITUDE-4. Estimerne er baseret på data fra baseline til cyklus 30, da datagrundlaget herefter er begrænset.



Nytteværdierne i de to helbredsstadier blev estimeret ved hjælp af *mixed model for repeated measures* (MMRM), som tager højde for, at hver patient kan have flere målinger over tid. Estimerne er tillige unbiased, hvis manglende observationer er missing at random.

I det progressionsfrie stadie blev der udført separate MMRM-analyser for hver behandlingscyklus. Kun data fra patienter, der stadig var progressionsfri ved det pågældende tidspunkt, blev inkluderet. Den sidste måling i hver analyse blev anvendt som estimat for nytteværdien i den pågældende cyklus.

I det progredierede stadie blev der anvendt én samlet MMRM-analyse til at estimere den gennemsnitlige nytteværdi. Alle besvarelser efter progression blev inkluderet for at give ét samlet billede af patienternes helbredsrelaterede livskvalitet i det progredierede stadie.

Ansøger har aldersjusteret nytteværdierne i overensstemmelse med Medicinrådets retningslinjer. De estimerede gennemsnitlige nytteværdier for helbredsstadierne er præsenteret i Tabel 22.

Tabel 22. Nyteværdier for helbredsstadierne i modellen

	Nygeværdi [95 % CI]	Antal observationer	Instrument	Reference
Progressionsfri	0,858 [0,845-0,865]	7.531	EQ-5D-5L, danske præferencevægte	CARTITUDE-4
Progredieret	0,795 [0,764-0,827]	518		

Ansøger har inkluderet ændringer i patientens HRQoL i forbindelse med uønskede hændelser af grad 3-4 for at reflektere den midlertidige ændring i livskvalitet, som patienten oplever i forbindelse med bivirkninger på behandlingerne. Ansøger har valgt at basere ændringer i patienternes HRQoL på litteraturdata målt med forskellige instrumenter. Varigheden af bivirkningernes påvirkning på patienternes helbredsrelaterede livskvalitet er baseret på data fra CARTITUDE-4 for alle bivirkninger, undtagen for hjertebivirkninger og infusionsrelaterede reaktioner, hvor data fra CARTITUDE-1 [2] blev anvendt, da disse oplysninger ikke var tilgængelige i CARTITUDE-4. Fald i nytteværdi kan ses i Tabel 23.

Tabel 23. Ansøgers estimer for fald i nytteværdi ved uønskede hændelser, som er inkluderet i ansøgers analyse

	Fald i nytteværdi	Varighed [dage]	Reference
CRS, grad 3+	-0,86	5	Antaget lig med nytteværdien for helbredsstadiet PF
Febril neutropeni	-0,39	7	Launois 1996 [9]
Anæmi	-0,31	17	Brown 2013 [10]



	Fald i nytteværdi	Varighed [dage]	Reference
Trombocytopeni	-0,31	51	Brown 2013 [10]
Nedre luftvejsinfektion	-0,19	19	Cykert 1999 [11]
Luftvejsinfektion	-0,19	9	Cykert 1999 [11]
Neutropeni	-0,15	46	Brown 2013 [10]
Akut nyresvigt	-0,10	3	Sullivan 2011 [12]
Hyperglykæmi	-0,07	21	Smith-Palmer 2016 [13]
Leukopeni	-0,07	37	Antaget lig med neuropati
Lymfopeni	-0,07	65	Antaget lig med neuropati
CRS, grad 1-2	-0,05	4	Howell 2022 [14]
Neurotoksicitet, grad 1-2	0,00	132	Antaget at være del af CRS grad 1-2
Neurotoksicitet, grad 3+	0,00	16	Antaget at være del af CRS grad 3
Infusionsrelateret reaktion	0,00	4	Antagelse
Hypogammaglobulinæmi	0,00	136	Antagelse

Medicinerådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Medicinerådet 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).

Medicinerådet vurderer dog, at patienter i aktiv 2.-3. linjebehandling, ikke er mere fysisk påvirket af deres sygdom end øvrige patienter. Derfor synes det plausibelt, at nytteværdien ligger højt. Medicinerådet finder det dog metodisk problematisk, at samme måling af EQ-5D-5L indgår i flere modeller, da dette kan føre til overrepræsentation af enkelte observationer og dermed potentielt skævvride estimerne. Når en måling anvendes gentagne gange i forskellige modelcyklusser, øges risikoen for at undervurdere usikkerheden og overvurdere præcisionen af de estimerede nytteværdier. Medicinerådet varierer nytteværdien i det progressionsfrie stadie med +/- 5 % for at undersøge betydningen på analysens resultat.



Ved sygdomsprogression kan patienterne opleve en forværring i symptomer, hvilket typisk medfører et fald i livskvaliteten. Da livskvaliteten for progredierede patienter er målt kort tid efter progression og baseret på få observationer, er estimatet for nytteværdien i dette stadie forbundet med betydelig usikkerhed. Dette har indflydelse på analysens resultater, da varigheden i det progredierede stadie varierer mellem cilta-cel og komparatorerne. Medicinrådet varierer derfor nytteværdien i det progredierede stadie med +/- 5 % for at undersøge betydningen på analysens resultat.

Medicinrådet vurderer derudover, at der er risiko for dobbelttælling i fald af nytte i forbindelse med uønskede hændelser, da der flere af de uønskede hændelser, som oftest forekommer samtidig. Medicinrådet bemærker desuden, at der er usikkerhed forbundet med estimeringen af fald i nytte relateret til uønskede hændelser, da estimerne udelukkende er baseret på antagelser eller ekstern litteratur. Dette kan udfordre overførbareheden til den pågældende patientpopulation i denne vurdering. Medicinrådet anvender dog ansøger antagelser, da dette vurderes at have minimal betydning for analysens resultat.

3.4 Omkostninger

Da behandling med cilta-cel er en del af et behandlingsforløb, vil patienterne modtage forskellige indledende undersøgelser og/eller behandlinger forudgående infusion med cilta-cel. Et behandlingsforløb med cilta-cel uddybes i afsnit 3.4.2.

3.4.1 Lægemiddelomkostninger

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

Ansøger har anvendt doser for cilta-cel og DaraBorDex/PomBorDex som beskrevet i hhv. afsnit 2.2.2 og 2.2.3.

Doser anvendt i ansøgers sundhedsøkonomiske analyse er baseret på dosering i CARTITUDE-4-studiet og fremgår af Tabel 24. For at estimere de gennemsnitlige lægemiddelomkostninger benytter ansøger et vægtet gennemsnit af det forventede antal pakninger, der kræves for at opnå de relevante doser, samt fordelingen af patienter på de forskellige doseringsniveauer. Patientfordelingen estimeres ud fra data om vægt og kropsoverfladeareal (BSA) fra CARTITUDE-4-studiet, under antagelse af at patienternes dosisbestemmende karakteristika følger en normalfordeling. I CARTITUDE-4-studiet var den gennemsnitlige vægt 77,5 kg (SD: 17,0 kg) og gennemsnitlig BSA 1,90 m² (SD: 0,24 m²).

Cilta-cel doseres ligeledes efter vægt, men da pakningsstørrelsen indeholder maksimaldosis, er det ikke relevant at anvende en vægtfordeling i beregningen. Eventuel overskydende mængde vil i praksis udgøre spild, da produktet ikke kan deles mellem patienter, og dette spild er medregnet.



Ansøger antager, at hætteglas ikke kan deles mellem patienter, og at der derfor vil forekomme lægemiddelspild. Lægemiddelforbruget er ikke estimeret på baggrund af den relative dosisintensitet (RDI) fra studiet, men derimod udregnet på baggrund af hvor stor en andel af de planlagte doseringer, som faktisk blev administreret i CARTITUDE-4-studiet. RDI'en angivet i Tabel 24 angiver dermed summen af faktiske doser divideret med summen af planlagte doser og inkluderer dermed glemte doseringer eller pausering.

Begge behandlingsarme i CARTITUDE-4 modtog udover den aktive behandling også behandling med immunglobulin samt profylaktisk antiviral, antibakteriel og antifungal behandling, hvilket ligeledes er inkluderet i analysen. Forbruget af immunglobuliner stammer fra CARTITUDE-1, hvor ca. 43 % af patienterne i cilta-cel-armen modtog 1 g profylaktisk immunglobulin dagligt i en varighed på ca. 16,9 dage.

Tabel 24. Ansøgers antagelser om dosering anvendt i ansøgers analyse

Lægemiddel	Dosis	Frekvens	RDI	Reference, RDI
Cilta-cel	3,2 x 10 ⁶ - 1 x 10 ⁸ CAR-positive levende T-celler	Engangsbehandling	94 %	CARTITUDE-4
DaraBorDex	Administreres i en 21-dages cyklus			
Daratumumab	1.800 mg	Administreres én gang ugentligt i de første 9 uger, derefter hver 3. uge i 15 uger, og herefter én gang hver 4. uge.	90 %	
Bortezomib	1,3 mg/m ²	Administreres dagligt på dag 1, 4, 8 og 11 i 8 cyklusser.	77 %	
Dexametason	20 mg	Administreres på samme dage som bortezomib og dagen efter, dvs. på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12 i 8 cyklusser.	100 %	
PomBorDex	Administreres i en 21-dages cyklus			
Pomalidomid	4 mg	Administreres én gang dagligt på dag 1 til 14, efterfulgt af en uges pause.	88 %	
Bortezomib	1,3 mg/m ²	Administreres dagligt på dag 1, 4, 8 og 11 i cyklus 1-8, og derefter	77 %	



Lægemiddel	Dosis	Frekvens	RDI	Reference, RDI
		på dag 1 og 8 i de efterfølgende cyklusser.		
Dexametason	20 mg	Administreres på samme dage som bortezomib og dagen efter, dvs. på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12 i cyklus 1-8, og derefter på dag 1, 2, 8 og 9 i de følgende cyklusser.	100 %	
CarDex	Administreres i en 28-dages cyklus			
Carfilzomib	Initial dosis: 20 mg/m ² på dag 1 og 2 i cyklus 1. 56 mg/m ² fra dag 8 i cyklus 1.	Administreres på dag 1, 2, 8, 9, 15 og 16 i en 28-dages cyklus.	77 %	
Dexametason	20 mg	Administreres på samme dage som carfilzomib, dvs. på dag 1, 2, 8, 9, 15 og 16 i en 28-dages cyklus.	100 %	

Medicinerådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinerådet anvender ansøgers antagelser vedr. beregning af lægemiddelomkostningerne.

Medicinerådet bemærker at ansøger i beregning af lægemiddelomkostninger ikke tager højde for om patienterne blev dosisjusteret undervejs i studiet. Dette kan have betydning for de beregnede omkostninger ved lægemidler med flere pakningsstørrelser såsom pomalidomid og carfilzomib, da den faktiske dosis kan afvige fra den planlagte.

I CARTITUDE-4 har hhv. ca. 30 %, 40 % og 30 % fået 1, 2 eller 3 tidligere linjer. For en tilsvarende population i dansk klinisk praksis vurderer Medicinerådet at fordelingen mellem DaraBorDex, PomBorDex og CarDex ville være ca. 33 % til hver behandling for patientgruppen. Medicinerådet udarbejder en følsomhedsanalyse for sammenligning med DaraBorDex og PomBorDex, hvor fordelingen mellem DaraBorDex og PomBorDex ændres til 50 %/50 %. Dette vil kun påvirke omkostningerne, da effekten forsat vil være modelleret baseret på PC-armen i CARTITUDE-4.



I de nyeste studieprotokoller fx CARTITUDE-5 anbefales profylaktisk immunglobulin behandling ved IgG < 400 mg/dL, og dette anses som en mulig fremtidig praksis. Medicinrådet estimerer på baggrund af nuværende erfaring, at næsten alle patienter ender med at få hyppogammaglobulinæmi og at varigheden af immunglobulinsubstitution er 1-2 år. Medicinrådet tilføjer derfor en følsomhedsanalyse, hvor alle patienter, der modtager cilta-cel behandles med 1½ års immunglobulinsubstitution i en dosis af 20 g per måned.

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

3.4.2 Administrationsomkostninger

Behandlingsforløb med cilta-cel

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

Aferese

Aferese indebærer høstning af specifikke celler fra blodet for at kunne programmere egne celler. Ansøger har inkluderet omkostninger til aferese for de patienter, der skal behandles med cilta-cel. Ansøger antager, at aferese foregår i ambulatoriet og estimere en enhedsomkostning på 25.006 DKK (DRG 2025: 16MP05, Aferese).

I CARTITUDE-4 gennemgik 193 patienter (92,8 %) en enkelt aferese, mens 15 patienter (7,2 %) gennemgik to afereser. Ansøger antager, at dette også kan være tilfældet i dansk klinisk praksis, og modellen antager derfor 1,07 afereser pr. patient.

Bridging-terapi

For at stabilisere sygdommen forinden behandling med lymfodepleterende kemoterapi, kan patienter modtage konditionerende kemoterapi bestående af forskellige regimer. I CARTITUDE-4 studiet modtog 100 % af patienterne bridging-terapi med en gennemsnitlig varighed på 7,75 uger, svarende til 2 serier. I CARTITUDE-4 blev bridging-terapi givet med enten DaraPomDex til 182 patienter (87,5 %) eller PomBorDex til 26 patienter (12,5 %). På baggrund af dansk klinisk praksis antages det i modellen, at 87,5 % modtager DaraBorDex og 12,5 % modtager PomBorDex som bridging-behandling.

Konditioneringsterapi

5-7 dage inden administration af cilta-cel modtager patienten lymfodepleterende kemoterapi for at forberede kroppen til infusion med cilta-cel. I CARTITUDE-4 modtog 94,2 % af patienterne konditioneringsterapi bestående af cyclophosphamid IV (300 mg/m²) og fludarabin IV (30 mg/m²) dagligt. Omkostningerne til konditioneringsterapi inkluderede tre dages behandling med cyclophosphamid og fludarabin.

Cilta-cel infusion

I CARTITUDE-4 modtog 94,2 % af patienterne infusion af cilta-cel. Patienten indlægges ved infusion af cilta-cel, da patienten skal monitoreres dagligt de første ca. 16 dage ifm. risiko for udvikling af alvorlige bivirkninger efter infusion af cilta-cel, der inkluderer ansøger omkostninger hertil. Til at estimere enhedsomkostningen forbundet med indlæggelsen anvender ansøger en DRG-takst på 69.813 DKK (DRG 2025: 16MA11, Observation for sygdom i blod og bloddannende organer).



Behandlingsforløb med DaraBorDex/PomBorDex

For DaraBorDex/PomBorDex inkluderer ansøger omkostninger til administration for de behandlinger, der administreres ved infusion (se Tabel 24), mens lægemidler, der administreres oralt, ikke genererer omkostninger i modellen. Til at estimere enhedsomkostningen forbundet med administration anvender ansøger en DRG-takst på 2.136 DKK (DRG 2025: 17MA98, MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år.).

Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinrådet vurderer, at alle patienter i dansk klinisk praksis vil modtage bridging-terapi, hvor behandlingerne, der vil blive givet i forbindelse med bridging i dansk klinisk praksis, vil være DaraBorDex, CarDex og PomBorDex med en fordeling på 33 % hver.

Medicinrådet anvender ansøgers øvrige antagelser vedr. omkostninger forbundet med administration.

Lægemiddelpriserne anvendt for lægemidler, der indgår i bridging og lymfodepleterende kemoterapi kan ses i Tabel 39.

3.4.3 Monitoreringsomkostninger

Ansøger antager, at patienterne går til opfølgende kontrol efter infusion med cilta-cel samt rutinemæssig monitorering for både cilta-cel og DaraBorDex/PomBorDex i både det progressionsfrie og progredierede stadie.

Omkostninger til opfølgende kontrol efter infusion med cilta-cel blev anvendt for alle patienter, der modtog infusion, og dækker perioden fra udskrivning på dag 17 til dag 112 efter administration. Ressourceforbrugets frekvens er baseret på CARTITUDE-4 og omfattede et hæmatologibesøg og laboratorietest med en gennemsnitlig frekvens på 0,29 gange pr. uge. Til at estimere enhedsomkostningen forbundet med opfølgende kontrol anvender ansøger en DRG-takst på 2.136 DKK (DRG 2025: 17MA98, MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år.).

Rutinemæssig monitorering i PF- og PD-stadiet for både cilta-cel og DaraBorDex/PomBorDex omfattede ét hæmatologibesøg pr. måned, baseret på samme antagelse som i Medicinrådets vurdering af teclistamab til behandling af patienter med knoglemarvskræft, som har fået mindst tre tidligere behandlingslinjer [15]. Til at estimere enhedsomkostningen forbundet med rutinemæssig monitorering anvender ansøger en DRG-takst på 2.136 DKK (DRG 2025: 17MA98, MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år.).

Medicinrådets vurdering af monitoreringsomkostninger

I dansk klinisk praksis vil patienterne efter infusion med cilta-cel tilses rutemæssigt til en række tests, en blodprøve og en samtale med en hæmatolog én gang om måneden de første 3 måneder, hvorefter patienterne monitoreres hver 3. måned. Medicinrådet ændrer derfor opfølgning og monitorering for patienter, der modtager cilta-cel, i Medicinrådets analyse, så det stemmer overens med dansk klinisk praksis.

Medicinrådet anvender ansøgers øvrige antagelser vedr. omkostninger forbundet med monitorering.



3.4.4 Bivirkningsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med uønskede hændelser ved behandling med cilta-cel, DaraBorDex/PomBorDex og CarDex. Ansøger anvender de rapporterede frekvenser for uønskede hændelser af grad 3-4 for cilta-cel og PC fra CARTITUDE-4 og CarDex fra CONDOR med incidens på 5 %. Data fra PC-armen anvendes til at estimere andelen af uønskede hændelser for DaraBorDex/PomBorDex. CRS og neurotoksicitet blev også medtaget i analysen uanset gradering, da disse bivirkninger er almindeligt forbundet med CAR-T-behandling. Omkostninger til bivirkninger tillægges kun i cyklus 1.

Frekvenserne af de inkluderede uønskede hændelser og DRG-takster er præsenteret i Tabel 25.

Ansøger estimerer bivirkningsomkostninger på baggrund af DRG-takster.

Tabel 25. Omkostninger til uønskede hændelser anvendt i ansøgers analyse

	Cilta-cel	DaraBorDex/ PomBorDex (PC)	CarDex	Enhedsomkost ning [DKK]	Reference
CRS, grad 1-2	64 %	1 %	0 %	3.850	DRG 2025: 18MA04
CRS, grad 3+	1 %	0 %	0 %	23.097	DRG 2025: 18MA04
Neurotoksicitet, grad 1-2	15 %	0 %	0 %	13.784	DRG 2025: 21MA05
Neurotoksicitet, grad 3+	2 %	0 %	0 %	19.963	DRG 2025: 21MA07
Akut nyresvigt	1 %	0 %	7 %	51.134	DRG 2025: 11MA01
Anæmi	36 %	15 %	15 %	43.485	DRG 2025: 16MA05
Hjertesvigt	1 %	0 %	9 %	Ikke inkluderet	Ikke inkluderet
Febril neutropeni	5 %	4 %	0 %	20.988	DRG 2025: 49PR07
Hyperglykæmi	0 %	0 %	15 %	31.177	DRG 2025: 10MA06
Infusionsrelateret reaktion	0 %	0 %	5 %	2.441	DRG 2025: 09MA09



	Cilta-cel	DaraBorDex/ PomBorDex (PC)	CarDex	Enhedsomkost ning [DKK]	Reference
Leukopeni	12 %	5 %	0 %	49.350	DRG 2025: 17MA05
Nedre luftvejsinfektion	1 %	12 %	0 %	4.077	DRG 2025: 04SP01
Lymfopeni	21 %	12 %	0 %	49.350	DRG 2025: 17MA05
Neutropeni	90 %	82 %	7 %	20.988	DRG 2025: 49PR07
Pneumoni	4 %	6 %	9 %	4.077	DRG 2025: 04SP01
Luftvejsinfektion	1 %	1 %	16 %	4.077	DRG 2025: 04SP01
Trombocytopeni	42 %	20 %	16 %	37.482	DRG 2025: 16MA03
Hypogammaglobulin æmi	8 %	1 %	0 %	35.286	DRG 2025: 16MP02

Medicinerådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Medicinerådet vurderer derudover, at flere af de uønskede hændelser håndteres ved et ambulant besøg. Medicinerådet ændrer derfor enhedsomkostningen til at dække over et ambulant besøg for alle de uønskede hændelser på nær luftvejsinfektioner, neutropeni, pneumoni, akut nyresvigt, hjertesvigt, CRS (grad 3+) og neurotoksicitet (grad 3+). De uønskede hændelser, der kræver ambulant behandling og som ikke er tildelt et ambulant besøg, tilskrives DRG-taksten 17MA98: MDC17 1-dagsgruppe, patienter mindst 7 år. De uønskede hændelser, der kræver indlæggelse og som ikke er tildelt en indlæggelsestakst, tilskrives DRG-taksten 17MA01: Malign hæmatologisk sygdom uden specifik behandling.

Medicinerådet vurderer, at der er risiko for dobbelttælling, da der flere af de uønskede hændelser, som oftest forekommer samtidig og derfor håndteres samlet. Dette er fx leukopeni, neutropeni og lymfopeni samt CRS og neurotoksicitet.

Den måde, som omkostninger til uønskede hændelser er modelleret på i modellen, tager ikke højde for gentagne uønskede hændelser. Dette har betydning i denne sag, hvor komparator er en vedvarende behandling og der forventes bivirkninger over en længere periode, hvorimod patienterne, der modtager cilta-cel, forventes at opleve bivirkningerne primært i opstartsperioden og i forbindelse med infusion.

I CARTITUDE-4 fik de fleste patienter ikke et bortezomib-holdigt regime. Dette forventes at underestimere bivirkningen neuropati, som er en velkendt bivirkning til bortezomib.



Medicinrådet anvender ansøgers antagelser ved frekvenser, da det samlet set forventes at udgør en mindre del af de samlede omkostninger med den måde bivirkninger er modelleret på.

3.4.5 Efterfølgende behandlinger

Efter sygdomsprogression tilbydes patienterne efterfølgende behandling. I analysen inkluderer ansøger én efterfølgende behandlingslinje og antager, at 88 % af patienterne modtager efterfølgende behandling. Denne vurdering bygger på data fra CARTITUDE-4-studiet, hvor 52 ud af 68 patienter i cilta-cel-armen og 138 ud af 147 i PC-armen modtog efterfølgende behandling.

For at estimere sammensætningen af efterfølgende behandling tager ansøgeren udgangspunkt i CARTITUDE-4, men justerer fordelingen, så den afspejler dansk klinisk praksis, se Tabel 26.

Ansøger estimerer den gennemsnitlige varighed af efterfølgende behandling ud fra data fra CARTITUDE-4. I CARTITUDE-4 estimeres de behandlingsfrie intervaller, som den tid efter progression på cilta-cel eller PC, hvor patienten ikke var i aktiv efterfølgende behandling. Dette var ca. 54 % af tiden for cilta-cel og ca. 55 % af tiden for PC.

Tabel 26. Efterfølgende behandling anvendt i ansøgers analyse

	Cilta-cel	DaraBorDex/ PomBorDex	Dosis	Frekvens	RDI
Cilta-cel	1,9 %	22,0 %	3,2 x 10 ⁶ - 1 x 10 ⁸ CAR-positive levende T-celler	Engangs-behandling	94 %
Teclistamab	20,9 %	32,8 %	0,06/0,3/1,5 mg/kg	0,06 mg/kg og 0,3 mg/kg i uge 1 efterfulgt af 1,5 mg/kg én gang ugentligt.	93 %
CarDex	38,6 %	22,6 %			
Carfilzomib			20/56 mg/m ²	To gange ugentligt i 3 uger efterfulgt af 1 uges pause	77 %
Dexamethason			20 mg	Ugentligt	100 %
PomDex	38,6 %	22,6 %			



	Cilta-cel	DaraBorDex/ PomBorDex	Dosis	Frekvens	RDI
	Pomalidomid		4 mg	Dagligt i 3 uger efterfulgt af 1 uges pause	86 %
	Dexamethason		40 mg	Ugentligt	100 %

Medicinerådets vurdering af efterfølgende behandlinger

Alle patienter, der er i stand til at modtage behandling, får en efterfølgende behandling i dansk klinisk praksis. Det anerkendes, at der kan være enkelte patienter, som ikke kan fortsætte, men Medicinerådet vurderer, at estimatet på 88 % fra CARTITUDE-4 kan anvendes i Medicinerådets analyse.

Fordelingen af efterfølgende behandling i cilta-cel-armen vil formentlig afhænge af, hvilken behandling patienten har haft god effekt af under bridging-terapien. Det forventes derfor, at patienterne i vid udstrækning genoptager den behandling, de tidligere har responderet på. Medicinerådet ændrer fordelingen for cilta-cel til 0 %, mens teclistamab, DaraBorDex, PomBorDex og CarDex sættes til 25 % hver.

Fordelingen af efterfølgende behandling i DaraBorDex/PomBorDex-armen afhænger af patientens tidligere behandlingslinjer samt graden af refraktaritet. Det er der derfor svært at estimere en fordeling af efterfølgende behandling, da vurderingen dækker over flere behandlingslinjer, hvor tidligere behandling ikke kendes. Teclistamab foretrækkes til patienter, der oplever hurtigt relaps og er i PS 0-1, hvorimod en stor andel af patienterne, der ikke oplever hurtigt relaps, forventes at være kandidater til cilta-cel. Derfor vurderer Medicinerådet også at fordelingen til CarDex og PomDex formentlig er lavere end ansøger antager. Medicinerådet ændrer fordelingen for cilta-cel, teclistamab, CarDex og PomDex til 25 % hver.

Fordelingen af efterfølgende behandling i CarDex-armen afhænger ligeledes af patientens tidligere behandlingslinjer samt graden af refraktaritet. Medicinerådet ændrer derfor fordelingen til teclistamab og cilta-cel til 25 % hver, mens andel i behandling med PomDex øges til 50 %.

Fordelingen og varigheden af efterfølgende behandlinger er usikkert, da patientpopulationen er heterogen, idet den dækker over flere behandlingslinjer med forskelligt respons på tidligere behandlinger. Varigheden af efterfølgende behandling fra CARTITUDE-4 er estimeret på baggrund af flere behandlingslinjer, mens den i modellen kun tillægges én behandlingslinje. Derudover er patienter, der modtog CAR-T som efterfølgende behandling, i estimeringen betragtet som værende behandlingsfrie, hvilket kan medføre en undervurdering af den samlede behandlingsvarighed. Dette gælder specielt for PC-armen, hvor ca. 20 % modtog en CAR-T i efterfølgende linje. Desuden estimeres de behandlingsfrie intervaller efter progression ved antagelser om skift mellem aktiv behandling og behandlingsfri perioder samt imputering ved manglende



data, hvilket bidrager til usikkerhed i estimerne. Klinisk erfaring indikerer, at der ikke forventes væsentlig forskel i varigheden af efterfølgende behandling efter progression uanset om patienterne har modtaget CAR-T eller komparatorbehandling. Dog vurderes det, at de behandlingsfrie perioder kan udgøre en mindre andel af den samlede tid end estimeret i CARTITUDE-4. Derfor udarbejder Medicinrådet en følsomhedsanalyse, hvor den behandlingsfrie periode for efterfølgende behandlinger på 54 % og 55 % for hhv. cilta-cel og PC nedjusteres med 20 %.

Lægemiddelpriserne anvendt for lægemidler, der indgår i efterfølgende behandling, kan ses i Tabel 39.

3.4.6 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer patientomkostninger relateret til administrations- og monitoreringsbesøg på hospitalet og inkluderer patientens effektive tid på hospitalet, ventetid og transporttid. Ansøger medregner 24 timer pr. indlæggelse som effektiv tid for patienter der er indlagt i forbindelse med observation efter infusion med cilta-cel.

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 188 DKK pr. time og transportomkostninger på 140 DKK pr. besøg, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger. Ansøgers antagelser vedr. patienternes tidsforbrug er præsenteret i Tabel 27.

Tabel 27. Patienters tidsforbrug anvendt i ansøgers analyse

	Tidsforbrug
Cilta-cel: Aferese	4 timer
Cilta-cel: Lymfodepleterende kemoterapi	4 timer
Cilta-cel: Infusion + indlæggelse	24 timer
Administration	4 timer
Monitorering	4 timer

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet vurderer, at patienters effektive tid på hospitalet bør afspejle det fulde antal vågne timer svarende til gennemsnitligt 16 timer pr. indlæggelsesdag, hvorfor dette tilpasses i Medicinrådets scenarier.

Medicinrådet anvender ansøgers øvrige antagelser til estimering af patientomkostninger.



3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets analyse

Der er flere klinisk plausible fremskrivninger af cilta-cels effekt på både PFS og OS, og Medicinrådets resultater præsenteres som to lige plausible scenarier for hver sammenligning:

- Scenarie 1: En log-normal fordeling anvendes til fremskrivning af PFS og OS for cilta-cel.
- Scenarie 2: En gamma fordelingen anvendes til fremskrivning af PFS og OS for cilta-cel

Derudover har Medicinrådet foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse, disse fremgår af Tabel 28.

Tabel 28. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyser

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Sammenligning med DaraBorDex/PomBorDex			
Fordeling af bridging-terapi	DaraBorDex: 87,5 % PomBorDex: 12,5 %	DaraBorDex: 33,3 % PomBorDex: 33,3 % CarDex: 33,3 %	Afsnit 3.4.3
Rutinemæssig monitorering for cilta-cel	1,25 gange pr. måned de første ca. 100 dage	1,0 gange om måneden de første 3 måneder	Afsnit 3.4.3
Behandling af uønskede hændelser	Medtager både ambulante besøg og indlæggelse	Medtager kun indlæggelse for luftvejsinfektioner, neutropeni, pneumoni, akut nyresvigt, CRS (grad 3+) og neurotoksicitet (grad 3+)	Afsnit 3.4.4
Efterfølgende behandling:			Afsnit 3.4.5
Cilta-cel	Teclistamab: 20,9 %	Teclistamab: 25 %	
	Cilta-cel: 1,9 %	DaraBorDex: 25 %	
	PomDex: 38,6 %	PomDex: 25 %	
	CarDex: 38,6 %	CarDex: 25 %	
DaraBorDex/PomBorDex	Teclistamab: 32,8 %	Teclistamab: 25 %	
	Cilta-cel: 22,0 %	Cilta-cel: 25 %	
	PomDex: 22,6 %	PomDex: 25 %	
	CarDex: 22,6 %	CarDex: 25 %	



Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Patienttid under indlæggelse	24 timer	16 timer	Afsnit 3.4.6
Sammenligning med CarDex			
Justering for CD38 vha. HR	Ja	Nej	Afsnit 2.3.2 og 2.3.4
Fordeling af bridging-terapi	DaraBorDex: 87,5 % PomBorDex: 12,5 %	DaraBorDex: 33,3 % PomBorDex: 33,3 % CarDex: 33,3 %	Afsnit 3.4.3
Rutinemæssig monitorering for cilta-cel	1,25 gange pr. måned de første ca. 100 dage	1,0 gange om måneden de første 3 måneder	Afsnit 3.4.3
Behandling af uønskede hændelser	Blanding af ambulant besøg og indlæggelse	Kun luftvejsinfektioner, neutropeni, pneumoni, akut nyresvigt, CRS (grad 3+) og neurotoksicitet (grad 3+) er indlæggelseskrævende.	Afsnit 3.4.4
Efterfølgende behandling:			Afsnit 3.4.5
Cilta-cel	Teclistamab: 20,9 % Cilta-cel: 1,9 % PomDex: 38,6 % CarDex: 38,6 %	Teclistamab: 25 % DaraBorDex: 25 % PomDex: 25 % CarDex: 25 %	
CarDex	Ikke beskrevet	Teclistamab: 25 % Cilta-cel: 25 % PomDex: 50 %	
Patienttid under indlæggelse	24 timer	16 timer	Afsnit 3.4.6

3.6 Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse

Tabel 29 opsummerer de væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse. Uddybende beskrivelser findes i de respektive afsnit angivet i tabellen, mens eventuelle følsomhedsanalyser fremgår af afsnit 4.7.



Tabel 29. Opsummering af de væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse

Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
Sammenligning med DaraBorDex/PomBorDex		
Strukturelt		
Effekt for cilta-cel: Langtidseffekt på både PFS og OS er usikker Afsnit 2.3.2 og 2.3.4	Data fra CARTITUDE-4 er baseret på få hændelser (PFS: 89 (42,8 %) og OS: 50 (24,0 %)) og kort opfølgningstid. Det er derfor meget usikkert, hvor længe patienterne behandlet med cilta-cel er progressionsfri og hvor høj en andel langtidsoverlever, der vil være.	Resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse præsenteres som to lige plausible scenarier. Scenarierne adskiller sig ved at der i det ene scenarie er længere tid til progression og flere langtidsoverlever end i det andet scenarie.
Relativ effekt: Relativ effekt kan være overestimeret grundet inklusion af 4L patienter Afsnit 2.3.3	Data fra CARTITUDE-4 viser at den relative effekt af cilta-cel kan være større i senere behandlingslinjer.	Relativ effekt kan være overestimeret grundet inklusion af 4L patienter som kan have større relativ gevinst, hvorved QALY-effekten potentielt er overestimeret, og ICERen underestimeret. Størrelsesordenen kan ikke kvantificeres.
Effekt for komparatorer: Effekt på OS forventes underestimeret Afsnit 2.3.4	Cilta-cel er godkendt og anbefalet til 4L i dansk klinisk praksis. Der er ikke givet cilta-cel i 4L i komparator-armene i studierne.	OS-effekt for komparator er potentielt underestimeret, hvorved QALY-effekten potentielt er overestimeret, og ICERen underestimeret. Størrelsesordenen kan ikke kvantificeres.
Omkostninger til efterfølgende behandling Afsnit 3.4.5	Det er usikkert, hvordan fordelingen og varigheden af efterfølgende behandling vil være i dansk klinisk praksis, idet patientgruppen er meget heterogen (flere forskellige behandlingslinjer)	Belyses ved at nedjustere den behandlingsfrie periode på efterfølgende behandling med 20 % i en deterministisk følsomhedsanalyse.
Parameter		
Effekt for cilta-cel: Langtidseffekt på både PFS og OS er usikker	Data fra CARTITUDE-4 er baseret på få hændelser (PFS: 89 (42,8 %) og OS: 50 (24,0 %)) og kort opfølgningstid.	Resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse præsenteres som to lige plausible scenarier.



Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
Afsnit 2.3.2 og 2.3.4	Det er derfor meget usikkert, hvor længe patienterne behandlet med cilta-cel er progressionsfri og hvor høj en andel langtidsoverlevende, der vil være.	Scenarierne adskiller sig ved at der i det ene scenarie er længere tid til progression og flere langtidsoverlevende end i det andet scenarie. Hvert scenarie er herudover behæftet med parameterusikkerhed.

Sammenligning med CarDex

Samme usikkerheder som ovenfor er gældende; herudover:

Strukturelt

Effekt: Indirekte analyse af studiedata, som har forskelligheder, der ikke kan justeres for	Populationer er ikke matchet på cytogenetisk risiko	Ukendt betydning. Kan ikke undersøges.
Afsnit 2.3.1		
Relevans af sammenligningen med CarDex		Det er svært ved at vurdere robusthed af analysen for CarDex. Ukendt betydning. Kan ikke undersøges.
Afsnit 3.		

3.7 Resultater

3.7.1 Resultat af Medicinrådets analyser

I sammenligningen overfor DaraBorDex/PomBorDex estimerer Medicinrådet, at de inkrementelle omkostninger er ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 2,6-3,8 QALY (3,2-4,6 leveår). Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY, se Tabel 30 og Tabel 31.

Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning ca. 1.120.000-1.390.000 DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 290.000-530.000 DKK i scenarieanalyser.



Tabel 30. Resultatet af Medicinrådets scenarie 1 mod DaraBorDex/PomBorDex, diskonterede tal

	Cilta-cel	DaraBorDex/PomBorDex	Forskel
Lægemiddelomkostninger	■	■	■
Administrationsomkostninger	65.785	117.011	-51.225
Monitoreringsomkostninger	120.689	169.746	-49.057
Bivirkningsomkostninger	57.204	47.934	9.270
Efterfølgende behandling	■	■	■
Patientomkostninger	192.889	139.202	53.687
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	10,7	6,1	4,6
Totale QALY	8,7	4,9	3,8

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår

Beregnet med AIP: 243.406

Beregnet med SAIP: ■

Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)

Beregnet med AIP: 290.825

Beregnet med SAIP: ■

Tabel 31. Resultatet af Medicinrådets scenarie 2 mod DaraBorDex/PomBorDex, diskonterede tal

	Cilta-cel	DaraBorDex/PomBorDex	Forskel
Lægemiddelomkostninger	■	■	■
Administrationsomkostninger	65.785	117.011	-51.225
Monitoreringsomkostninger	128.789	169.746	-40.958
Bivirkningsomkostninger	57.204	47.934	9.270
Efterfølgende behandling	■	■	■
Patientomkostninger	187.094	139.202	47.892
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	9,2	6,1	3,2



	Cilta-cel	DaraBorDex/PomBorDex	Forskel
Totale QALY	7,5	4,9	2,6
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 441.912 Beregnet med SAIP: [REDACTED]		
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 528.842 Beregnet med SAIP: [REDACTED]		

I sammenligningen overfor CarDex estimerer Medicinrådet, at de inkrementelle omkostninger er ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 3,3-4,5 QALY (4,0-5,4 leveår). Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY, se Tabel 32 og Tabel 33.

Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning ca. 970.000-1.240.000 DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 220.000-380.000 DKK i scenarieanalyser.

Tabel 32. Resultatet af Medicinrådets scenarie 1 mod CarDex, diskonterede tal

	Cilta-cel	CarDex	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Administrationsomkostninger	65.785	238.520	-172.735
Monitoreringsomkostninger	120.689	163.641	-42.951
Bivirkningsomkostninger	57.204	27.916	29.288
Efterfølgende behandling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Patientomkostninger	192.889	147.100	45.789
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	10,7	5,3	5,4
Totale QALY	8,7	4,3	4,5
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 179.323 Beregnet med SAIP: [REDACTED]		
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 216.922 Beregnet med SAIP: [REDACTED]		



Tabel 33. Resultatet af Medicinrådets scenarie 2 mod CarDex, diskonterede tal

	Cilta-cel	CarDex	Forskel
Lægemiddelomkostninger	■	■	■
Administrationsomkostninger	65.785	238.520	-172.735
Monitoreringsomkostninger	128.789	163.641	-34.852
Bivirkningsomkostninger	57.204	27.916	29.288
Efterfølgende behandling	■	■	■
Patientomkostninger	187.094	147.100	39.994
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	9,2	5,3	4,0
Totale QALY	7,5	4,3	3,3

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 313.564
	Beregnet med SAIP: ■
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 381.527
	Beregnet med SAIP: ■

3.7.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Medicinrådet præsenterer følsomhedsanalyser, som tager udgangspunkt i scenarieanalyserne, se Tabel 34.

Ændringer i nytteværdierne har begrænset betydning på analysens resultat, hvilket dels skyldes den begrænsede variation i nytteværdierne i følsomhedsanalysen. Derudover er tiden i PD nogenlunde ens mellem cilta-cel og DaraBorDex/PomBorDex, hvilket medfører, at ændringer i nytteværdien påvirker begge behandlingsarme i samme omfang. Variation i nytteværdien for PF har større indflydelse, da patienterne i cilta-cel-armen tilbringer længere tid i det progressionsfrie stadie, men den samlede effekt på analysens resultat er fortsat minimal.

Selvom der kun er små forskelle i tiden i PD mellem cilta-cel og DaraBorDex/PomBorDex, så giver cilta-cel en længere behandlingsfri periode inden progression for en stor andel af patienterne, hvilket betyder at omkostningerne til efterfølgende behandling forskydes længere ud i tid, hvor omkostningerne diskonteres hårdere end for komparator. Samtidig er tiden i PD mellem cilta-cel og komparator forskellig i de to scenarier, hvor



DaraBorDex/PomBorDex har længst tid i PD i scenarie 1, mens cilta-cel har længst tid i PD i scenarie 2. Dette betyder, at en nedjustering i den behandlingsfrie periode i efterfølgende behandling vil sænke de inkrementelle omkostninger og dermed øge ICERen i scenarie 1, hvor tiden i PD er længst for DaraBorDex/PomBorDex, mens de inkrementelle omkostninger øges og ICERen falder i scenarie 2, hvor tiden i PD er længst for DaraBorDex/PomBorDex.

I CARTITUDE-4 har hhv. ca. 30 %, 40 % og 30 % fået 1, 2 eller 3 tidligere linjer. For en tilsvarende population i dansk klinisk praksis vurderer Medicinrådet at fordelingen mellem DaraBorDex, PomBorDex og CarDex ville være ca. 33 % til hver behandling for patientgruppen. I sammenligning med DaraBorDex og PomBorDex anvendes dog en fordeling på 50 %/50 %. Denne antagelse har den største indvirkning på ICER-resultatet blandt de følsomhedsanalyser, som Medicinrådet har gennemført.

Tabel 34. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Sammenligning med DaraBorDex/PomBorDex				
Resultatet af hovedanalysen (scenarie 1)		3,8	■	■
Nytteværdi i det progressionsfrie stadie varierer med +/- 5 %	Afsnit 3.3	+ 5 %: 4,1 - 5 %: 3,6	+ 5 %: ■ - 5 %: ■	+ 5 %: ■ - 5 %: ■
Nytteværdi i det progredierede stadie varierer med +/- 5 %	Afsnit 3.3	+ 5 %: 3,8 - 5 %: 3,9	+ 5 %: ■ - 5 %: ■	+ 5 %: ■ - 5 %: ■
Fordeling af komparator (50 % DaraBorDex og 50 % PomBorDex)	Afsnit 3.4.1	3,8	■	■
Den behandlingsfrie periode på efterfølgende behandling nedjusteres med 20 %	Afsnit 3.4.5	3,8	■	■
Behandling med immunglobuliner øges til 1½ år	Afsnit 3.4.1	3,8	■	■
Resultatet af hovedanalysen (scenarie 2)		2,6	■	■



Parameter	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Nytteværdi i det progressionsfrie stadie varierer med +/- 5 %	Afsnit 3.3	+ 5 %: 2,8 - 5 %: 2,5	+ 5 %: [redacted] - 5 %: [redacted]	+ 5 %: [redacted] - 5 %: [redacted]
Nytteværdi i det progredierede stadie varierer med +/- 5 %	Afsnit 3.3	+ 5 %: 2,6 - 5 %:	+ 5 %: [redacted] - 5 %: [redacted]	+ 5 %: [redacted] - 5 %: [redacted]
Fordeling af komparator (50 % DaraBorDex og 50 % PomBorDex)	Afsnit 3.4.1	2,6	[redacted]	[redacted]
Den behandlingsfrie periode på efterfølgende behandling nedjusteres med 20 %	Afsnit 3.4.5	2,6	[redacted]	[redacted]
Behandling med immunglobuliner øges til 1½ år	Afsnit 3.4.1	2,6	[redacted]	[redacted]
Sammenligning med CarDex				
Resultatet af hovedanalysen (scenarie 1)		4,5	[redacted]	[redacted]
Nytteværdi i det progressionsfrie stadie varierer med +/- 5 %	Afsnit 3.3	+ 5 %: 4,7 - 5 %: 4,3	+ 5 %: [redacted] - 5 %: [redacted]	+ 5 %: [redacted] - 5 %: [redacted]
Nytteværdi i det progredierede stadie varierer med +/- 5 %	Afsnit 3.3	+ 5 %: 4,3 - 5 %: 4,5	+ 5 %: [redacted] - 5 %: [redacted]	+ 5 %: [redacted] - 5 %: [redacted]
Den behandlingsfrie periode på efterfølgende behandling nedjusteres med 20 %	Afsnit 3.4.5	4,5	[redacted]	[redacted]
Behandling med immunglobuliner øges til 1½ år	Afsnit 3.4.1	4,5	[redacted]	[redacted]



Parameter	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen (scenarie 2)		3,3	■	■
Nytteværdi i det progressionsfrie stadie varieres med +/- 5 %	Afsnit 3.3	+ 5 %: 3,4 - 5 %: 3,1	+ 5 %: ■ - 5 %: ■	+ 5 %: ■ - 5 %: ■
Nytteværdi i det progredierede stadie varieres med +/- 5 %	Afsnit 3.3	+ 5 %: 3,3 - 5 %: 3,2	+ 5 %: ■ - 5 %: ■	+ 5 %: ■ - 5 %: ■
Den behandlingsfrie periode på efterfølgende behandling nedjusteres med 20 %	Afsnit 3.4.5	3,3	■	■
Behandling med immunglobuliner øges til 1½ år	Afsnit 3.4.1	3,3	■	■



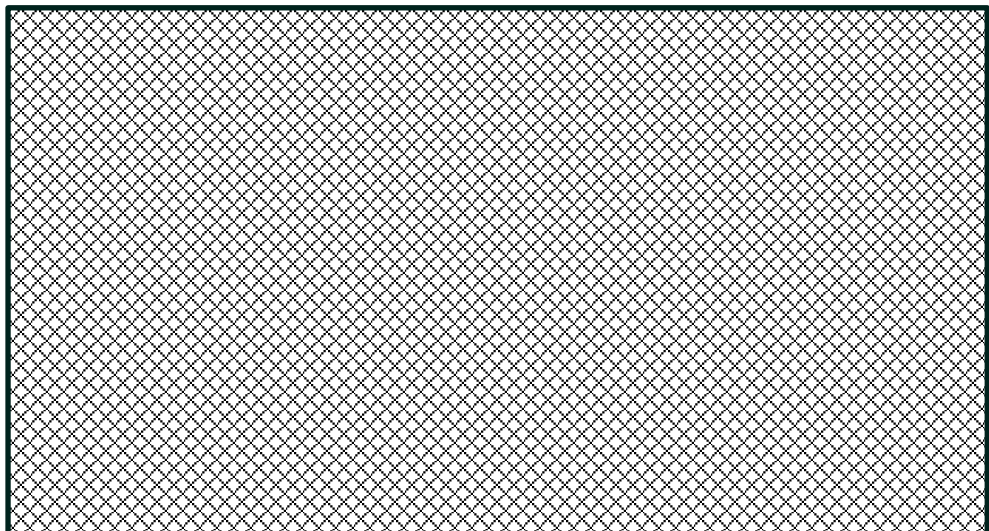
Probabilistisk følsomhedsanalyse

Sammenligningen med DaraBorDex/PomBorDex

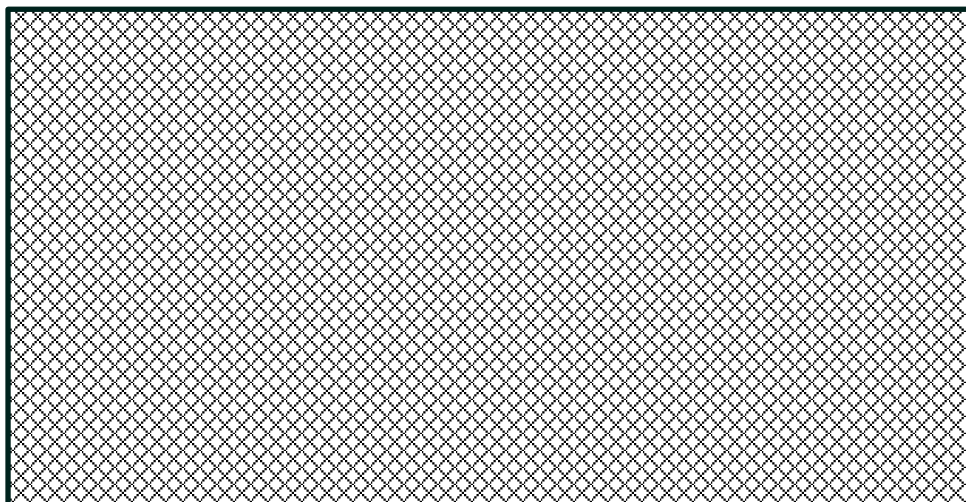
Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA). I en sådan følsomhedsanalyse benyttes sandsynlighedsfordelinger og specifikke plausible fordelinger for modellens enkelte input fremfor at benytte punktestimaterne. Modellens resultater simuleres et stort antal gange for at estimere den samlede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

I ansøgers PSA inkluderes der blandt andet de centrale parametre som fremskrivning af OS og PFS. Den fulde liste over inkluderede parametre og sandsynlighedsfordelinger kan ses i tabel 74 i ansøgers analyse.

Resultaterne af PSA'en tilpasset Medicinrådets scenarier kan ses i Figur 26. Figur 27 præsenterer sandsynligheden for at cilta-cel vil være omkostningseffektiv for forskellige niveauer af betalingsvillighed per QALY baseret på resultaterne præsenteret i Figur 26.



Figur 26. Medicinrådets probabilistiske følsomhedsanalyse for sammenligningen mellem cilta-cel og DaraBorDex/PomBorDex



Figur 27. Forhold mellem betalingsvillighed (inkrementelle omkostninger pr. QALY) og sandsynlighed for, at cilta-cel er omkostningseffektiv

I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at denne analyse udelukkende analyserer usikkerheden i parameterestimaterne. Analysen adresserer altså ikke usikkerheder som valg af parametrisk fordeling til ekstrapolering, en potentiel underestimering af effekten af komparator. 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.

Sammenligningen med CarDex

Der er væsentlige strukturelle usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse, se Tabel. Derfor vurderer Medicinrådet, at det ikke er meningsfuldt at præsentere en PSA for sammenligningen med CarDex.

4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være ca. 140 patienter om året vil være kandidater til behandling med cilta-cel. Ved en anbefaling forventes cilta-cel at få et stigende markedsoptag med en markedsandel på 50 % af patienterne i år 5, mens de resterende patienter vil blive behandlet med DaraBorDex/PomBorDex.

Patienterne vil blive opstartet i behandling jævnt fordelt over hele året, hvilket betyder, at 140 patienter årligt på tværs af behandlinger påbegynder behandling uden at have et helt års behandling i det første år.



Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinerådet estimerer, at 145 patienter pr. år forventes at være kandidater til behandling med cilta-cel til den pågældende indikation. Medicinerådet ændrer opstartstidspunktet, så alle patienter opstarter behandling samtidigt ved årets begyndelse, i stedet for at opstarten fordeles jævnt over året. Nuværende behandling antages at være DaraBorDex/PomBorDex (fordeling: 86,7 %/13,3 %) for 2/3 af patienterne, mens de resterende 1/3 af patienterne behandles med CarDex.

I patientantallet på 145 er der medregnet de ca. 25 patienter, som forventes at bliver kandidater til cilta-cel i 4L.

Budgetkonsekvenserne vil afhænge af hvor mange patienter ud af de 145, der vil modtage cilta-cel. Antallet af patienter afhænger af tilgængelig kapacitet på sygehusene og mulighed for levering af lægemidlet. Da der forventes væsentlig flere patienter ved 2L og 3L end ved nuværende anbefaling til 4L kræves en betydeligt opskalering af kapacitet på afdelinger ved anbefaling. Analysen inkluderer ikke omkostninger forbundet med implementering, kapacitetsudvidelse eller eventuelle organisatoriske ændringer på afdelingsniveau.

Tabel 35. Medicinerådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Cilta-cel	138	138	138	138	138
DaraBorDex/PomBorDex	5	5	5	5	5
CarDex	2	2	2	2	2
Anbefales ikke					
Cilta-cel	0	0	0	0	0
DaraBorDex/PomBorDex	97	97	97	97	97
CarDex	48	48	48	48	48

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af cilta-cel vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5 på tværs af Medicinerådets scenarier. Resultatet er præsenteret i Tabel 36. Medicinerådet vurderer dog, at der vil være en implementeringsperiode, hvor markedsoptaget er lavere, men størrelsesordenen er usikker, og er ikke belyst i Medicinerådets budgetkonsekvensanalyse.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 146-163 mio. DKK i år 5.



Tabel 36. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Scenarie 1					
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■
Scenarie 2					
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■



5. Referencer

1. He J, Berringer H, Heeg B, Ruan H, Kampfenkel T, Dwarakanathan HR, et al. Indirect Treatment Comparison of Daratumumab, Pomalidomide, and Dexamethasone Versus Standard of Care in Patients with Difficult-to-Treat Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Adv Ther.* 2022;39(9):4230–49.
2. Bar N, Diels J, Van Sanden S, Mendes J, Hernando T, Burnett H, et al. Comparative efficacy of ciltacabtagene autoleucel versus idecabtagene vicleucel in the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with 2–4 prior lines of therapy: a matching-adjusted indirect comparison. *Curr Med Res Opin.* 2024;40(9):1597–603.
3. Hansen DK, Peres LC, Dima D, Richards A, Shune L, Afrough A, et al. Comparison of Standard-of-Care Idecabtagene Vicleucel and Ciltacabtagene Autoleucel in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol.* 2025;43(13):1597–609.
4. Alsdorf W, Diels J, Ghilotti F, Mendes J, Hernando T, Cost P, et al. Efficacy of CARVYKTI in CARTITUDE-4 versus other conventional treatment regimens for lenalidomide-refractory multiple myeloma using inverse probability of treatment weighting. *J Comp Eff Res.* 2024;13(9):e240080.
5. Sonneveld P, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. Overall Survival With Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone in Previously Treated Multiple Myeloma (CASTOR): A Randomized, Open-Label, Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2023;41(8):1600–9.
6. Jagannath S, Martin TG, Lin Y, Cohen AD, Raje N, Htut M, et al. Long-Term (≥5-Year) Remission and Survival After Treatment With Ciltacabtagene Autoleucel in CARTITUDE-1 Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol.* 2025;JCO-25-00760.
7. Usmani SZ, Quach H, Mateos M-V, Landgren O, Leleu X, Siegel D, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): updated outcomes from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2022;23(1):65–76.
8. Mina R, Mylin AK, Yokoyama H, Magen H, Alsdorf W, Minnema MC, et al. Patient-reported outcomes following ciltacabtagene autoleucel or standard of care in patients with lenalidomide-refractory multiple myeloma (CARTITUDE-4): results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2025;12(1):e45–56.
9. Launois R, Reboul-Marty J, Henry B, Bonnetterre J. A Cost-Utility Analysis of Second-Line Chemotherapy in Metastatic Breast Cancer: Docetaxel versus Paclitaxel versus Vinorelbine. *PharmacoEconomics.* 1996;10(5):504–21.
10. Brown RE, Stern S, Dhanasiri S, Schey S. Lenalidomide for multiple myeloma: cost-effectiveness in patients with one prior therapy in England and Wales. *Eur J Health Econ.* 2013;14(3):507–14.
11. 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.



12. Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, Ghushchyan V. Catalogue of EQ-5D Scores for the United Kingdom. *Med Decis Making*. 2011;31(6):800–4.
13. Smith-Palmer J, Bae J, Boye K, Norrbacka K, Hunt B, Valentine W. Evaluating health-related quality of life in type 1 diabetes: a systematic literature review of utilities for adults with type 1 diabetes. *Clin Outcomes Res*. 2016;Volume 8:559–71.
14. Howell TA, Matza LS, Jun MP, Garcia J, Powers A, Maloney DG. Health State Utilities for Adverse Events Associated with Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Large B-Cell Lymphoma. *Pharmacoeconomics - Open*. 2022;6(3):367–76.
15. medicinradets-anbefaling-vedr-teclistamab-til-knoglemarvskraeft-vers-1-0x.pdf [internet]. [citeret 4. august 2025]. Tilgængelig fra: <https://filer.medicinraadet.dk/media/2plk3ijp/medicinradets-anbefaling-vedr-teclistamab-til-knoglemarvskraeft-vers-1-0x.pdf>



6. Sammensætning af fagudvalg

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

*Har ikke deltaget i denne vurdering

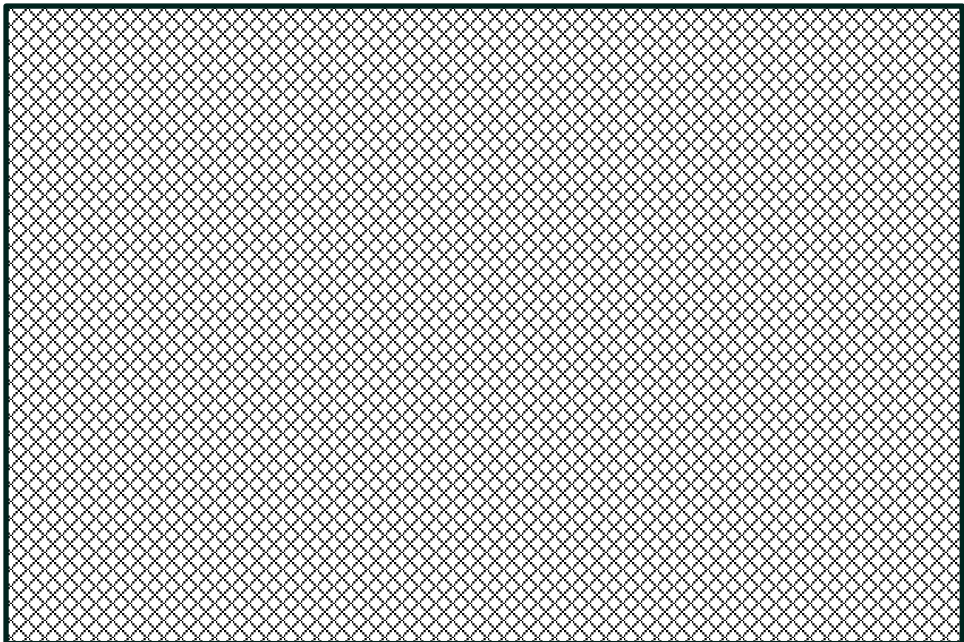
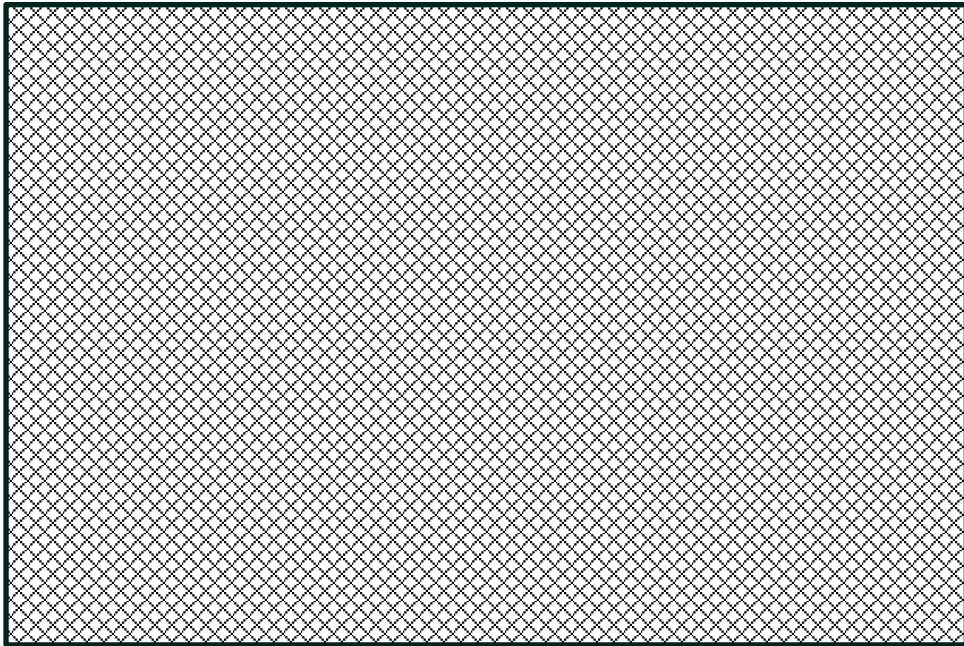
7. Versionslog

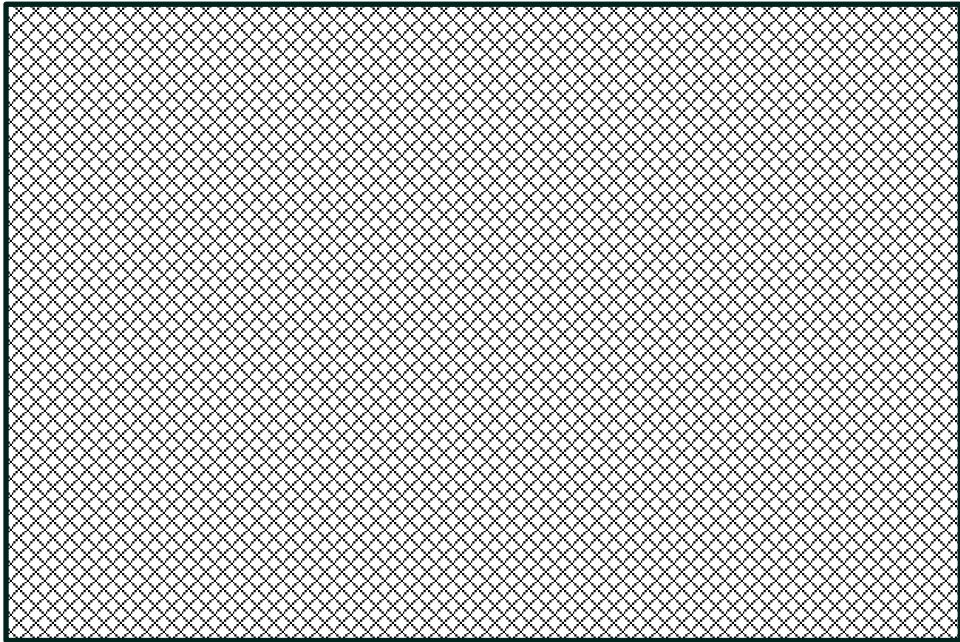
Version	Dato	Ændring
1.0	24. september 2025	Godkendt af Medicinrådet.



8. Bilag

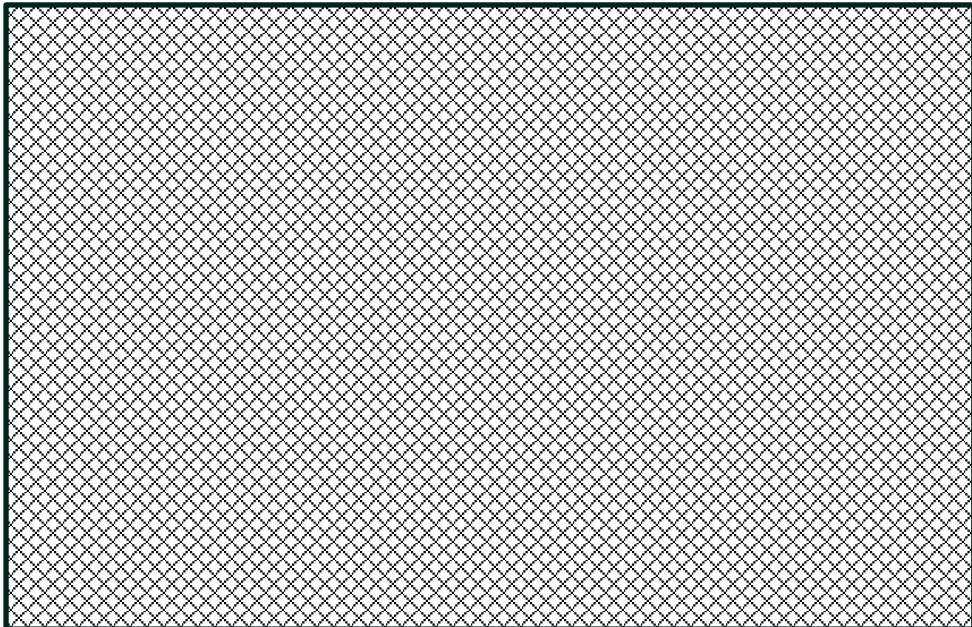
8.1 Vurdering af antagelse om proportionale hazards for OS



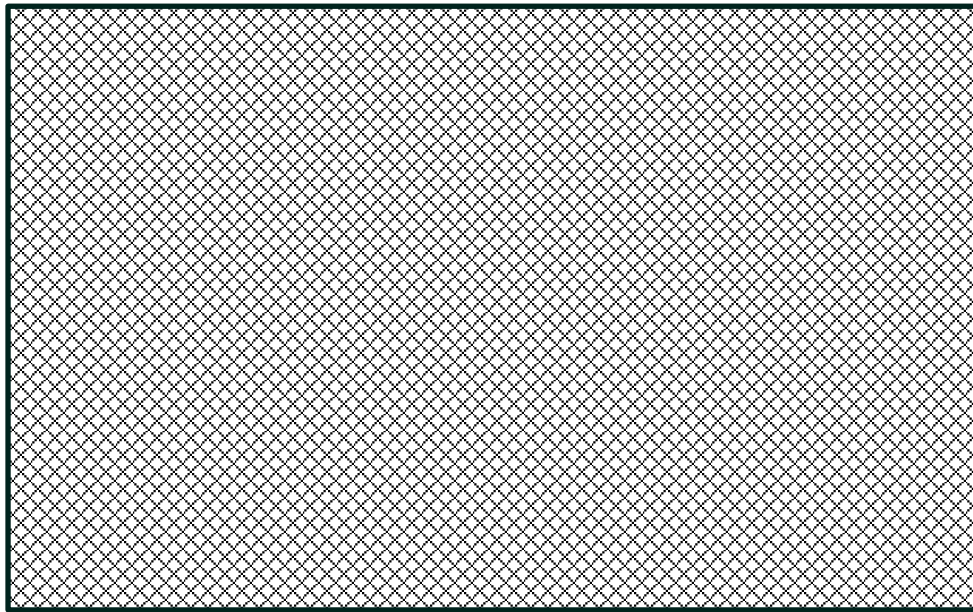


Figur 28. OS for CARTITUDE-4

8.2 Hazardfunktioner for standard parametriske ekstrapoleringer af OS

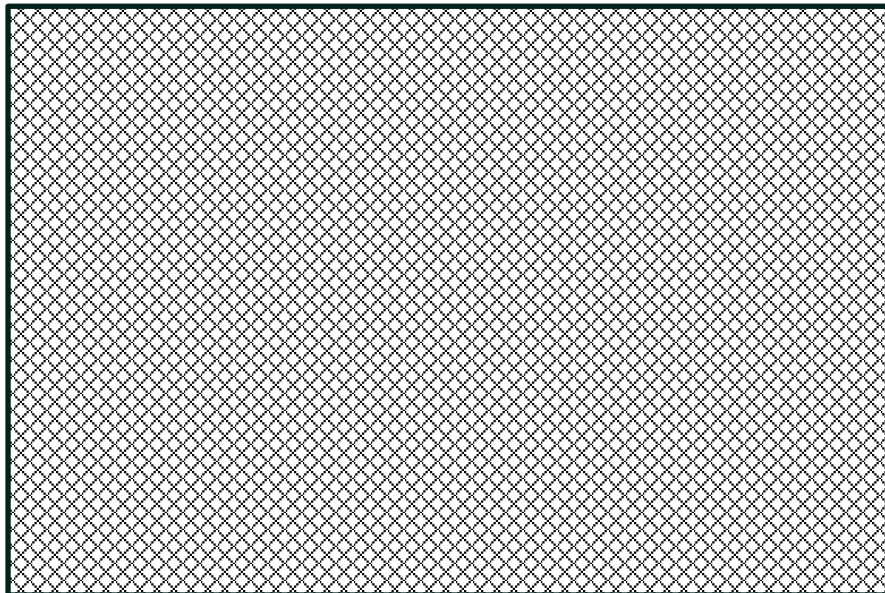


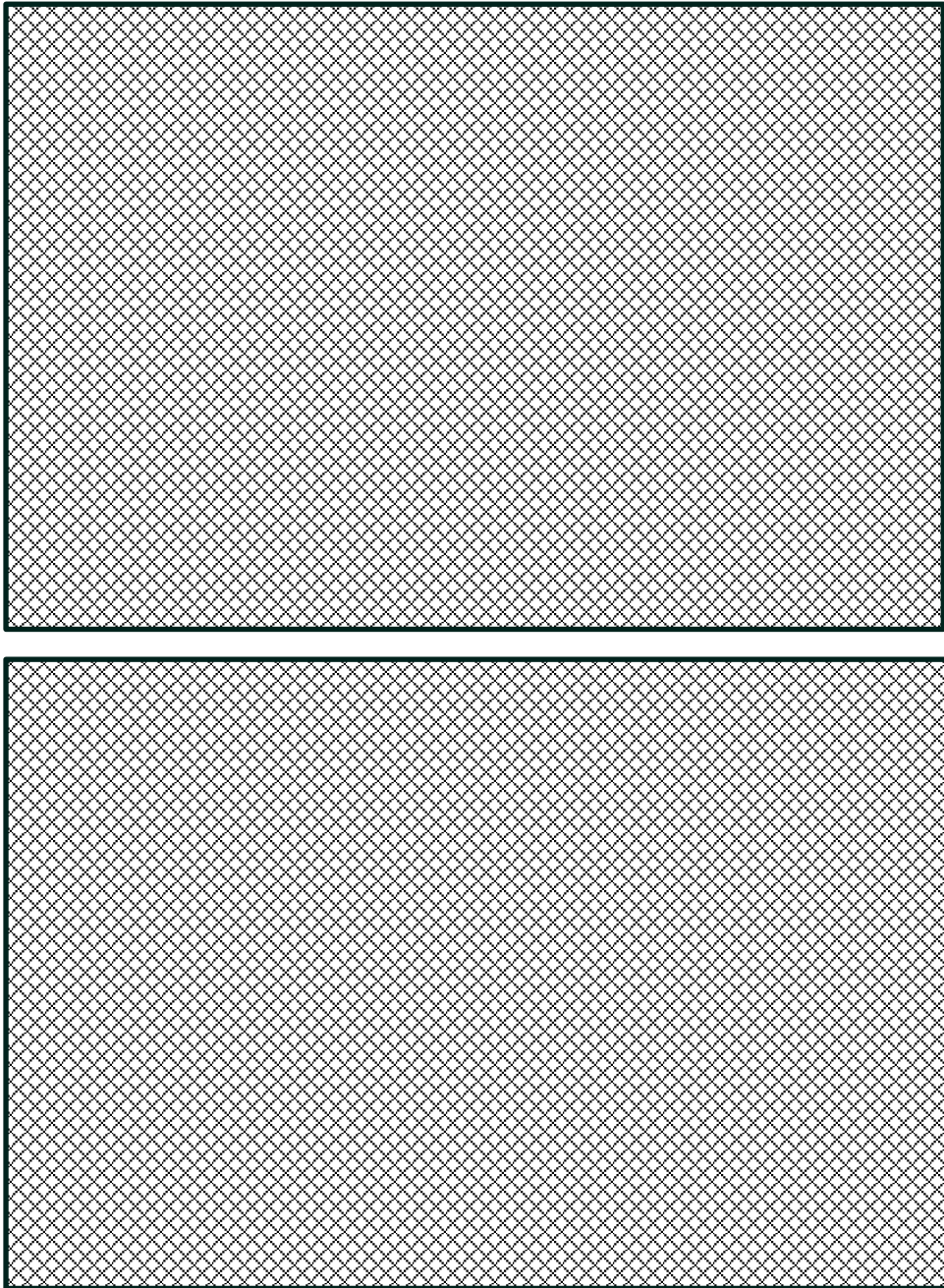
Figur 29. Hazardfunktioner for standard parametriske ekstrapoleringer af OS for cilta-cel



Figur 30. Hazardfunktioner for standard parametriske ekstrapoleringer af OS for DaraBorDex/PomBorDex

8.3 Vurdering af antagelse om proportionale hazards for PFS

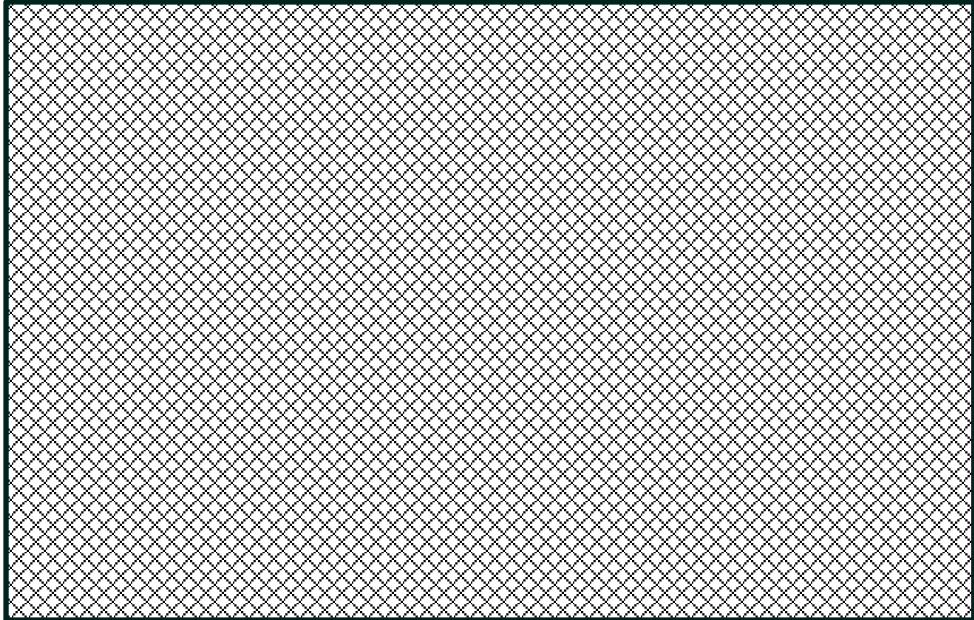




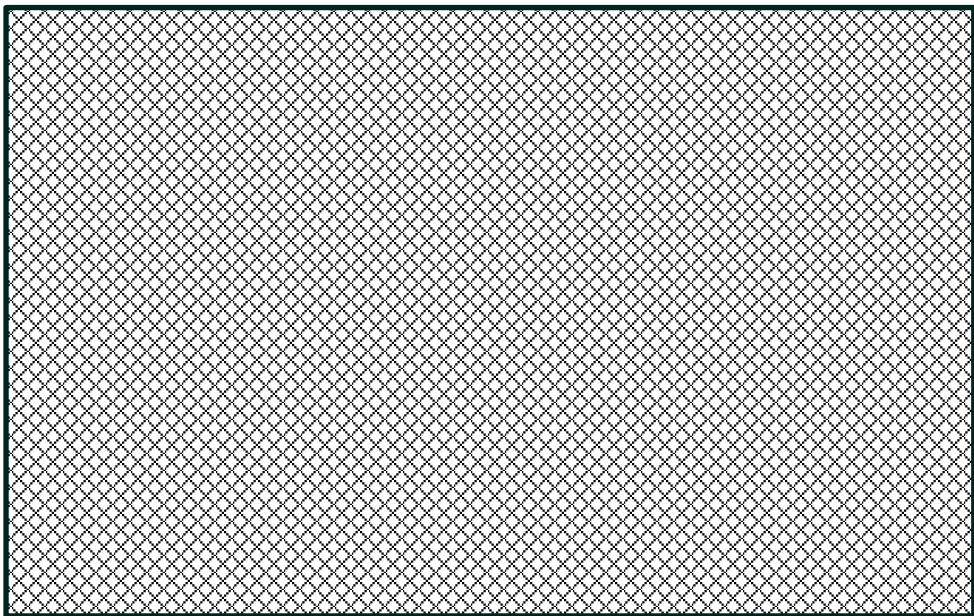
Figur 31. PFS for CARTITUDE



8.4 Hazardfunktioner for standard parametriske ekstrapoleringer af PFS



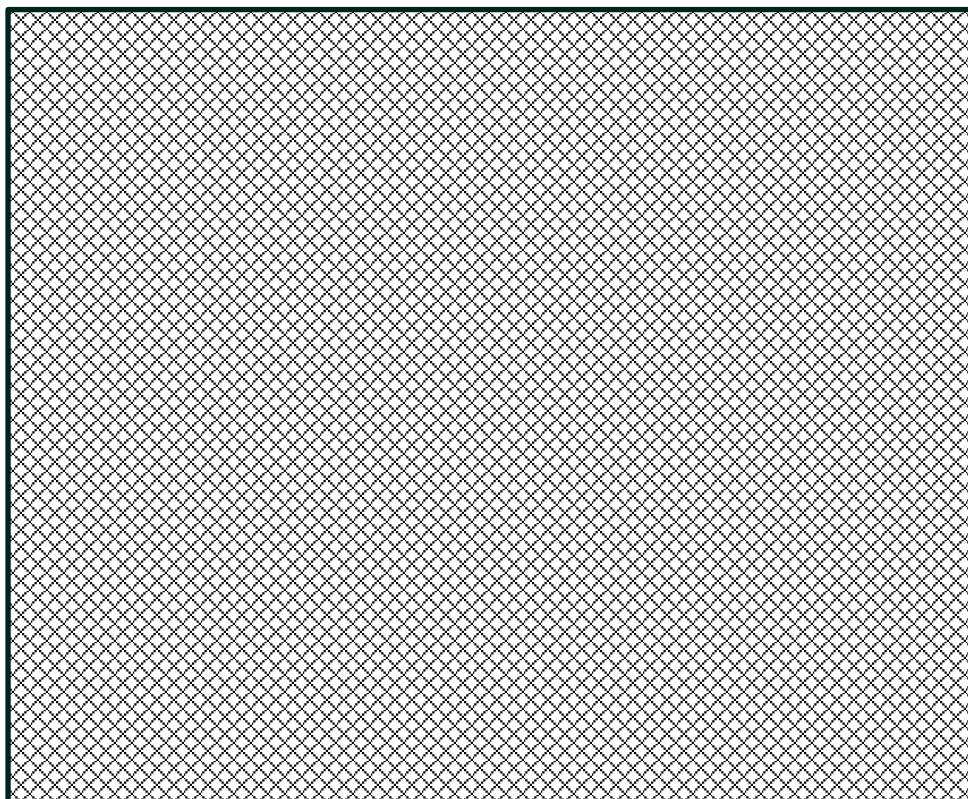
Figur 32. Hazardfunktioner for standard parametriske ekstrapoleringer af PFS for ciltacabine



Figur 33. Hazardfunktioner for standard parametriske ekstrapoleringer af PFS for DaraBorDex/PomBorDex



8.5 Behandlingsvarighed for PC i CARTITUDE-4



Figur 34. Behandlingsvarighed (*time to treatment discontinuation*, TTTD) samt PFS for PC i CARTITUDE-4

8.6 Besvarelsesrater for EQ-5D-5L fra CARTITUDE-4

Tabel 37. Besvarelsesrate for EQ-5D-5L for cilta-cel i CARTITUDE-4

Tidspunkter	Patienter "at risk" N	Antallet af patienter, der gennemførte n (%)
Baseline	208	191 (91.8%)
Cyklus 3	173	132 (76.3%)
Cyklus 6	166	132 (79.5%)
Cyklus 9	162	127 (78.4%)
Cyklus 12	155	116 (74.8%)
Cyklus 18	140	102 (72.9%)
Cyklus 24	130	99 (76.2%)
Cyklus 30	116	78 (67.2%)



Tidspunkter	Patienter "at risk" N	Antallet af patienter, der gennemførte n (%)
Cyklus 36	51	37 (72.5%)
Cyklus 42	11	8 (72.7%)
Cyklus 48	2	0

Tabel 38. Besvarelsesrate for EQ-5D-5L for PC i CARTITUDE-4

Tidspunkter	Patienter "at risk" N	Antallet af patienter, der gennemførte n(%)
Baseline	209	183 (87.6%)
Cyklus 3	161	137 (85.1%)
Cyklus 6	128	113 (88.3%)
Cyklus 9	112	99 (88.4%)
Cyklus 12	93	76 (81.7%)
Cyklus 18	74	58 (78.4%)
Cyklus 24	57	46 (80.7%)
Cyklus 30	48	40 (83.3%)
Cyklus 36	13	11 (84.6%)
Cyklus 42	1	0
Cyklus 48	0	0



8.7 Lægemiddelpriser

Tabel 39. Lægemiddelpriser anvendt i Medicinrådets analyse (juni 2025)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Cilta-cel	N/A	1 stk.	■	Amgros
Bortezomib	2,5 mg/ml	1,4 ml	■	
Carfilzomib	10,0 mg	1 stk.	■	
	30,0 mg	1 stk.	■	
	60,0 mg	1 stk.	■	
Cyklofosamid	200,0 mg	1 stk.	■	
	500,0 mg	1 stk.	■	
	1000,0 mg	1 stk.	■	
Daratumumab	20 mg/ml	20 ml	■	
	20 mg/ml	5 ml	■	
Dexamethason	4,0 mg	100 stk.	■	
Fludarabin	25,0 mg/ml	10 ml	■	
Lenalidomid	2,5 mg	21 stk.	■	
	5,0 mg	21 stk.	■	
	7,5 mg	21 stk.	■	
	10,0 mg	21 stk.	■	
	15,0 mg	21 stk.	■	



Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
	20,0 mg	21 stk.	■	
	25,0 mg	21 stk.	■	
Pomalidomid	1,0 mg	21 stk.	■	
	2,0 mg	21 stk.	■	
	3,0 mg	21 stk.	■	
	4,0 mg	21 stk.	■	
Zoledronsyre	4,0 mg/5 ml	5 ml	■	
Teclistamab	10,0 mg/ml	3 ml	■	
	90,0 mg/ml	1,7 ml	■	
Immunglobulin	200,0 mg/ml	5 ml	■	
Aciclovir	200,0 mg	100 stk.	■	
Levofloxacin	240,0 mg	56 stk.	■	
Fluconazol	50,0 mg	28 stk.	■	

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk