

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2021_143: Ciltacabtagene autoleucel (Carvykti) til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose, som har fått minst tre tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff, og har vist sykdomsprogresjon under siste behandling.

Vurdering av innsendt dokumentasjon

11.07.2023

Statens legemiddelverk

Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, nyemetoder.no.

Legemiddelverkets rolle er å vurdere enkeltstående legemidler, såkalte hurtige metodevurderinger. En hurtig metodevurdering er en kunnskapsoppsummering basert på kliniske data for effekt og sikkerhet samt kostnader knyttet til det aktuelle legemiddelet. I tillegg vurderes alvorlighetsgraden av den aktuelle sykdommen. Formålet med hurtige metodevurderinger er å utarbeide et grunnlag for å vurdere de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. For å vurdere nytte og ressursbruk beregnes merkostnaden for hvert "gode leveår" det nye legemidlet gir sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager. På fagspråket defineres dette som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY) og er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen); dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, under markedsføringstillatelsesprosedyren.

Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemiddelet. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet og innhente tilleggsopplysninger fra firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukere. Legemiddelfirmaet utarbeider vanligvis en helseøkonomisk modell for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "gott leveår", for det aktuelle legemiddelet. Med utgangspunkt i hva som anses å være mest sannsynlig i forhold til klinisk praksis i Norge vurderer Legemiddelverket forutsetningene som er lagt til grunn i de helseøkonomiske beregningene. Legemiddelverket kan gjøre endringer i legemiddelfirmaets forutsetninger, men utfører vanligvis ikke egne helseøkonomiske analyser.

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene. Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen. I tillegg kan legemidler forbundet med stor usikkerhet/lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon og/eller hvor det er store budsjettkonsekvenser, gis lavere prioritet.

Noe av informasjonen i Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på Legemiddelverkets hjemmesider (www.legemiddelverket.no).

Vurdering av Carvykti

Hva er Carvykti?

Carvykti er en type legemiddel som kalles «genmodifisert celleterapi», som lages fra pasientens egne hvite blodceller, kalt T-celler. T-cellene modifiseres i laboratoriet hvor det settes inn et gen som gjør at cellene kan lage et protein som kalles en kimær antigenreseptor (CAR). CAR-proteinet fester seg til et spesifikt protein på overflaten av myelomceller og dette aktiverer CAR-T-cellene slik at de kan drepe myelomcellene.

Hvor alvorlig er sykdommen?

Myelomatose er en alvorlig sykdom det ikke fins noen kur for. Pasienter med myelomatose lever stadig lenger med sykdommen, men myelomatose kjennetegnes av stadige tilbakefall. Pasientene får ofte mange behandlingslinjer, med stadig kortere effekt av behandlingen som gis og pasientene blir ofte refraktære overfor behandlingen de mottar (behandlingen slutter virke). Carvykti er godkjent til behandling av myelomatose hos pasienter som har fått tre eller flere tidligere behandlinger. Disse pasientene har i dag begrenset tilgjengelig effektiv behandling og svært dårlig prognose, med en estimert median overlevelse på om lag 1-2 år. Det er imidlertid sannsynlig at den svært selekterte gruppen med pasienter som vil kunne motta behandling med cilta-cel i norsk klinisk praksis har bedre prognose enn hele den aktuelle pasientpopulasjonen.

Hvem kan få behandling med Carvykti?

Det er dokumentert at Carvykti har en nytteverdi ved behandling av pasienter med tilbakevendende og refraktær myelomatose som tidligere har mottatt minst tre behandlinger som inneholdt minst én proteasomhemmer, ett immunmodulatorisk legemiddel og et anti-CD38 monoklonalt antistoff. I norsk klinisk praksis vil behandling med Carvykti være aktuelt for rundt 150 pasienter i året. På grunn av kapasitetsproblemer knyttet til både behandling og produksjon vil Carvykti per nå kun være aktuelt for om lag 10 pasienter i året i Norge. Vi vet ikke hvordan dette vil utvikle seg over tid.

Hvilken nytte har Carvykti?

Myelomatose kjennetegnes av ukontrollert vekst av plasmaceller, en type immunceller (B-celler), i benmargen. Plasmaceller uttrykker et protein på overflaten kalt BCMA, et protein som bare uttrykkes på B-celler. Carvykti er en CAR-T terapi som bruker pasientens egne hvite blodceller (spesifikt T-celler) til å bekjempe myelomcellene. CAR-proteinet som settes inn i pasientens T-celler i laboratoriet gjenkjenner BCMA-proteinet på myelomcellene. Når CAR-T-cellene gis tilbake til pasienten vil de gjenkjenne og binde til BCMA på myelomcellene. Dette fører til at CAR-T-cellene blir aktivert, og de vil så dele seg og bli flere og angripe og drepe myelomcellene.

Dagens standardbehandling vil variere ut ifra hva pasienten har fått i tidligere behandlingslinjer, generelt er det ulike typer antineoplastiske midler som gis daglig/ukentlig/hver tredje uke frem til sykdomsprogresjon (tilbakefall) eller uakseptabel toksisitet. I motsetning til dagens standardbehandling gis Carvykti som en engangsbehandling. Som annen behandling mot myelomatose kan Carvykti ha til dels

Hva er en metodevurdering? Du kan lese om Legemiddelverkets arbeid med metodevurderinger [her](#).

Hva menes med et *godt leveår*? Du kan lese mer om hva som menes med et godt leveår [her](#).

Hva er myelomatose? Du kan lese om myelomatose på [helsenorge.no](https://www.helsenorge.no)

alvorlige bivirkninger, men fordi behandlingen gis én gang og ikke kontinuerlig vil det være mindre bivirkninger over tid forbundet med behandling med Carvykti sammenlignet med dagens standardbehandling.

Hvordan er nytten av behandlingen undersøkt?

Nytten av og risikoen ved behandling med Carvykti ved myelomatose er undersøkt i kliniske studier. I studiene ble kun behandling med Carvykti undersøkt, de sammenlignet ikke Carvykti med annen behandling. Etter 28 måneder så man på hvor mange som hadde effekt av behandlingen, som fikk tilbakefall av sykdommen og hvor mange som hadde overlevd. I studien hadde nesten alle pasientene effekt av behandlingen, noen pasienter ble for syke eller døde mens de ventet på behandling. Av pasientene som mottok behandling med Carvykti hadde 98 % effekt av behandlingen, til sammenligning har medisinske fagekspertter gitt innspill på at av pasienter i norsk klinisk praksis som mottar fjerdelinjebehandling er det om lag 30 % som har effekt av behandlingen. I studien hadde halvparten av pasientene som mottok behandling med Carvykti fått et tilbakefall etter 35 måneder. Norske medisinske fagekspertter har gitt innspill om at pasienter som mottar standardbehandling i fjerdelinje som gruppe lever i overkant av ett år.

Legemiddelfirmaet Janssen har forsøkt å modellere en kunstig sammenlikningsarm hvor effekten av dagens standardbehandling er basert på en annen studie. Videre har Janssen brukt dette inn i en modell for å beregne hvordan behandling med Carvykti påvirker sykdommen og livskvaliteten til personer med myelomatose. Modellen prøver å forutsi hva slags effekt behandlingen med Carvykti har sammenliknet med dagens standardbehandling så lenge pasientene lever.

Legemiddelverkets vurdering av dokumentasjonen

Studien viste at Carvykti har en klinisk relevant effekt hos pasientgruppen med tilbakevendende og refraktær myelomatose. Resultatene fra studien er overbevisende med svært stor andel pasienter med effekt av behandlingen og effekten var god i det tidsrommet som er studert, altså 28 måneder. Hvor stor nytten av Carvykti vil være for norske pasienter over tid er derimot usikkert. Legemiddelverket har vurdert at det ikke foreligger tilstrekkelig dokumentasjon for å kunne tallfeste nytten av Carvykti på en troverdig måte for pasienter i norsk klinisk praksis sammenlignet med dagens standardbehandling.

Det er flere grunner til at Legemiddelverket ikke kan tallfeste nytten av Carvykti sammenlignet med dagens standardbehandling:

- *Utformingen av studien:* Alle pasientene i den kliniske studien fikk behandling med Carvykti, og vi vet derfor ikke hvordan det hadde gått dersom pasientene hadde fått dagens standardbehandling. Nyttene av Carvykti er derfor ukjent sammenlignet med det pasienter i Norge får i dag.
- *Usikkert hvor lenge effekten av Carvykti vil vare:* Oppfølgingstiden fra studien er relativt kort (28 måneder) og vi vet lite om effekten av Carvykti etter dette.
- *Usikkert hva som er dagens standardbehandling i norsk klinisk praksis:* Dagens standardbehandling for pasienter med myelomatose som har mottatt tre tidligere behandlinger vil variere og avhenge av hva pasienten har fått i tidligere linjer. Det er derfor vanskelig å anslå nøyaktig hva som er dagens standardbehandling for denne pasientgruppen.

Legemiddelverket har fått hjelp fra medisinske fagekspertene i Norge til å vurdere hva disse svakheterne betyr for våre analyser.

Hva koster Carvykti?

Det koster om lag 4,4 millioner kroner (ikke inkludert moms) for en engangsbehandling med Carvykti. I tillegg kommer kostnader knyttet til behandling før infusjon, samt oppfølging hos spesialist og annen støttebehandling, slik som håndtering av bivirkninger.

Hva er forholdet mellom nytte og kostnad?

Dokumentasjonen tyder på at pasienter som behandles med Carvykti får flere leveår og bedre livskvalitet. Effekten er god i oppfølgingsperioden, men vi vet lite om langtids effekten. Det må vi ta hensyn til når vi vurderer forholdet mellom nytte og kostnad.

Selv om Carvykti er en god behandling er det lite sannsynlig at sykdommen vil kunne kureres, men pasientene vil kunne få flere leveår med høyere livskvalitet enn med dagens standardbehandling. På grunn av usikkerhetsmomentene listet opp i avsnittet over har vi ikke beregnet hvor mange gode leveår en pasient kan regne med å få ekstra, eller kostnaden per gode leveår vunnet. Det har nylig kommet resultater fra en annen større studie, der Carvykti sammenliknes direkte med noen av dagens behandlingsregimer, som kan gi bedre grunnlag for å beregne dette.

Hvem avgjør om Carvykti skal tas i bruk?

Legemiddelverkets rolle i evalueringen av sykehusmedisiner er å gi et estimat på forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et «godt leveår». Hvor mye det norske samfunnet er villig til å betale for et «godt leveår», er avhengig av hvor alvorlig sykdommen er. Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye behandlinger i norske sykehus.

Oppsummering

Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Carvykti (ciltacabtagene autoleucel, cilta-cel). Legemiddelverket fikk opprinnelig i oppdrag å vurdere prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av cilta-cel i henhold til ID2021_143: *En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for ciltacabtagene autoleucel (Carvykti) til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose, som har fått minst tre tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff, og har vist sykdomsprogresjon under siste behandling.* Legemiddelverket har i denne saken vurdert at det ikke foreligger tilstrekkelig dokumentasjon for å kunne tallfeste relativ nytte på en troverdig måte, og har følgelig ikke estimert kostnadseffektiviteten av cilta-cel sammenlignet med dagens standardbehandling for aktuell pasientpopulasjon. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Janssen.

Bakgrunn

Denne metodevurderingen omhandler cilta-cel til behandling av residiverende og refraktær myelomatose (RRMM) fra fjerde behandlingslinje. Den generelle kliniske effekten av cilta-cel ved behandling av RRMM er dokumentert gjennom utstedelse av betinget markedsføringstillatelse.

Cilta-cel er en form for immunterapi der pasientens egne T-celler hentes ut og reprogrammeres slik at de gjenkjenner og binder seg til et spesifikt protein (BCMA - B-cell maturation antigen) på myelomcellene. Dette gjøres ved at et gen som koder for en kimær antigenreseptor (CAR) som gjenkjenner BCMA settes inn i T cellene. BCMA er et protein som uttrykkes på overflaten til plasmaceller og er spesielt høyt uttrykt på myelomceller. Når de reprogrammerte T cellene føres tilbake til pasienten, vil de binde BCMA på kreftcellene og proliferere og aktiveres slik at de dreper kreftcellene.

Om sykdom/tilstand

Myelomatose er en alvorlig, uhelbredelig sykdom. Pasienter med myelomatose lever stadig lenger med sykdommen, men myelomatose kjennetegnes av stadige tilbakefall. Pasientene får ofte mange behandlingslinjer, med stadig kortere effekt av behandlingen som gis og pasientene blir ofte refraktære overfor behandlingen de mottar (behandlingen slutter virke). Carvykti er godkjent til behandling av myelomatose hos pasienter som har fått tre eller flere tidligere behandlinger. Disse pasientene har i dag begrenset tilgjengelig effektiv behandling og svært dårlig prognose, med en estimert median overlevelse på om lag 1-2 år. Det er imidlertid sannsynlig at den svært selekterte gruppen med pasienter som vil kunne motta behandling med cilta-cel i norsk klinisk praksis har bedre prognose.

Pasientgrunnlag

Gitt forekomsten av myelomatose, hvor mange av myelomatosepasientene som er aktuelle for fjerde behandlingslinje og hvor mange av disse igjen som er i god nok form til å kunne motta behandling med cilta-cel, vil om lag 150 pasienter være aktuelle for behandling med cilta-cel hvert år i Norge. Kapasitetsutfordringer, både behandlingsskapitet i norske sykehus og produksjonskapasitet hos Janssen legger begrensninger på hvor mange pasienter som vil kunne motta behandling med cilta-cel hvert år i Norge. Janssen anslår i samråd med en norsk medisinsk fagekspert at kun 10 pasienter vil kunne motta

behandling med cilta-cel årlig i Norge. Det er usikkerhet knyttet til hvor mange pasienter som faktisk vil kunne behandles cilta-cel i årene fremover, spesielt med hensyn til produksjons- og behandlingsskapitet.

Behandling av RRMM fra fjerde behandlingslinje i norsk klinisk praksis

Pasienter med residerende og refraktær myelomatose som har mottatt tre tidligere behandlingslinjer skal ifølge nasjonale retningslinjer behandles med et pomalidomid-basert regime i fjerde linje. Norske medisinske fageksperter bekrefter at en pasient som starter behandling i dag og følger anbefalt behandlingsrekkefølge vil få pomalidomid-deksametason (Pd) i fjerde behandlingslinje. De spiller videre inn at behandling i fjerde linje vil avhenge av hva pasienten har fått i tidligere linjer, som igjen vil variere med når pasienten fikk tidligere behandling og sykdommens kinetikk. Aktuelle regimer i fjerde linje spilt inn av medisinske fageksperter inkluderer Pd, karfilzomib-deksametason (Kd), daratumumab-bortezomib-deksametason (DVd) og «annet». I tillegg inkluderes det i dag mange myelomatosepasienter i kliniske studier, noe som igjen vil føre til mer variasjon i tidligere behandling for aktuelle pasienter. Cilta-cel er indisert fra fjerde linje og en medisinsk fagekspert har spilt inn at en andel av pasientene også vil være aktuelle i femte linje, pasienter i femte linje er i dag aktuelle for belantamab mafodotin.

Effektdokumentasjon

Effekt og sikkerhet av cilta-cel ble undersøkt i den åpne, enarmede fase Ib/II-studien CARTITUDE-1, som inkluderte pasienter med RRMM med median 6 tidligere behandlingslinjer som var refraktære mot mange av de sentrale legemidlene som brukes i behandling av myelomatose. Det primære utfallsmålet i CARTITUDE-1 var responsrate (ORR) og ORR var 84 % for ITT-populasjonen. Det var 14 % av pasientene i studien som av ulike grunner ikke mottok behandling med cilta-cel. For pasienter som mottok behandling (mITT-populasjonen) var det hele 98 % som responderte på behandling med cilta-cel. Etter median 33 måneders oppfølging var median PFS 35 måneder for mITT-populasjonen, mens for ITT¹-populasjonen var median PFS [redacted]. Median OS var ikke nådd for mITT-populasjonen ved siste datakutt, OS raten ved 36 mnd. var 63 % for mITT populasjonen. Ved datakutt jan. 2022 var median tid til neste behandling (TTNT) ikke nådd for hverken ITT- eller mITT-populasjonen. TTNT rater ved 24 mnd. var [redacted] 62 % for mITT-populasjonen.

I mangel på en kontrollarm i CARTITUDE-1-studien har Janssen designet en prospektiv observasjonell studie, LocoMMotion, med hensikt om å dokumentere standardbehandling for en pasientpopulasjon tilsvarende pasientene i CARTITUDE-1-studien. Legemiddelverket påpeker imidlertid at tross like inklusjonskriterier i de to studiene fremstår pasientpopulasjonen i CARTITUDE -1 vesentlig mer selektert enn pasientpopulasjonen i LocoMMotion grunnet en rekke eksklusjonskriterier i CARTITUDE-1 som ikke ble implementert i LocoMMotion.

Ved oppstart av behandling er det noe mer bivirkninger forbundet med behandling med cilta-cel sammenlignet med dagens standardbehandling. Både andelen pasienter som opplevde en bivirkning og andelen som opplevde en alvorlig (grad 3+) bivirkning var høyere for cilta-cel enn det som ble observert

¹ Tid-til-hendelse data for ITT-populasjonen fra CARTITUDE-1 er sladdet etter ønske fra Janssen. Til forskjell fra mITT-populasjonen inneholder ITT-populasjonen pasienter som av ulike årsaker ikke mottok behandling med cilta-cel og disse pasientene har dårligere PFS og OS. PFS og OS-data for ITT-populasjonen vil følgelig være dårligere enn for mITT-populasjonen.

for standardbehandling i LocoMMotion. CAR-T behandling har til dels alvorlige og potensielt fatale bivirkninger, selv om håndteringen av de mest kjente bivirkningene relatert til behandlingen har blitt bedre de seneste årene. Sammenlignet med dagens behandling er det allikevel sannsynlig at den samlede byrden av bivirkninger kan bli lavere ved behandling med cilta-cel, ettersom cilta-cel er en engangsbehandling med hovedsakelig akutte bivirkninger, mens standardbehandling gis kontinuerlig frem til progresjon eller uakseptabel toksisitet.

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering, og ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad. I en nylig gjennomført metodevurdering av isatuksimab til behandling av voksne pasienter med tilbakevendende og refraktær myelomatose som har fått minst to tidligere behandlingsregimer (inkludert lenalidomid og proteasomhemmer), og med påvist sykdomsprogresjon etter siste behandling har Legemiddelverket beregnet et absolutt prognosetap (APT) på ca. 10 kvalitetsjusterte leveår (QALYs) (1). Legemiddelverket vurderer at det er sannsynlig at APT vil ligge omkring 8-10 QALYs høyere for en sterkt selektert pasientpopulasjon aktuell for CAR-T fra 4. behandlinglinje, enn for pasientpopulasjonen i metodevurderingen for isatuksimab. Det kan være at alvorligheten er noe ulik for de 10 selekterte pasientene som vil kunne motta behandlingen sammenlignet med hele den aktuelle pasientpopulasjonen på 150 pasienter. De 10 selekterte pasientene vil ha flere forventede gjenværende QALYs enn de 150 aktuelle pasientene da gjennomsnittsalderen vil være lavere, og det er sannsynlig at den selekterte populasjonen også vil ha bedre prognose enn hele den aktuelle pasientpopulasjonen.

Kostnader

Janssen har levert en kostnad-per-QALY-analysen hvor effekt, sikkerhet og kostnader ved behandling med ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel) sammenlignes med fem ulike behandlingsregimer for myelomatose i fjerde linje. Det er Legemiddelverkets mening at dokumentasjonsgrunlaget ikke er tilstrekkelig for å kvantifisere den inkrementelle helsegevinsten, og derfor heller ikke tilstrekkelig for å informere en helseøkonomisk analyse. Legemiddelverket vurderer at behandlingseffekten basert på den indirekte sammenligningen samlet sett er skjeve (biased) til fordel for cilta-cel. Omfanget av denne skjevheten kan ikke kvantifiseres eller justeres ytterligere, og derfor vil denne iboende usikkerheten knyttet til behandlingseffekten (relativ effekt) overføres dersom effekten fra den indirekte sammenlikningen brukes videre i en kostnad/nytte-modell hvor relativ effekt også må fremskrives i et livstidsperspektiv.

I den helseøkonomiske analysen fra Janssen er det inkludert kostnader for legemidlene, administrasjon av legemidler/behandlingsprotokollen, påfølgende legemiddelbehandlinger, sykdomsoppfølging, håndtering av bivirkninger, transport, samt andre til dels relevante kostnader. Kostnaden forbundet med behandlingsprotokollen for cilta-cel (foruten legemiddelkostnaden) er omtrent NOK 200 000. Cilta-cel er en engangsbehandling, med en kostnad på omtrent NOK 4,4 millioner (maksimal AUP uten mva.). Legemiddelverket har beregnet måneds- og årskostnaden for ulike sammenligningsalternativer (komparatorer), både enkeltvis, men også med ulike fordelinger som er spilt inn fra norske fagekspertene på hva som brukes i Norge i dag. Årskostnaden for sammenligningsalternativene varierer fra 1,3 til 3,4 millioner NOK. Legemiddelverket vil imidlertid påpeke at samtlige av legemidlene i beregningene har RHF-pris, altså rabatterte priser, som gjør at syklus- og årskostnaden blir lavere enn illustrert for komparatorene i denne metodevurderingen. Alle sammenligningsalternativene gis som kontinuerlig behandling, normalt frem til sykdomsprogresjon/resistens. Når en ser på syklus- og årskostnaden for de

ulike sammenlignings-alternativene er det viktig å huske at hovedandelen av denne pasientgruppen i dag ikke vil motta behandlingene over lengre tid. Pasienter som er innenfor indikasjonen for cilta-cel er refraktære mot mange av de effektive legemidlene som gis tidligere i behandlingsforløpet, og forventet tid på hver behandling reduseres jo flere tidligere behandlinger pasienten har fått. Data fra CARTITUDE-1 peker mot at effektforskjellen mellom cilta-cel og sammenligningsalternativene er av en betydelig størrelse. Hvis man i et tenkt scenario ser på kostnaden ved å opprettholde kontinuerlig behandling i det tidsrommet pasientene i CARTITUDE-1 er progresjonsfrie og ikke behøver annen behandling, er det mulig at kostnadene ved kontinuerlig legemiddelbehandling i realiteten kan være av samme størrelsesorden som kostnaden for engangsbehandling. Det må imidlertid påpekes at ikke alle sammenligningsalternativene i Janssen eller Legemiddelverkets analyse, er metodevurdert eller innført til rutinemessig bruk i Norge. Av kombinasjonsbehandlingene nevnt over er Kd, DVd og belantamab mafodotin godkjent i aktuelle behandlingslinjer til rutinemessig bruk i norske sykehus, med hensyn til offentlig finansiering. Dette er ikke tilfellet for kombinasjonen Pd (pomalidomid og deksametason).

Budsjettkonsekvenser

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle 10 pasienter med Carvykti (ciltacabtagene autoleucel) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på mellom 39-45 millioner NOK med maksimal AUP inkl. mva. i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er svært usikre og forenklete, og i stor grad avhengig av hvilke(t) legemidler man benytter som sammenligningsalternativer, behandlingssekvens og hvor mange pasienter som mottar behandlingen. Legemiddelverket har ikke gjort beregninger av kostnadene utover legemiddelkostnader, men antar at det vil kunne være potensiale for besparelser av utgifter til andre helsetjenester ved bruk av cilta-cel sammenlignet med kontinuerlig legemiddelbehandling. Disse kostnadene er imidlertid lave sammenlignet med legemiddelkostnadene, men vil kunne frigjøre ressurser i helsetjenesten til annen aktivitet, samt mindre tids- og reisekostnader for pasienter.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket vurderer at effekten av behandling med cilta-cel er vesentlig bedre enn dagens standardbehandling for aktuelle pasienter i norsk klinisk praksis. Pasientene som ble behandlet med cilta-cel i CARTITUDE-1 hadde svært høye responsrater (98 og 84 % for hhv. mITT- og ITT-populasjonen) og vesentlig lenger median PFS (34,9 og ■■■ mnd. for hhv. mITT- og ITT-populasjonen) enn det som er rapportert for pasienter som mottar 4. linjebehandling i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket vurderer at det er overveiende sannsynlig at behandling med cilta-cel vil føre til en betydelig overlevelsesgevinst for aktuelle pasienter.

Relativ effekt av cilta-cel sammenlignet med dagens standardbehandling i innsendt dokumentasjon fra Janssen er basert på en indirekte sammenligning med LocoMMotion-studien. Det er ulikheter i studiedesign, begrenset oppfølgingstid og usikkerhet rundt hvor sammenlignbare pasientpopulasjonene i LocoMMotion og CARTITUDE-1 er, i tillegg er det flere behandlinger som er aktuelle som komparator. Legemiddelverket vurderer at å tallfeste den relative nytten av cilta-cel sammenlignet med dagens standardbehandling over et livtidsperspektiv for aktuelle pasienter basert på innsendt dokumentasjon vil gi et svært usikkert estimat. Legemiddelverket har følgelig ikke etablert relativ effekt eller beregnet kostnadseffektivitet av cilta-cel.

Resultater fra en pågående kontrollert klinisk studie med cilta-cel (CARTITUDE-4) ble publisert 5. juni 2023. Denne studien belyser relativ effekt av cilta-cel sammenlignet med standardbehandling (behandlers valg av PVd eller DPd) for RRMM pasienter med 1-3 tidligere behandlingslinjer. Basert på resultatene fra

CARTITUDE-4 (signifikant økning i PFS med HR på 0,26) har Janssen søkt EMA om indikasjonsutvidelse for cilta-cel, til å inkludere «voksne pasienter med RRMM som har mottatt minst en tidligere behandling som inkluderte et IMiD og en PI og som er refraktære mot lenalidomid». Innsendelse av dokumentasjon basert på denne studien vil trolig kunne benyttes som grunnlag for å etablere relativ effekt og beregne kostnadseffektiviteten av cilta-cel hos overnevnte pasientpopulasjon.

Innholdsfortegnelse

FORORD	2
VURDERING AV CARVYKTI	3
OPPSUMMERING	6
INNHOLDSFORTEGNELSE	11
LOGG	14
ORDLISTE	16
1 BAKGRUNN	18
1.1 Problemstilling	18
1.2 Myelomatose	19
1.2.1 Pasientgrunnlag.....	19
1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap	22
1.4 Behandling av myelomatose i fjerde linje eller senere	23
1.4.1 Behandling med ciltacabtagene autoleucel	23
1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis.....	24
1.4.3 Komparator	26
1.4.4 Behandling med pomalidomid og deksametason (Pd).....	28
1.4.5 Behandling med karfilzomib og deksametason (Kd)	28
1.4.6 Behandling med daratumumab, bortezomib og deksametason (DVd).....	29
1.4.7 Behandling med belantamab mafodotin.....	30
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	31
2.1 Dokumentasjon av effekten av cilta-cel	32
CARTITUDE-1	32

2.1.1	Pasientpopulasjon – CARTITUDE-1	34
2.1.2	Behandling med cilta-cel	36
2.1.3	Effekt – CARTITUDE-1	37
2.1.4	Bivirkninger – CARTITUDE-1	40
2.1.5	Helsenytte/helsetap – CARTITUDE-1.....	43
LEGEND-2	46
2.1.6	Effekt – LEGEND-2	46
2.2	Legemiddelverkets vurdering av primærstudiene	48
2.3	Dokumentasjon av effekten av standardbehandling	54
LocoMMotion	55
2.3.1	Pasientpopulasjon – LocoMMotion.....	59
2.3.2	Effekt – LocoMMotion.....	60
2.4	Indirekte sammenligning.....	61
2.4.1	Resultater av indirekte sammenligning	62
2.4.2	Legemiddelverkets vurdering av den indirekte sammenligningen	63
2.5	Studier som pågår:	66
2.6	Legemiddelverkets vurdering oppsummert/konklusjon	67
3	ØKONOMISK ANALYSE	69
3.1	Kostnader.....	69
3.1.1	Kostnader forbundet med cilta-cel.....	69
3.1.2	Kostnader forbundet med sammenligningsalternativer	74
3.1.3	Kostnader forbundet med påfølgende behandling	77
3.2	Resultater av kostnadssammenligning/analyse	79
4	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	82
5	VURDERING, DISKUSJON OG OPPSUMMERING	85

REFERANSER	88
APPENDIKS 1 ITC RESULTATER (CARTITUDE-1 OG LOCOMMOTION)	90
VEDLEGG 1: BRUKERINNSPILL	106
VEDLEGG 2: KOMMENTARER FRA PRODUSENT	109

Logg

Bestilling:	<i>ID2021_143: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for ciltacabtagene autoleucel (Carvykti) til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose, som har fått minst tre tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff, og har vist sykdomsprogresjon under siste behandling. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.*</i>
Forslagstiller:	Legemiddelverket
Legemiddelfirma:	Janssen Pharmaceuticals
Preparat:	Carvykti
Virkestoff:	Ciltakabtagen autoleucel er et genmodifisert autologt cellebasert legemiddel
Indikasjon:	Behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose, som har fått minst tre tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff, og har vist sykdomsprogresjon under siste behandling.
ATC-nr:	L01XX
Prosess	
Tidspunkt for betinget MT for legemiddelet	25-05-2022
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	12-11-2021
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	15-07-2022
Klinikere kontaktet for første gang	23-12-2022
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	23-09-2022
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	09-12-2022

Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	16-01-2023, 25-01-2023
Brukermedvirkning	Blodkreftforeningen har innhentet brukerinnspill som inngår som en del av metodevurderingen. Innspillet ble mottatt hos Legemiddelverket 21-11-2022
Pasientforening kontaktet for første gang:	07-10-2022
Møte avholdt mellom Legemiddelverket og pasientforening:	19-10-2022
Rapport ferdigstilt:	10-07-2023
Mottatt firmainnspill til rapport:	23-06-2023
Saksbehandlingstid:	360 dager hvorav 30 dager i kø før tildeling til saksbehandlere og 47 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 283 dager.
Saksutredere:	Ida Jonson Ida Kommandantvold Helga Haugom Olsen Ania Urbaniak
Kliniske eksperter:	Tobias Schmidt Slørdahl Fredrik Schjesvold**
<p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>	

*Opprinnelig bestillingsordlyd: ID2021_143: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte-vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for ciltacabtagene autoleucel til behandling av relapserende og refraktær myelomatose etter minst tre tidligere behandlinger. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

**Har bistått MT-innehaver med utarbeidelsen av dokumentasjonspakken innsendt til Legemiddelverket i den aktuelle saken.

Ordliste

APT	Absolutt prognosetap
AIC	Akaike information criterion
ATT	Average treatment effect on treated (gj.snittlig effekt på MITT-populasjonen)
AE	Adverse event/bivirkning
AUP	Apotekenes utsalgspris
BCMA	B-cell maturation antigen
BIC	Bayesian Information Criterion
CAR	Kimær antigenreseptor
Cilta-cel	Ciltacabtagene autoleucel
CR/sCR	Komplett respons/stringent komplett respons
CRS	Cytokinfrigjöringssyndrom
D eller Dex	Deksametason
Dara	Daratumumab
DOR	Behandlingsvarighet
DVd	Daratumumab (Darzalex), bortezomid (Velcade) og deksametason
EMA	European Medicines Agency
HMAS	Høydosebehandling med autolog stamcelletransplantasjon
HRQoL	Helserelatert livskvalitet
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
IMiD	Immunmodulerende medikament
ITC	Indirekte sammenligning

ITT	Intention-to-treat populasjon (alle inkluderte pasienter)
Kd	(Karfilzomid (Kyprolis) og deksametason
LIS	Sykehusinnkjøp, divisjon Legemidler
mITT	Modifisert intention-to-treat populasjon (kun pasienter som mottok behandling)
MM	Mytippelt myelom/myelomatose (benmargskreft)
MRD	Minimal residual disease
MVA	Merverdiavgift
ORR	Responstrate
OS	Totaloverlevelse
Pan	Panobinostat
PI	Proteasomhemmer
Pd	Pomalidomid (Inmovid) og deksametason
PFS	Progresjonsfri overlevelse
QALY	Kvalitetsjustert leveår
RRMM	Residiverende (tilbakevendende) og refraktær (responderer ikke på behandling) myelomatose
RWE	Real-world evidence
SC	Subkutan
VRd	bortezomid (Velcade), lenalidomid (Revlimid) og deksametason
VRd	bortezomid (Velcade), lenalidomid (Revlimid) og deksametason

1 Bakgrunn

1.1 Problemstilling

Legemiddelverket fikk 13-12-2021 i oppdrag fra Bestillerforum RHF å vurdere prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og ressursbruk ved bruk av ciltacabtagene autoleuvel (Carvykti, heretter benevnt cilta-cel) i henhold til ID2021_143: *En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for ciltacabtagene autoleuvel (Carvykti) til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose, som har fått minst tre tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff, og har vist sykdomsprogresjon under siste behandling².*

Janssen har som dokumentasjonsgrunnlag til denne metodevurderingen levert en kostnad-per-QALY analyse hvor effekt, sikkerhet og kostnader ved behandling med ciltacabtagene autoleuvel (cilta-cel) sammenlignes med fem ulike behandlingsregimer for myelomatose fra fjerde behandlingslinje. Den kliniske dokumentasjonen av cilta-cel bygger på en åpen, multisenter, enarmet, fase II-studie. Sammenligningsgrunnlaget er basert på deler av en ekstern kontrollarm der data er hentet fra en prospektiv studie som ble gjennomført med formål om å estimere relativ effekt av cilta-cel mot relevante standardbehandlinger.

Legemiddelverket har i denne saken vurdert at det ikke foreligger tilstrekkelig grunnlag til å kunne beregne et robust nok estimat på relativ effekt, og følgelig estimere kostnadseffektiviteten av cilta-cel sammenlignet med dagens behandling for aktuell pasientpopulasjon (se Kap. 2.6). Vurderingen bunner i flere momenter; det foreliggende kliniske datagrunnlaget fra ukontrollerte studier med ulikt design e for cilta-cel og dagens standardbehandlinger, ulike tilbakemeldinger fra medisinske fagekspertter om plasseringen av cilta-cel i det norske behandlingsforløpet og følgelig at det er flere relevante komparatorer, samt hensyn til finansieringsstatus for ulike sammenligningsalternativer. Legemiddelverket har følgelig vurdert effekt, sikkerhet og kostnader ved bruk av cilta-cel til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose, som har fått minst tre tidligere behandlinger.

I den økonomiske analysen har Legemiddelverket sammenlignet behandling med cilta-cel med et utvalg av behandlingsalternativer, basert på tilbakemeldinger fra norske medisinske fagekspertter. Sammenligningen av kostnader mellom cilta-cel og behandlingsalternativene er krevende fordi cilta-cel gis som en engangsbehandling, mens samtlige av alternativene gis som kontinuerlig behandling, normalt frem til sykdomsprogresjon/resistens. Videre er det hensyn som må tas i både tidligere og etterfølgende behandlingslinjer, da det ikke er grunn til å anta at cilta-cel vil erstatte dagens alternativer, men heller forflytte ulike regimer bak i behandlingslinjen. Legemiddelverket utforsker ulike kostnadsterskler av cilta-cel, sett i kontekst av vurderinger av effekt på sykdomsutvikling, demonstrert i de foreliggende kliniske studiene av både cilta-cel og ulike sammenligningsalternativer. Det har også nylig blitt publisert resultater fra den randomiserte, fase III-studien, CARTITUDE-4, som viser relativ effekt av cilta-cel sammenlignet

² Oppdatert i tråd med endelig indikasjonsordlyd fra EMA 23.02.2023.

med standardbehandling (DPd eller PVd) for pasienter med 1-3 tidligere behandlingslinjer (mot minimum 3 i CARTITUDE-1) (2). Resultatene fra den første interim-analysen fra CARTITUDE-4 viste en signifikant forbedring i PFS i ved behandling med av cilta-cel (HR = 0,26, 95 % KI; 0,18-0,38). Basert på resultatene fra CARTITUDE-4 har Janssen nå søkt EMA om indikasjonsutvidelse for cilta-cel, til å inkludere «voksne pasienter med RRMM som har mottatt minst en tidligere behandling som inkluderte et IMiD og en PI og som er refraktære mot lenalidomid». Innsendelse av dokumentasjon basert på denne studien vil trolig kunne benyttes som grunnlag for å etablere relativ effekt og beregne kostnadseffektiviteten av cilta-cel hos overnevnte pasientpopulasjon.

1.2 Myelomatose

Myelomatose (benmargskreft, multipelt myelom, MM) er en kreftsykdom som skyldes ukontrollert vekst av antistoffproduserende B-celler, kalt plasmaceller, i benmargen. Når plasmacellene blir ondartede, kalles de myelomceller. Ved myelomatose deler myelomcellene seg uten kontroll og fortrenger plassen til de normale cellene i benmargen, noe som kan føre til benmargssvikt der produksjonen av viktige antistoffer og blodceller er hindret. Myelomcellene sprer seg vanligvis utover i benmargen i knoklene og danner mange små svulster (multiple myelomer) (3).

Myelomatose kan ha et svært ulikt forløp fra person til person, sykdommen kan være residiverende (gjentatte tilbakefall) og/eller refraktær (resistent mot behandling). Plager pasienten først merker er vedvarende smerter som ofte kommer fra skjelettet og/eller nyrene. Svulstvevet fortrenger den normale benmargen og bryter ned benvev slik at det oppstår osteoporose og brudd. Nyrefunksjonen svekkes av proteinavleiringer som blokkerer nyrekanalene. Avhengig av hvor i behandlingsforløpet pasientene er, har de ofte betydelig nedsatt livskvalitet, med redusert fysisk funksjonsevne og smerter. Hyperkalsemi, nyresvikt og infeksjoner er de viktigste komplikasjonene forbundet med sykdommen. Nyresvikt og ukontrollerbare infeksjoner er de viktigste dødsårsakene (3, 4).

Prognosen viser stor heterogenitet, men myelomatose er fortsatt i de aller fleste tilfeller en uhelbredelig sykdom. Median overlevelse var 3-5 år, men mye tyder på at overlevelsen nå er betydelig lenger. Andelen som fortsatt lever fem år etter diagnose, har økt fra 37 % i 2002 til 62,5 % i 2021 (5).

1.2.1 Pasientgrunnlag

I 2021 ble det diagnostisert 539 nye tilfeller av myelomatose i Norge, mens prevalensen var 3 037.

Risikoen for å bli rammet av myelomatose øker med alderen. I perioden 2016–2020 var median alder ved diagnosetidspunktet blant norske pasienter 71,0 år (5).

Janssen henviser til tall fra Kreftregisteret som utgangspunkt i forsøket på å estimere pasientgrunnlaget. De benytter deretter real-world evidence (RWE) fra en tysk studie for å innskrenke aktuell populasjon i tråd med indikasjonsordlyden og forventet nødvendig helsetilstand eller funksjonsstatus (6). Den tyske studien fant at omtrent 12 % (411/3 384) av RRMM-pasienter var trippelklasse-eksponerte. Av disse hadde 32,6 % (134/411) ECOG-status 0-1, som var et av inklusjonskriteriene i fase II-studien for cilta-cel. Basert på prevalsen hentet fra Kreftregisteret estimerer Janssen derfor at 119 norske pasienter er aktuelle for behandling med cilta-cel. Janssen har konferert med en norsk kliniker, for å validere dette estimatet. Denne kliniker forteller at omtrent 150 pasienter kan forventes å være aktuelle for behandling med cilta-cel, herunder basert på tidligere eksponering av et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff, samt antas å være i god nok form til å tåle behandlingsprotokollen med cilta-cel.

Det er imidlertid flere utfordringer som gjør at estimatet på 150 pasienter som forventes å være aktuelle for behandling med cilta-cel, herunder basert på tidligere eksponeringer og funksjonsstatus, trolig ikke er realistisk anslag. Utfordringene er i hovedsak todelt; produksjonsbegrensninger for behandlingen/ legemiddelet fra leverandør, og kapasiteten knyttet til gjennomføringen av behandlingsprotokollen på norske sykehus. Den norske kliniker Janssen har konferert med estimerer at, på grunn av begrensninger i kapasitet vil kun 10 pasienter kunne motta behandling med cilta-cel årlig. Dette er en vesentlig innskrenking av potensiell aktuell populasjon.

Janssen forventer et lavere opptak innledningsvis, med 5 behandlede pasienter første året, etterfulgt av 9 i år 2, før en stabilisering på 10 pasienter årlig de tre påfølgende årene (frem til år 5). Dette er også validert med den norske kliniker, etter diskusjoner om produksjons- vs. behandlingsskapasitet. I sin budsjettanalyse har Janssen også trukket fra pasienter som gjennomgår leukaferese, men ikke får infusjon med cilta-cel.

Legemiddelverket har liten mulighet til å validere eller etterprøve Janssen sine forutsetninger knyttet til produksjonsutfordringer av cilta-cel. Legemiddelverket har imidlertid spurt norske medisinske fageksperter om størrelsen på aktuell pasientpopulasjon, samt forutsetninger knyttet til kapasitet ved norske sykehus, både dagens situasjon og vurderinger om fremtidig kapasitet.

Tabell 1. Anslag på antall pasienter som omfattes av indikasjonsordlyden og har god nok funksjonsstatus til å gjennomføre behandlingsprotokollen til cilta-cel, Janssen sine estimer, samt innspill fra medisinske fagekspert til Legemiddelverket.

		År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Janssen	Aktuell populasjon	150	150	150	150	150
	Forventet behandlet	5	9	10	10	10
Kliniker A	Aktuell populasjon	150	150	150	150	150
	Forventet behandlet	5	9	10	10	10
Kliniker B	Aktuell populasjon	150	150	150	150	150
	Forventet behandlet	5	10	25	50	50

De medisinske fagekspertene Legemiddelverket har konferert med er samstemte på den totale aktuelle pasientpopulasjonen, på omtrent 150 pasienter årlig, som omfattes av indikasjonsordlyden og som har god nok funksjonsstatus. Det er imidlertid noe ulik tilbakemelding angående forventet kapasitet hos norske sykehus.

En av fagekspertene forteller at kapasitetsbegrensningen i størst grad vil ligge i produksjonskapasiteten for CAR-T fra leverandøren sin side, og ikke hos norske sykehus og deres kapasitet til å behandle pasienter med CAR-T. Hen forteller også at det er naturlig at alle sykehus som i dag behandler myelomatosepasienter med høydosebehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS) også vil være de sykehusene som behandler pasienter med CAR-T. I dag er det kun Oslo Universitetssykehus som gjennomfører CAR-T behandling, og hen forteller at det trolig skyldes at det hittil kun har vært innført for en svært liten gruppe pasienter (RR-ALL). Imidlertid ble det nylig innført en CAR-T behandling hos en pasientpopulasjon med diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL), med en anslått aktuell populasjon på 20 pasienter årlig. Hen anslår at dette vil medføre økning i kapasitet.

Fageksperten forteller videre at alle sykehus som driver med høydosebehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS) ved myelomatose og som har erfaring med bispesifikk antistoffbehandling vil være kvalifiserte behandlingssteder. Dette innebærer at både OUS, St. Olavs og Haukeland Universitetssykehus er kvalifiserte. I tillegg kreves det sertifisering av sykehus som skal gjennomføre behandling med cilta-cel, såkalt REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy) sertifisering³. Fageksperten anslår at så snart prosedyrer og godkjenninger (herunder sertifisering fra produsent) er på plass vil kapasiteten for CAR-T ved myelomatose ligge godt over 50 pasienter per år. Dette er da anslag med hensyn til kapasitetsmulighet på norske sykehus, og tar ikke i betraktning eventuelle produksjonsutfordringer hos leverandør.

En annen fagekspert forteller at det kun er Oslo Universitetssykehus (OUS) som er kvalifisert til å gi CAR-T behandling i dag, og at det ikke foreligger noen konkret plan med hensyn til utbygging av fremtidig kapasitet (ressurser og personell). Hen forteller videre at utviklingen i et 10-årsperspektiv trolig vil gå sakte fra både sykehuset og leverandøren sin side.

Som beskrevet ovenfor vil produksjons- vs. behandlingsskapasitet begrense pasientpopulasjonen vesentlig fra antallet pasienter som kunne hatt nytte av behandling med cilta-cel. Samtlige medisinske fagekspertene skisserer derfor et *nasjonalt behandlingsråd/tumor board*, lignende det som i dag brukes for å selektere pasienter for organtransplantasjon. Legemiddelverkets metodevurderinger gjennomføres alltid på gruppenivå, men gitt det overnevnte utfordringsbildet vil Legemiddelverket diskutere pasientpopulasjonen mer inngående i Kap. 3, samt påvirkningen dette har på de forventende budsjettkonsekvensene ved en eventuell innføring av cilta-cel. Vi vil imidlertid påpeke at utvelgelsen av seleksjonskriterier knyttet til et slikt *nasjonalt behandlingsråd/tumor board* vil ligge utenfor Legemiddelverkets metodevurdering.

³ Les mer om REMS programmet for cilta-cel her: <https://www.carvyktirems.com/#Main>

1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Myelomatose er en alvorlig sykdom som det i dag ikke finnes noe kur for. Prognosen har derimot blitt stadig bedre med årene. Yngre pasienter har betydelig bedre prognose enn eldre pasienter. Denne metodevurderingen gjelder for en pasientpopulasjon som har begrenset tilgang til effektiv behandling, hvor sykdommen har vist seg å være refraktær ovenfor mye av dagens behandlingsalternativer. Prognosen er derfor svært dårlig, for hele populasjonen med myelomatose som har mottatt tre tidligere behandlingslinjer er estimert median overlevelse på om lag 1-2 år basert på tall fra myelomatoseregisteret i Midt-Norge. Den høyt selekterte populasjonen som vil kunne motta behandling med cilta-cel i norsk klinisk praksis vil sannsynligvis ha bedre prognose, da dette antakelig vil være yngre og friskere pasienter.

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Dette kriteriet får kun betydning dersom Janssen dokumenterer kostnadseffektivitet ved hjelp av en kostnad-effekt-analyse. Legemiddelverket har vurdert at det ikke foreligger tilstrekkelig dokumentasjon til å kunne beregne et estimat på relativ effekt. Legemiddelverket har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

I en nylig gjennomført metodevurdering av isatuksimab til behandling av voksne pasienter med tilbakevendende og refraktær myelomatose som har fått minst to tidligere behandlingsregimer (inkludert lenalidomid og proteasomhemmer, og med påvist sykdomsprogresjon etter siste behandling har Legemiddelverket beregnet et absolutt prognosetap (APT) på ca. 10 kvalitetsjusterte leveår (QALYs)(1). Komparator i metodevurderingen av isatuksimab var pomalidomid i kombinasjon med deksametason (Pd), som også er en av de aktuelle komparatorregimene i denne metodevurderingen. Pasientpopulasjonen i norsk klinisk praksis som er aktuell for behandling med cilta-cel er imidlertid vesentlig yngre enn pasientpopulasjonen i metodevurderingen for isatuksimab. Forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen viser et spenn på 27-19 QALYs i aldersspennet 50-60 år. I alvorlighetsberegningene for isatuksimab er median alder for aktuelle pasienter vurdert til 70 år. Norske medisinske fagekspert har vurdert at median alder for pasienter aktuelle for behandling med cilta-cel vil ligge rundt 55 år i den selekterte populasjonen (10 pasienter i året). Dersom kapasiteten økes, vurderer en medisinsk fagekspert at median alder vil ligge rundt 60 år. I tillegg er isatuksimab indisert til behandling i en tidligere behandlingslinje enn cilta-cel og pasientene vil følgelig kunne ha en moderat bedre prognose. Samlet sett vurderer Legemiddelverket at det er sannsynlig at APT vil ligge omkring 8-10 QALYs høyere for pasientpopulasjonen i denne metodevurderingen enn for pasientpopulasjonen i metodevurderingen for isatuksimab. Det kan være at alvorligheten er noe ulik for de 10 selekterte pasientene som vil kunne motta behandlingen sammenlignet med hele den aktuelle pasientpopulasjonen på 150 pasienter. De 10 selekterte pasientene vil ha flere forventede gjenværende QALYs enn de 150 aktuelle pasientene da gjennomsnittsalderen vil være lavere, og det er sannsynlig at den høyt selekterte populasjonen vil ha bedre prognose enn hele den aktuelle pasientpopulasjonen.

1.4 Behandling av myelomatose i fjerde linje eller senere

1.4.1 Behandling med ciltacabtagene autoleucel

- Indikasjon**
 Til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose, som har fått minst tre tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff, og har vist sykdomsprogresjon under siste behandling.
- Virkningsmekanisme**
 Ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel) er en form for immunterapi der pasientens egne T-celler hentes ut og reprogrammeres slik at de gjenkjenner og binder BCMA på myelomcellene. Dette gjøres ved at et gen som koder for en kimær antigenreseptor (CAR) som gjenkjenner BCMA settes inn i T cellene ved hjelp av et vektorvirus. BCMA er et protein som uttrykkes på overflaten til plasmaceller og er spesielt høyt uttrykt på myelomceller. Når de reprogrammerte T cellene føres tilbake til pasienten, vil de binde BCMA på kreftcellene og proliferere og aktiveres slik at de dreper kreftcellene.
- Dosering**
 Cilta-cel tilvirkes til hver enkelt pasient. Tabellen under viser en forenklet versjon av behandlingsforløpet/-protokollen.

Tabell 2 Forenklet versjon som behandlingsforløpet/-protokollen for ciltacabtagene autoleucel

Når	Hva skjer	Hvorfor
Omtrent 4 uker før infusjon med cilta-cel.	Det hentes ut blod fra pasienten og de hvite blodcellene separeres ut fra blodet og høstes (leukafarese) for å sendes til produksjonssenteret.	Cilta-cel lages ved å genmodifisere pasientens egne hvite blodceller. Produksjonssenter er oppgitt av Janssen til å være i New Jersey (USA).
Mellom 1-3 uker før infusjon.	Standardbehandling for myelomatose gis etter behov («bridging therapy», såkalt «overgangsbehandling»).	Prosessen med å lage cilta-cel tar omtrent 4 uker. I denne tiden kan man gi annen behandling av myelomatosen, slik at den ikke forverres.
Omtrent en 5-7 dager før infusjon.	En behandling som kalles et «lymfodepleterende regime» gis i 3 dager. Intravenøs behandling med fludarabin og syklofosamid er den anbefalte behandlingen.	Behandlingen reduserer antallet hvite blodceller i blodet, slik at de genmodifiserte hvite blodcellene i cilta-cel kan øke i antall når de returneres til kroppen.
30-60 minutter før infusjon.	Antihistaminlegemidler og/eller febernedsettende som paracetamol kan gis.	For å forhindre en allergisk reaksjon.
Start av infusjon med cilta-cel.	Cilta-cel gis som en infusjon i blodåren. Dette vil finne sted på sykehus og vil ta mindre enn 60 minutter. Behandlingen skal kun gis én gang.	Tilføre kroppen CAR-T celler som vil finne og spesifikt binde til myelomcellene. Når CAR-T cellene binder til myelomcellene vil de aktiveres, øke i antall og angripe myelomcellene.

Etter behandling med cilta-cel.	Pasienter skal overvåkes daglig de første 14 dagene etter cilta-cel-infusjon ved et kvalifisert behandlingssted, og deretter regelmessig i ytterligere 2 uker etter infusjon, for tegn og symptomer på CRS, nevrologiske hendelser og andre toksisiteter. Pasienter skal instrueres om å oppholde seg i nærheten av et kvalifisert behandlingssted i minst 4 uker etter infusjon.	For at legen skal kunne sjekke om behandlingen fungerer og behandle eventuelle bivirkninger. Ved alvorlige bivirkninger må pasienten legges inn på sykehuset til bivirkningene er under kontroll og det er trygt å reise hjem.
---------------------------------	---	--

Cilta-cel behandlingen gis som én enkelt infusjon med $0,5 - 1,0 \times 10^6$ CAR-positive viable T-celler per kg kroppsvekt, med en maksimal dose på 1×10^8 CAR-positive viable T celler per infusjon.

- *Bivirkninger*

De vanligste bivirkningene av cilta-cel (opplevd av ≥ 20 % av pasienter) var nøytropeni (91 %), cytokinfrigjøringsyndrom (CRS) (88 %), pyreksi (88 %), trombocytopeni (73 %), anemi (72 %), leukopeni (54 %), lymfopeni (45 %), smerte i muskler og skjelett (43 %), hypotensjon (41 %), fatigue (40 %), transaminaseøkning (37 %), øvre luftveisinfeksjon (32 %), diaré (28 %), hypokalsemi (27 %), hypofosfatemi (26 %), kvalme (26 %), hodepine (25 %), hoste (25 %), takykardi (23 %), frysninger (23 %), encefalopati (22 %), redusert appetitt (22 %), ødem (22 %), neurotoksisitet (21 %) og hypokalemi (20 %).

CRS og neurotoksisitet er bivirkninger med behov for nøye oppfølging, som ofte krever innleggelse på sykehus for behandling og overvåkning.

For utfyllende informasjon, se preparatomtalen til Carvykti (7).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det foreligger nasjonale retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer, revidert i 2021 (8). Myelomatose behandles i hovedsak medikamentelt, og ettersom det ikke eksisterer noen kurativ behandling for myelomatose tar dagens behandling sikte på å kontrollere sykdommen, bedre pasientens livskvalitet og forlenge overlevelsen (9). Myelomatose kjennetegnes av stadige tilbakefall av sykdommen på tross av god respons på behandling som induserer remisjon. Ved sykdomsprogresjon initieres nye behandlingslinjer, som ofte gir gradvis kortere varighet på sykdomsremisjonen som oppnås, og som resulterer i at pasienten ofte blir refraktær overfor behandlingene som administreres.

Anbefalt førstelinjebehandling for pasienter under 70 år, samt veldig spreke pasienter over 70 år, er høydose kjemoterapi med autolog stamcellestøtte (HMAS). For pasienter som ikke er aktuelle for HMAS er førstevalget en kombinasjon av bortezomib, lenalidomid og deksametason (VRd). Ved tilbakefall av sykdom etter første behandlingslinje anbefaler retningslinjene at behandlingen tilpasses den enkelte pasient basert på blant annet pasientens alder, funksjonsstatus, komorbiditeter, tidligere behandlinger, medikamentenes bivirkningsprofil mv. Når pasienter er refraktære for enkelmedikamenter bør disse utelukkes ved valg av behandlingsregime, og triplettregimer foretrekkes foran dublettegimer. Aktuelle legemidler benyttes sammen i en lang rekke ulike kombinasjoner. Legemidlene som er aktuelle for bruk i ulike behandlingsregimer kan deles i ulike klasser:

Tabell 3. Klasseinndeling av legemidler til behandling av myelomatose.

Legemiddelklasse	Legemidler (virkestoff)
Alkylerende medikamenter:	melfalan, syklofosamid, bendamustin
Immunmodulerende medikamenter (IMiD):	talidomid, lenalidomid, pomalidomid
Proteasomhemmere (PI):	bortezomib, karfilzomib, iksazomib
Antistoffer:	daratumumab (α -CD38), elotuzumab (α -SLAMF7), isatuksimab (α -CD38)
Kortikosteroider:	Deksametason

Handlingsprogrammet anbefaler følgende behandlingsalgoritme for en såkalt «standard» pasient:

Tabell 4. Anbefalt behandlingsalgoritme for en "standard" myelomatosepasient (Kilde: Handlingsprogrammet).

Behandlingslinje	Regime (basert på)	Vanligste kombinasjon i norsk klinisk praksis
Førstelinde	HMAS; induksjonsbehandling – stamcellehøsting – høydose kjemoterapi – reinfusjon av stamceller – konsolidering – vedlikeholdsbehandling (for pasienter > 70 år – basert på bortezomib og lenalidomid)	Induksjonsbehandling: VRd eller Dara-VTd Høydose kjemoterapi: melfalan Konsolidering: VRd eller Dara-VTd Vedlikeholdsbehandling: lenalidomid VRd - bortezomid, lenalidomid og deksametason Dara-VTd - daratumumab, bortezomib, talidomid og deksametason
Andrelinje	Basert på daratumumab	DVd (Daratumumab, bortezomid og deksametason)
Tredjelinje	Basert på karfilzomib	Kd (Karfilzomid og deksametason (mulighet for å legge til bendamustin))
Fjerdelinje	Basert på pomalidomid	Pd (Pomalidomid og deksametason (mulighet for å legge til bendamustin))
Femtelinde	Belantamab mafodotin	Belantamab mafodotin monoterapi

1.4.3 Komparator

Å etablere komparator for fjerdelinjebehandling av myelomatose er krevende. Behandling i fjerde linje vil være avhengig av hva pasienten har fått i tidligere linjer, som igjen vil være avhengig respons på tidligere linjer og tilgjengelighet av ulike medikamenter ved tidspunktet for initiering av tidligere behandling. Tilbakemelding fra det kliniske miljøet har vært delt, en medisinsk fagekspert anslår at innføring av cilta-cel fra fjerde linje sannsynligvis vil fortrenge behandling med Pd (50 %), Kd (30 %), DVd (<10 %) og «annet» (>10 %). En annen medisinsk fagekspert Legemiddelverket har kontaktet anslår at innføring av cilta-cel fra fjerde linje sannsynligvis vil fortrenge behandling med belantamab mafodotin (80 %) og Pd (20 %), da hen vurderer at cilta-cel i hovedsak vil bli gitt i femte linje. En medisinsk fagekspert har spilt inn at det også er pasienter som innrulleres i kliniske studier, noe som bidrar til heterogenitet i tidligere behandling og dermed aktuell komparator.

Det fremkommer av retningslinjene for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler at i de tilfeller der det ikke er avklart om komparator er kostnadseffektiv, vil en analyse mot denne komparatoren normalt ikke belyse kostnadseffektiviteten i tilstrekkelig grad. Pomalidomid, som er den anbefalte behandlingen i fjerde linje i handlingsprogrammet, er ikke er metodevurdert eller innført i Nye metoder-systemet, noe som kompliserer vurderingen av effekt og kostnader for komparator ytterligere.

Legemiddelverket velger derfor å ikke etablere én komparator, men heller belyse effekt og kostnader relativt til ulike behandlingsregimer som av medisinske fagekspertene og Janssen blir fremhevet som aktuelle komparatorer. De medisinske fagekspertene har spilt inn at syklofosamid i svært liten grad kombineres med Pd og Kd i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket mener derfor at relevante komparatorer for denne metodevurderingen er Pd, Kd, DVd og belantamab mafodotin.

Doseringen av komparatorene som benyttes i Legemiddelverkets kostnadsberegninger vises i Tabell 29, og er hentet fra handlingsprogrammet for maligne blodsykdommer og/eller preparatomtalen. Legemiddelverket vil benytte ulike kombinasjoner/fordelinger av sammenligningsalternativer i kostnadsberegningene, for å vise ulike scenarier/variasjoner.

Tabell 5. Sammenligningsalternativer, doseringer og fordeling av disse i norsk klinisk praksis.

Legemiddelverkets relevante sammenligningsalternativer	Dosering av regimet benyttet i kostnadsberegning	Fordeling A	Fordeling B
DVd: Daratumumab Bortezomib Deksametason	21-dagerssykluser (3 uker) Daratumumab 1 800 mg sc ukentlig i 3 sykluser (9 uker) Daratumumab hver 3. uke i syklus 4–8 (uke 10-24) Hver 4. uke fra uke 25 Bortezomib dag 1, 4, 8, 11 i de 8 første (3-ukers)-syklusene (2 dager i uka) Deksametason 20 mg dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 10, 11 i de 8 første (3-ukers)-syklusene	8 %	-
Pd: Pomalidomid (4 mg) Deksametason (40 mg)	28-dagers syklus (4 uker) Anbefalt startdose er 4 mg pomalidomid oralt én gang daglig på dag 1 til 21 av hver 28-dagers syklus. Anbefalt dose deksametason er 40 mg oralt én gang daglig på dagene 1, 8, 15 og 22 av hver 28-dagers syklus.	50 %	20 %
Kd: Carfilzomib Deksametason 20 mg PO	28-dagers syklus (4 uker) Carfilzomib (20/56 mg/m ² IV) hver uke i tre uker (dag 1, 2, 8, 9, 15 og 16), etterfulgt av en 12-dagers hvileperiode (dag 17 til 28) som vist i tabell 2. Carfilzomib administreres med en startdose på 20 mg/m ² (maksimumsdose 44 mg) i syklus 1 på dag 1 og 2. 1,72m ² = 35 mg (10+30) Dersom dosen tolereres, økes den på dag 8 i syklus 1 til 56 mg/m ² (maksimumsdose 123 mg). 1,73 m ² = 97 mg (60+30+10). 20 mg deksametason	30 %	-
Belantamab mafodotin	21-dagerssykluser (3 uker) Belantamab mafodotin 2,5 mg/kg hver tredje uke (antatt 75 kg =187,5 mg)	12 %	80 %

1.4.4 Behandling med pomalidomid og deksametason (Pd)⁴

- **Indikasjon**
Pomalidomid er indisert i kombinasjon med deksametason til behandling av voksne med residiverende og refraktær myelomatose som har fått minst 2 tidligere behandlingsregimer, inkludert lenalidomid og bortezomib, og har hatt sykdomsprogresjon ved forrige behandling. Pomalidomid er også indisert, i kombinasjon med bortezomib og deksametason, til behandling av voksne med myelomatose som har fått minst ett tidligere behandlingsregime, inkludert lenalidomid.
- **Virkningsmekanisme**
Pomalidomid er et immunmodifiserende virkestoff som virker mot kreft (antineoplastisk aktivitet). I behandling av myelomatose virker den på flere måter; den hemmer vekst og induserer apoptose (celledød) av myelomceller, forebygger utvikling av blodkar/blodforsyning i tumor og stimulerer immunforsvaret til å angripe tumorcellene.
- **Dosering**
Anbefalt startdose av pomalidomid er 4 mg peroralt 1 gang daglig på dag 1-21 i hver 28-dagers syklus.
Anbefalt dose deksametason er 40 mg peroralt 1 gang daglig på dag 1, 8, 15 og 22 i hver 28-dagers behandlingssyklus.
Behandling med pomalidomid kombinert med deksametason skal gis til sykdomsprogresjon eller til uakseptabel toksisitet oppstår.
- **Bivirkninger**
De vanligst rapporterte bivirkningene (opplevd av $\geq 10\%$ av pasienter) i kliniske studier har vært anemi (45,7 %), nøythropeni (45,3 %) og trombocytopeni (27 %), fatigue (28,3 %), pyreksi (21 %), perifert ødem (13 %), pneumoni (10,7 %) og perifer nevropati (12,3 %).

For utfyllende informasjon se preparatomtalen til Imnovid (10).

1.4.5 Behandling med karfilzomib og deksametason (Kd)

- **Indikasjon**
Karfilzomib er indisert i kombinasjon med daratumumab og deksametason, med lenalidomid og deksametason eller med deksametason alene til behandling av myelomatose hos voksne som har mottatt minst én tidligere behandling.
- **Virkningsmekanisme**
Karfilzomib er en proteasomhemmer som binder selektivt 20S-proteasomet, et enzym som er ansvarlig for nedbrytning av en rekke cellulære proteiner. Hemming av proteasomet fører til stans i cellesyklus, induksjon av apoptose og inhibisjon av tumorvekst.
- **Dosering**
Karfilzomib gis som en 30 minutters intravenøs infusjon på 2 påfølgende dager, hver uke i 3 uker (dag 1, 2, 8, 9, 15 og 16), etterfulgt av en 12 dagers hvileperiode (dag 17 til 28).

⁴ Ikke metodevurdert eller innført i Nye metoder-systemet.

Karfilzomib administreres med en startdose på 20 mg/m² (maksimal dose 44 mg) i syklus 1 på dag 1 og 2. Dersom dosen tolereres, økes den på dag 8 i syklus 1 til 56 mg/m² (maksimal dose 123 mg).

Deksametason administreres som 20 mg peroralt på dag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 og 23 i 28 dagers syklusene. Deksametason skal gis ½ – 4 timer før karfilzomib.

Behandling med karfilzomib kombinert med deksametason kan gis til sykdomsprogresjon eller til uakseptabel toksisitet oppstår.

- **Bivirkninger**

De vanligste bivirkningene ved behandling med karfilzomib (forekom hos > 20 % av pasientene) var: anemi, fatigue (utmattelse), trombocytopeni, kvalme, diaré, pyreksi, dyspné, luftveisinfeksjon, hoste og nøytpeni.

For utfyllende informasjon se preparatomtalen til Kyprolis (11).

1.4.6 Behandling med daratumumab, bortezomib og deksametason (DVd)

- **Indikasjon**

Daratumumab og bortezomib er indisert i ulike kombinasjoner til myelomatose, relevant indikasjon for denne metodevurderingen er:

Daratumumab er indisert i kombinasjon med bortezomib og deksametason, til behandling av voksne med myelomatose som har fått minst én tidligere behandling.

- **Virkningsmekanisme**

Daratumumab er et antistoff som binder til CD38-proteinet som uttrykkes på overflaten av celler ved ulike typer blodkreft inkludert myelomceller, samt andre celletyper og vev. Daratumumab hemmer vekst av tumorceller som uttrykker CD38 og induserer tumorcellelyse via komplement-avhengig cytotoxiskitet (CDC), antistoff-avhengig cellemediert cytotoxiskitet (ADCC) og antistoff-avhengig cellulær fagocytose (ADCP). Daratumumab har i tillegg noen immunmodulerende effekter som kan bidra til klinisk respons. Bortezomib er en proteasomhemmer, som hemmer 26S-proteasomet, som degraderer proteiner bundet til ubiquitin. Ubiquitin-proteasom-koblingen spiller en sentral rolle i reguleringen av omsetningen av spesifikke proteiner og dermed opprettholdelse av homeostase i cellene. Hemming av 26S-proteasomet forhindrer proteolyse og påvirker derved flere kaskader av intracellulære signaleffekter, som til slutt resulterer i kreftcelledød.

- **Dosering**

Anbefalt dose bortezomib er 1,3 mg/m² kroppsoverflate to ganger ukentlig i 2 uker på dagene 1, 4, 8 og 11 i en 21 dagers behandlingssyklus. Det anbefales at pasienter får 2 sykluser. Pasienter som responderer, men ikke oppnår fullstendig remisjon, anbefales totalt 8 sykluser.

Anbefalt dose deksametason er 40 mg peroralt 1 gang daglig på dag 1, 8, 15 og 22 i hver 28-dagers behandlingssyklus.

Behandling med daratumumab kombinert med bortezomib og deksametason skal gis til sykdomsprogresjon eller til uakseptabel toksisitet oppstår.

- **Bivirkninger**

De vanligst rapporterte bivirkningene (opplevd av ≥ 10 % av pasienter) i kliniske studier har vært anemi (45,7 %), nøytpeni (45,3 %) og trombocytopeni (27 %), fatigue (28,3 %), pyreksi (21 %), perifert ødem (13 %), pneumoni (10,7 %) og perifer nevropati (12,3 %).

For utfyllende informasjon se preparatomtalene til Darzalex og Velcade (12, 13).

1.4.7 Behandling med belantamab mafodotin

- *Indikasjon*
Monoterapi for behandling av multippelt myelom hos voksne, som har fått minst 4 tidligere behandlinger og med sykdom som er refraktær for minst én proteasomhemmer, ett immunmodulatorisk middel og et anti-CD38 monoklonalt antistoff, og som har vist sykdomsprogresjon ved den siste behandlingen.
- *Virkningsmekanisme*
Belantamab mafodotin består av et monoklonalt antistoff som er festet til et celledrepende (cytotoksisk) molekyl. Antistoffet fester seg til et protein på overflaten til myelomatosecellene og leverer det cytotoxiske molekylet inn i cellen. Inne i cellen vil molekylet hemme cellens evne til å vokse og dele seg, som fører til at cellen dør.
- *Dosering*
Anbefalt dose er 2,5 mg/kg kroppsvekt, gitt som intravenøs infusjon hver 3. uke, til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Ved bivirkninger kan det være aktuelt med midlertidige behandlingsopphold eller dosereduksjon.
- *Bivirkninger*
De vanligste bivirkningene som er observert ved behandling med belantamab mafodotin inkluderer keratopati (skade på øyets hornhinne) og trombocytopeni (lavt blodplatetall). De vanligste alvorlige bivirkningene inkluderer lungebetennelse, feber og infusjonsrelaterte reaksjoner.

For utfyllende informasjon henvises det til preparatomtalen for Blenrep (14).

2 Dokumentasjon for å vise relativ effekt

Cilta-cel ble innvilget betinget markedsføringstillatelse (MT) av Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) 25. mai 2022 til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose, som har fått minst tre tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff, og har vist sykdomsprogresjon under siste behandling.

Janssen har levert dokumentasjon fra den åpne, enarmede, fase Ib/II-studien CARTITUDE-1, som undersøkte effekt og sikkerhet av cilta-cel. CARTITUDE-1 er den viktigste studien som ligger til grunn for betinget MT. Janssen har i tillegg levert data fra "proof-of-concept" fase I-studien LEGEND-2.

Janssen har videre estimert relativ effekt av cilta-cel sammenlignet med dagens standardbehandling gjennom en indirekte sammenligning (ITC) med den prospektive, observasjonelle studien LocoMMotion. På forespørsel fra Legemiddelverket ettersendte Janssen et systematisk litteratursøk som dokumenterte klinisk nytte, helsenytte, og kostnader ved relevante behandlinger for pasienter med RRMM.

I tillegg til den indirekte sammenligningen mot LocoMMotion sendte Janssen, på forespørsel fra Legemiddelverket om en diskusjon rundt relevante behandlingsoalternativer, inn flere indirekte sammenligninger;

- En ITC som sammenlignet cilta-cel med standardbehandling basert på Flatiron-databasen
- En ITC basert på den retrospektive studien MAMMOTH
- En ITC basert på langtidsoppfølging fra daratumumab-studiene POLLUX, CASTOR og EQUULEUS som dokumenterer effekt av legens valgte behandling etter progresjon på daratumumab.

Resultatene fra CARTITUDE-1 og den indirekte sammenligningen med LocoMMotion-studien danner dokumentasjonsgrunnlaget for kostnad-per-QALY analysen til Janssen. Legemiddelverket har imidlertid i denne saken vurdert at det ikke foreligger tilstrekkelig dokumentasjon for å kunne tallfeste relativ nytte på en troverdig måte, og har følgelig ikke estimert kostnadseffektiviteten av cilta-cel sammenlignet med dagens standardbehandling for aktuell pasientpopulasjon. Dette beskrives nærmere i avsnitt 2.2, 2.4.2 og 2.6.

2.1 Dokumentasjon av effekten av cilta-cel

Tabell 6 Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/ kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
CARTITUDE-1 (NCT03548207) Fase Ib/II (15, 16)	Voksne pasienter med myelomatose (MM) som har mottatt ≥ 3 tidligere behandlingslinjer, inkludert en PI, IMiD og et anti-CD38 antistoff eller var dobbeltrefraktære mot PI og en ImiD. ECOG 1 eller 0 (N=113 (ITT), hvorav 97 pasienter fikk infusjon med cilta-cel (mITT))	Kondisjonering: syklofosamid i.v. 300mg/m ² + fludarabin i.v. 30mg/m ² daglig i 3 dager etterfulgt av Cilta-cel i.v. 0.75 \times 10 ⁶ (0.5–1.0 \times 10 ⁶) CAR-positive viable T-celler/kg “Bridging therapy” var tillatt ved behov	N/A Enarmet studie	Responstrate (ORR) Sikkerhet (AE)	Progresjonsfri overlevelse (PFS) Totaloverlevelse (OS) Andel pasienter med “minimal residual disease” (MRD) ¹ Responsvarighet (DoR) Tid til respons (TTR) Livskvalitet (HRQoL)
LEGEND-2 (NCT03090659) Fase I (17)	Voksne pasienter med MM, refraktære mot ≥ 3 tidligere behandlingsregimer, hvor ett måtte ha inneholdt bortezomib (N=74)	Kondisjonering: syklofosamid i.v. 300mg/m ² på dag - 5, -4 og -3 før cilta-cel infusjon, median 0.51 \times 10 ⁶ (0.07–2.1 \times 10 ⁶) CAR-positive viable T-celler/kg	N/A Enarmet studie	Sikkerhet (AE)	Responsrater (ORR, CR, PR, VGPR, PR) ² Endringer i uttrykk av immunglobuliner i serum og myelomceller i benmarg BCMA uttrykk Antall CAR T celler PFS OS DoR

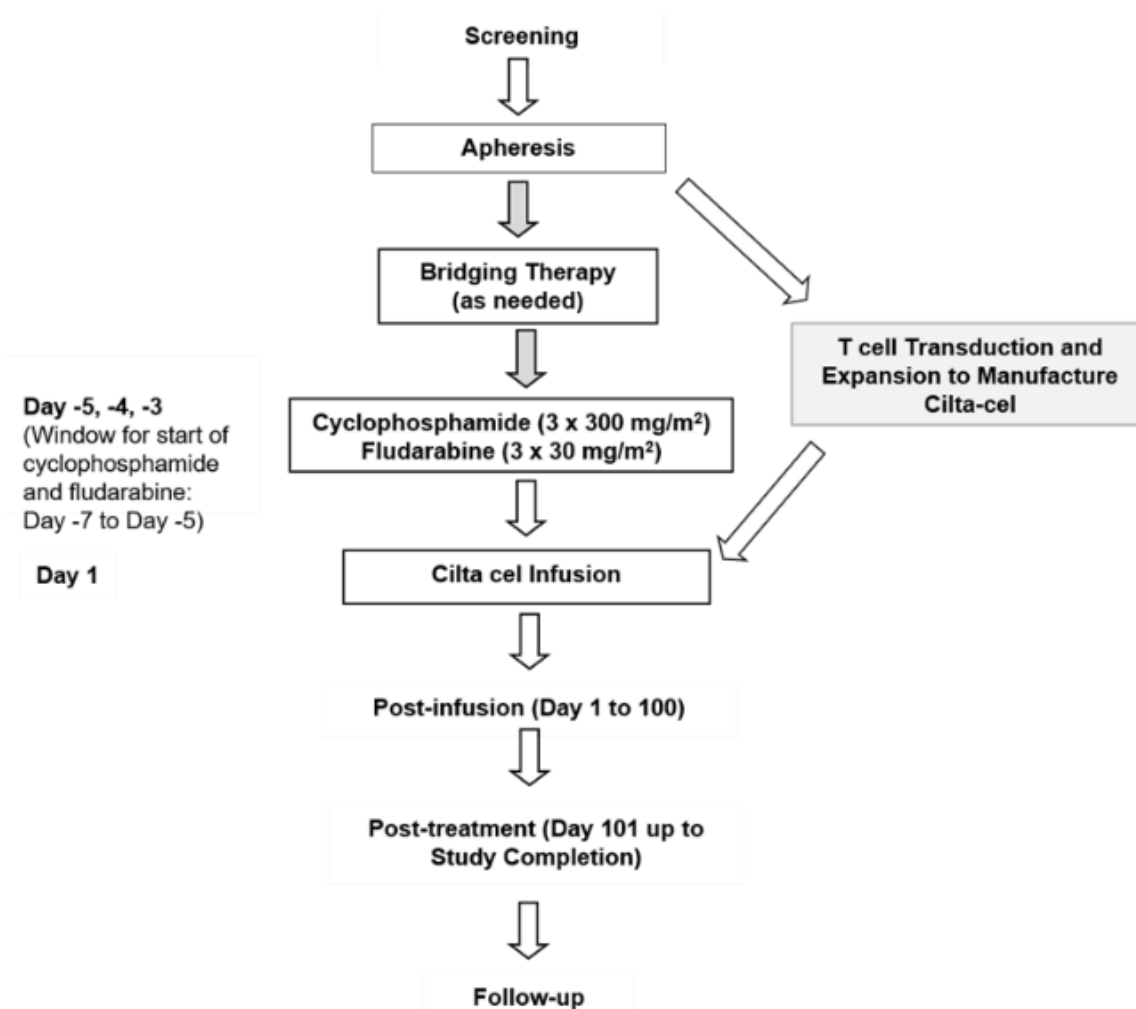
¹ MRD – defineres som restsykdom som kun kan detekteres med de mest sensitive metoder som er tilgjengelig

0 CR – komplett respons, VGPR – veldig god delvis respons, PR – delvis respons, ORR – delvis respons eller bedre (PR+VGPR+CR+sCR)

0 sCR – «stringent» komplett respons – komplett respons med normal lettjede ratio og ingen klonale plasmaceller i beinmargen ved immunhistokjemi eller immunfluorescens.

CARTITUDE-1

CARTITUDE-1 er en åpen, enarmet fase Ib/II studie som undersøker effekt og sikkerhet av cilta-cel i voksne pasienter med RRMM som hadde målbar sykdom ved screening. Pasientene måtte ha mottatt minst tre tidligere behandlingslinjer eller være dobbeltrefraktære mot en PI og et IMiD, de skulle tidligere ha mottatt en PI, et IMiD og et anti-CD38 antistoff og hatt progresjon under eller innen 12 mnd. etter siste behandling mot myelomatose. Fra juli 2018 til oktober 2019 ble totalt 113 pasienter inkludert i studien, hvorav 97 pasienter mottok behandling med cilta-cel.



Figur 1 Studiedesign CARTITUDE-1 (Kilde: Janssen)

Studiebehandlingen består av tre steg:

- afaese for å hente ut celler (perifere mononukleære blodceller (PBMC) som inkluderer T celler), definert som tidspunktet for innrulling i studien. Pasientene kunne motta «bridging therapy» ved klinisk behov, for å stabilisere sykdommen mens cilta-cel var under produksjon.
- Kondisjoneringsregimet før cilta-cel infusjon var intravenøs infusjon av syklofosamid (300 mg/m²) i kombinasjon med fludarabin (30 mg/m²) daglig i tre dager.
- Cilta-cel ble administrert som en enkelt infusjon fem til syv dager etter kondisjonering med en dose på $0,75 \times 10^6$ ($0,5$ - $1,0 \times 10^6$) CAR-positive viable T-celler/kg.

Det primære utfallsmålet var sikkerhet og responsrate (ORR), definert som andelen av pasientene som opplevde en partiell respons (PR) eller bedre evaluert av en uavhengig komité (IRC) and basert på «International Myeloma Working Group» (IMWG) kriterier.

Sekundære utfallsmål var:

- andel pasienter med veldig god partiell respons (VGPR), komplett respons (CR), stringent CR (sCR) og andel MRD-negative pasienter

- tid til og varighet av respons
- livskvalitet (HRQoL)
- progresjonsfri overlevelse (PFS) og totaloverlevelse (OS)

Data for effekt og sikkerhet er hentet fra datakutt 11. januar 2022, med en median oppfølgingstid på 27,7 måneder fra infusjon av cilta-cel.

2.1.1 Pasientpopulasjon – CARTITUDE-1

Godkjent indikasjon for cilta-cel er til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose, som har fått minst tre tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff, og har vist sykdomsprogresjon under siste behandling.

CAR T-celler produseres ved reprogrammering av pasientenes egne celler og produksjonen tar om lag 4 uker. Det vil derfor være en venteperiode for pasientene mellom leukaferese og infusjon av CAR T-celler. Medisinske fageksperter har spilt inn at de forventer at alle pasienter vil motta «overgangsbehandling» i perioden de venter på CAR T-behandling. I tillegg vil pasientene motta lymfodepleterende kjemoterapi før infusjon. På toppen av en potensielt krevende forbehandling vil CAR T-behandlingen kunne ha alvorlige bivirkninger, selv om erfaring fra CD19 CAR T-behandling og forskning på feltet har gjort bivirkningene og behandlingen av disse mer overkommelig i løpet av de siste årene.

Gitt de ovennevnte faktorene vil CAR T behandling kun være aktuelt for relativt friske pasienter med biologisk rolig sykdom som samtidig er langtkommen, da indikasjonen gjelder fra fjerde linje. Samtidig vil det være begrensinger på antall behandlinger det er mulig å gi per år i norsk klinisk praksis. Janssen har angitt utfordringer med deres produksjonskapasitet og det vil også trolig være begrensninger knyttet til behandlingsskapasiteten ved norske sykehus. Det vil derfor være nødvendig med en utvelgelse av de pasientene man ønsker å prioritere for denne behandlingen. Se Kap. 1.2.1 for kort forklaring knyttet til seleksjon av pasienter til behandling med cilta-cel, og Legemiddelverkets vurdering av pasientpopulasjonen i siste del av dette delkapittelet.

Tabellen under viser pasientkarakteristika fra CARTITUDE-1 for hele ITT populasjonen (all-enrolled) og for populasjonen som mottok behandling med cilta-cel (MITT – all-treated).

Tabell 7 Pasientkarakteristika fra CARTITUDE-1 (Kilde: Janssen)

Baseline Characteristic	All-treated (N = 97)	All-enrolled (N=113)
Age, years		
Mean (SD)	62 (8.38)	61.7 (9.11)
Median (range)	61 (43-78)	-
Age category (%)		
<65 years	63.9	61.9
65 – 75 years	27.8	30.1
> 75 years	8.2	8.0
Male, n (%)	58.8%	57.5%
Weight, kg		
Mean (SD)	79.2 (16.69)	
Median (range)	78.3 (39-126)	
Height, cm		
Mean (SD)	169.7 (9.2)	
Median (range)	170.2 (150-188)	
Body surface area, m2		
Mean (SD)	1.92 (0.231)	
Median (range)	1.94 (1.3-2.5)	
ECOG score prior to infusion, n (%) ^a		
0	40.2	48.7
1	55.7	51.3
2	4.1	0.0
ISS disease stage (%)		
I	62.9	55.2
II	2.7	36.2
III	14.4	8.6
Cytogenetic profile*, n/N (%)		
Standard risk	70.1	61.9
High risk*	23.7	24.8
Unknown	6.2	13.3
Tumour BCMA expression (%), mean	76.3	76.3
≥50%	91.9	91.9
Median time since initial diagnosis (range), years	5.94 (1.6 – 18.2)	5.73 (1.0 – 18.2)
Median previous therapies for MM, (range)	6.0 (4.0 – 8.0)	
Refractory to last line of therapy, n (%)	96 (99.0%)	
Refractory status, n (%)		
PI + IMiD + anti-CD38 antibody	85 (87.6%)	
Any PI	87 (89.7%)	
Any IMiD	95 (97.9%)	
Any anti-CD38 antibody	96 (99.0%)	
≥2 PIs + ≥2 IMiDs + anti-CD38 antibody	41 (42.3%)	
Refractory to, n (%)		
Bortezomib	66 (68.0%)	
Carfilzomib	63 (64.9%)	
Ixazomib	27 (27.8%)	
Lenalidomide	79 (81.4%)	
Pomalidomide	81 (83.5%)	
Thalidomide	8 (8.2%)	
Daratumumab	94 (96.9%) ^b	
Isatuximab	7 (7.2%)	
TAK-079 ^c	1 (1.0%)	
Elotuzumab	19 (19.6%)	
Panobinostat	8 (8.2%)	

a The last non-missing ECOG score on or prior to date of cilta-cel infusion is used. All patients met the inclusion criteria of ECOG score of 0 or 1 during screening; b TAK-079 is an investigational anti-CD38 antibody; c Two additional subjects were refractory to other anti-CD38 antibodies. Abbreviations: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; IMiD = immunomodulatory drug; mAb = monoclonal antibody; PI = proteasome inhibitor

2.1.2 Behandling med cilta-cel

Av de totalt 113 innrullerte pasientene gjennomgikk alle pasientene leukaferese og fikk cilta-cel tilvirket (100 %). Median tid fra blodet (leukaferesemateriell) kom til produksjonsstedet til leverandør og til cilta-cel var klar fra leverandør/fabrikk var 29 dager (variasjon 23 til 64 dager). Median tid fra leukaferese til cilta-cel ble gitt til pasienten var 47 dager (variasjon 41 til 64 dager).

Av de 113 pasientene som gjennomgikk leukaferese og fikk tilvirket cilta-cel, var det imidlertid ikke alle som endte opp med å motta behandlingen. I CARTITUDE-1 endte 97 av 113 med å gjennomgå infusjon av cilta-cel (86 %). Det var følgelig 16 pasienter (14 %) som ikke mottok behandling, enten fordi de trakk seg fra studien, ble for syke eller døde i tiden fra leukaferese til det ferdige CAR-T produktet var klart til infusjon. Av disse 16 pasientene var 12 etter leukaferese og 4 etter lymfodepleterende terapi. Årsaken til at de ikke mottok behandlingen var; 5 pasienter trakk seg, sykdommen hadde progrediert/forverret seg hos 2 pasienter, og 9 pasienter døde før infusjonen.

Av de 97 pasientene som endte opp med å motta cilta-cel, mottok 73 pasienter (75 %) en form for overgangsbehandling. De vanligste overgangsbehandlingene (≥ 20 % av pasientene) er vist i tabellen under, sammen med Janssens antatte kombinasjoner/fordeling i norsk klinisk praksis.

Tabell 8. Overgangsbehandling i CARTITUDE-1 og antatt kombinasjon/fordeling i norsk klinisk praksis (kilde: Janssen)

Behandling (legemiddel) i CARTITUDE-1	Antall pasienter, n (%)	Antatt kombinasjon i norsk klinisk praksis	Antatt norsk klinisk praksis
Deksametason	62 (63,9 %)	Pd	55 %
Bortezomib	26 (26,8 %)	DVd	25 %
Syklofosamid	22 (22,7 %)	Kd	20 %
Pomalidomid	21 (21,6 %)		

Den lymfodepleterende kjemoterapien i CARTITUDE-1 bestod av syklofosamid (300 mg/m² intravenøst daglig) og fludarabin (30 mg/m² intravenøst daglig) i 3 dager.

For de 97 pasientene som mottok cilta-cel var median dose $0,71 \times 10^6$ CAR-positive levedyktige T-celler/kg (variasjonsbredde: 0,51 til $0,95 \times 10^6$ celler/kg). Alle pasientene ble innlagt på sykehus for infusjon med cilta-cel og måtte være innlagt på sykehus i minst 10 dager etterpå.

I CARTITUDE-1 var det tillatt å re-behandle med cilta-cel (samme dose) for pasienter som hadde en initiell respons og progredierte etter minimum 6 mnd. og ikke hadde pågående hematologisk (grad ≥ 3) eller ikke-hematologisk (grad ≥ 2) toksisitet. Ved siste datakutt var det tre pasienter i CARTITUDE-1 som var blitt re-behandlet med cilta-cel, hvorav én pasient fikk sykdomsutvikling 32 dager etter re-behandling, mens de to andre ved siste datakutt hadde stabil sykdom (16).

2.1.3 Effekt – CARTITUDE-1

Ved datakutt 11. januar 2022, var median oppfølgingstid for pasienter som mottok behandling med cilta-cel i CARTITUDE-1-studien 27,7 måneder. I sluttfasen av metodevurderingen ble det publisert oppdaterte data fra CARTITUDE-1 (publisert 31.mai 2023, (18)). Det oppdaterte datakuttet er fra 14. oktober 2022, med en median oppfølgingstid på 33,4 måneder.

Tid-til-hendelse data for ITT-populasjonen fra CARTITUDE-1 er sladdet etter ønske fra Janssen. Til forskjell fra mITT-populasjonen inneholder ITT-populasjonen pasienter som av ulike årsaker ikke mottok behandling med cilta-cel og disse pasientene har kortere PFS og OS. PFS og OS-data for ITT-populasjonen vil følgelig være dårligere enn for mITT-populasjonen.

Primært utfallsmål

Responsrate (ORR)

Responsrate er definert som andelen pasienter som oppnår delvis respons (PR) eller bedre etter satte kriterier (IMWG-kriteriene) vurdert av en uavhengig komite (IRC). Det var 84 % av pasientene i CARTITUDE-1 (ITT-populasjonen) som hadde respons og av pasientene som mottok behandling med cilta-cel (mITT-populasjonen) var det 98 % som hadde respons på behandlingen. Av pasientene som responderte hadde majoriteten stringent komplett respons (84 %), mens 12 % hadde veldig god delvis respons og 3 % hadde delvis respons. Av pasientene med komplett respons var det ca. halvparten som kunne evalueres for såkalt MRD-negativitet, dvs. at man ikke finner spor av sykdommen i kroppen til pasientene, og av disse var det 89 % som var MRD-negative. Av pasientene i mITT-populasjonen som hadde benmargprøver som kunne testes for MRD (61 av 97 pasienter) var det 92 % som oppnådde MRD-negativitet. Totalt var det 37 % av pasientene i ITT-populasjonen og 43 % av pasientene i mITT-populasjonen som fikk påvist MRD-negativitet.

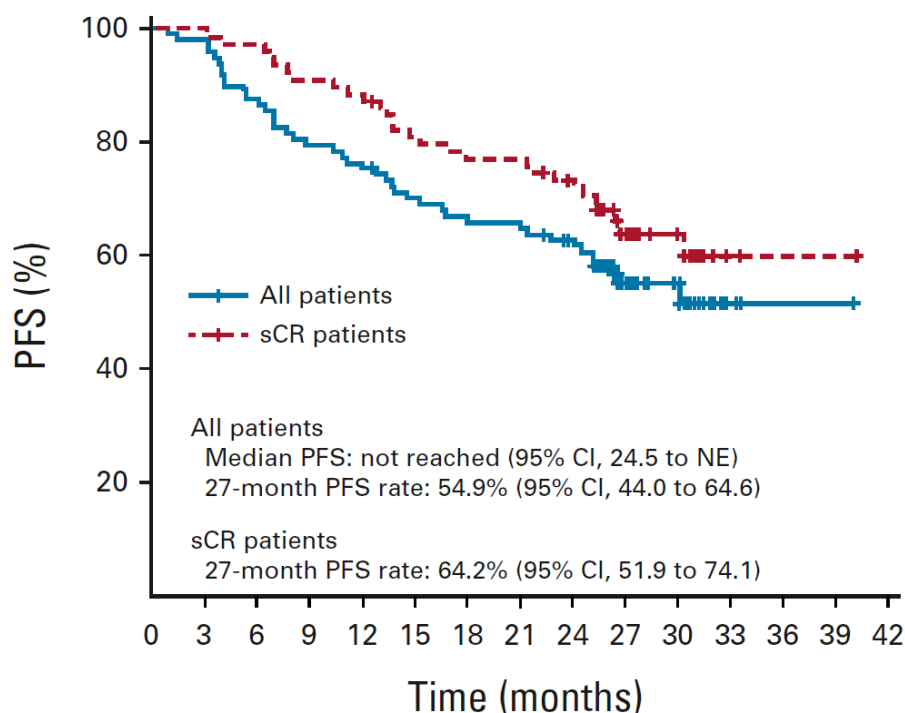
Tabell 9 Responsrater fra CARTITUDE-1, ITT- og mITT, datakutt jan. 2022 (Kilde: Janssen)

Best response n (%) 95% CI	mITT n=97	ITT n=113
ORR (sCR + CR + VGPR + PR)	95 (97.9%) (92.7%, 99.7%)	95 (84.1%) (76.0%, 90.3%)
sCR	80 (82.5%) (73.4%, 89.4%)	80 (70.8%) (61.5%, 79.0%)
CR	0 (NE, NE)	0 (NE, NE)
VGPR	12 (12.4%) (6.6%, 20.6%)	12 (10.6%) (5.6%, 17.8%)
PR	3 (3.1%) (0.6%, 8.8%)	3 (2.7%) (0.6%, 7.6%)
VGPR or better (sCR + CR + VGPR)	92 (94.8%) (88.4%, 98.3%)	92 (81.4%) (73.0%, 88.1%)
CR or better (sCR + CR)	80 (82.5%) (73.4%, 89.4%)	80 (70.8%) (61.5%, 79.0%)
MRD-negative CR/sCR ^a	42 (43.3%) (33.3%, 53.7%)	42 (37.2%) (28.3%, 46.8%)
Not evaluable (NE)	1 (1.0%) (0.0%, 5.6%)	17 (15.0%) (9.0%, 23.0%)
Did not received CARVYKTI®	-	16

Sekundære utfallsmål

Progresjonsfri overlevelse (PFS)

Ved siste datakutt var median PFS 34,9 mnd. og PFS raten var 47,5 % for mITT-populasjonen (18). Ved datakuttet fra jan. 2022 var median PFS for ITT-populasjonen [redacted]. PFS rater ved 27 måneder oppfølging var; 54,9 % for hele mITT-populasjonen, 64,2 % for pasienter med komplett respons og 73 % og 79 % for pasienter med MRD-negativ sykdom der MRD-negativitet vedvarte hhv. i minst 6 og 12 mnd.



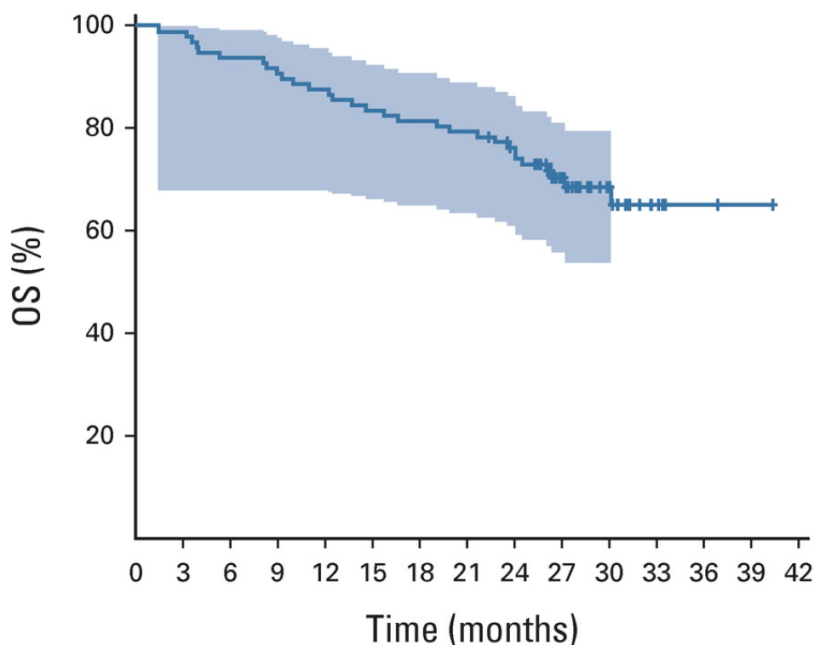
No. at risk:

All patients	97	95	85	77	74	67	64	63	57	27	17	3	1	1	0
sCR patients	80	80	78	73	71	64	62	61	55	27	17	3	1	1	0

Figur 2 KM-data for PFS for mITT populasjonen i CARTITUDE-1, datakutt jan. 2022 (16)

Totaloverlevelse (OS)

Ved siste datakutt var median OS ikke nådd for mITT-populasjonen. Ved 36 mnd. var OS raten for mITT-populasjonen 62,9 % (18). OS rater ved 28 mnd. oppfølging var; 69,1 % for hele mITT populasjonen, og 93,5 % og 90,8 % for pasienter med MRD-negativ sykdom som vedvarte i hhv minst 6 og 12 mnd.



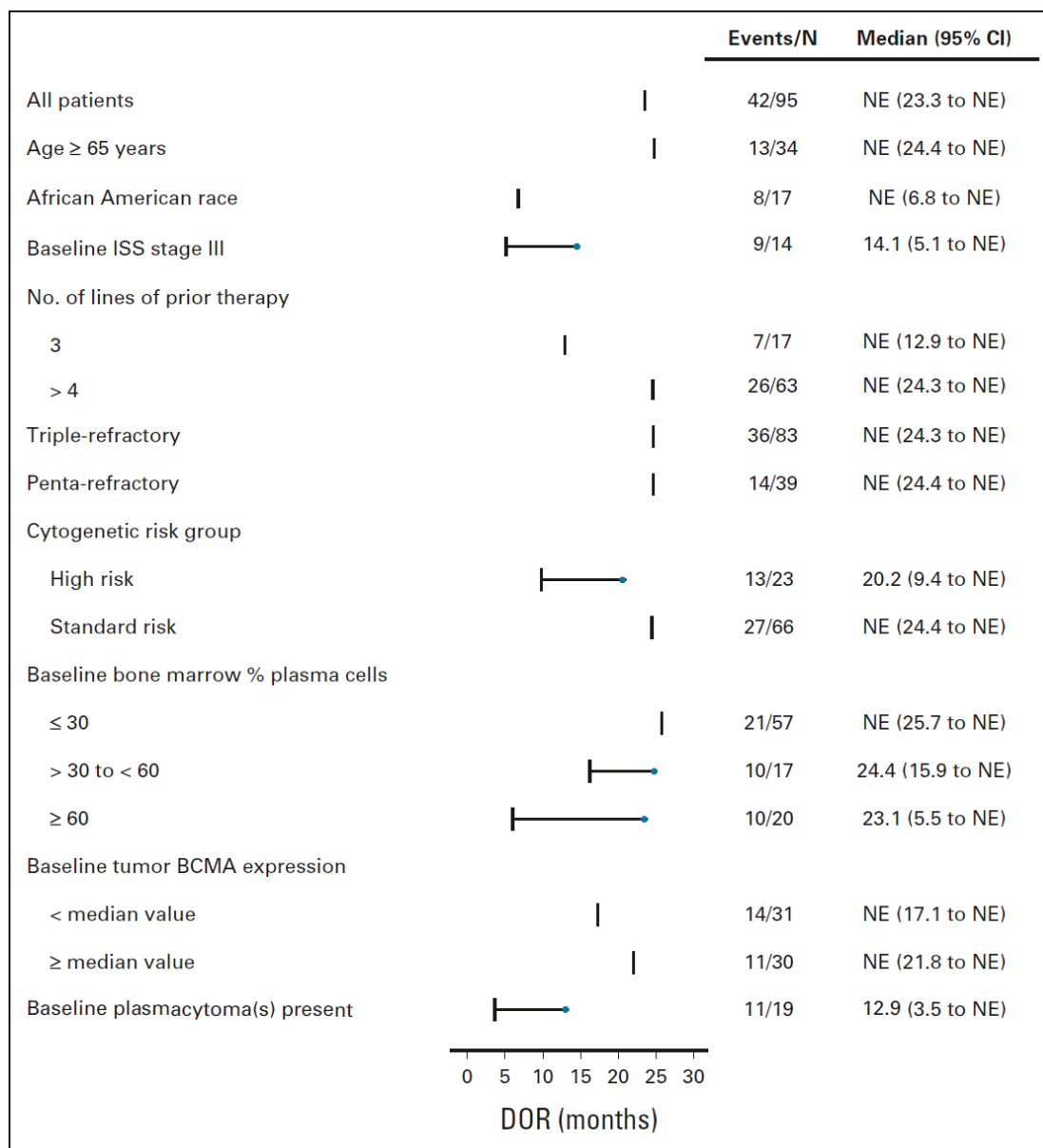
No. at risk:

97 96 91 88 85 81 79 77 71 42 22 6 2 1 0

Figur 3 KM-data for OS for mITT-populasjonen i CARTITUDE-1, datakutt jan. 2022 (16)

Responsvarighet (DOR)

Ved siste datakutt var median DOR for mITT- populasjonen 33,9 måneder (18). Subgruppeanalyser (Figur 4) antyder kortere DOR for pasienter med ISS stadium III, høy cytogenetisk risiko, plasmacytomer eller høy tumor byrde, med median varighet av respons på hhv. 14,1, 20,2, 12,9 og 23,1 måneder. Det er imidlertid viktig å understreke at disse subgruppene er små, uten statistisk signifikans og at det derfor ikke kan trekkes klare konklusjoner fra disse subgruppeanalysene.



Figur 4 Forest plot av subgruppeanalyser for DOR fra CARTITUDE-1, datakutt jan. 2022 (16)

2.1.4 Bivirkninger – CARTITUDE-1

Studiepopulasjonene for evaluering av sikkerhet gjennom MT-søknaden for cilta-cel (19) bestod av:

- Fase 1b/II-studien CARTITUDE-1, fra datakutt 11.02.2021. Median oppfølgingstid var da 18 måneder for n=97 (MITT-populasjonen/all treated population).
- Støttekohorten (japanske kohort) i CARTITUDE-1. Datakutt 11.02.2021. Median oppfølgingstid var 8 måneder for n=9.
- Støttstudien CARTITUDE-2. Datakutt 23.06.2020. Median oppfølgingstid var 1,6 måneder for n=73 (>3 måneder for n=51 og 6 måneder for n=18).

Både CARTITUDE-1 og CARTITUDE-2 er pågående.

Janssen viser kun til sikkerhetsdata fra CARTITUDE-1 i innsendt dokumentasjon. De vanligste bivirkningene av cilta-cel er vist i Tabell 10. Alvorlige bivirkninger forekom hos 46 % av pasientene. Janssen bemerker at sikkerhetsdataene for cilta-cel var konsistente med forventningene av CAR-T-terapi innenfor myelomatose, samt at disse ble effektivt håndtert med tilgjengelige behandlinger.

Tabell 10. Sikkerhetsdata av spesiell interesse fra CARTITUDE-1 (fase Ib og II) (Kilde: Janssen).

Adverse Event (N = 97)	Result	
Most Common AEs (non-CRS) n (%)	All Grade	Grade ≥3
Neutropaenia	93 (95.9)	92 (94.8)
Anaemia	79 (81.4)	66 (68.0)
Thrombocytopaenia	77 (79.4)	58 (59.8)
Leukopaenia	60 (61.9)	59 (60.8)
Lymphopaenia	51 (52.6)	48 (49.5)
CRS n (%)	All Grade	Grade ≥3
CRS rate, n (%)	92 (94.8)	5 (4.1)
Median time to onset, days (range)	7 (1-12)	
Median duration, days (range)	4 (1-97)	
Neurotoxicity n (%)	All Grade	Grade ≥3
Total	20 (20.6)	10 (10.3)
ICANS	16 (16.5)	2 (2.1)
Other	12 (12.4)	9 (9.3)
Deaths (N = 97)		
Total number of deaths, n (%)	14 (14.4)	
Primary cause of death, n (%)		
Adverse event	9 (9.3)	
Progressive disease	5 (5.2)	
Number of patients who died within 30 days of infusion, n (%)	0	
Number of patients who died within 100 days of infusion, n (%)	2 (2.1)	

Nevrotoksiske hendelser ble observert hos 20,6 % av pasientene, hvorav 10,3 % var av grad 3 eller høyere. Andelen pasienter som fikk infeksjoner var 57,7 %, hvorav 19,6 % var av grad 3 eller 4. Det ble registrert 14 dødsfall i løpet av studien hvorav seks ble tilskrevet behandling med cilta-cel, fem grunnet sykdomsprogresjon og 3 var urelatert til behandlingen.

I sin vurdering peker EMA særlig på hendelser av cytokinfrigjøringsyndrom (CRS) og CAR-T-cellerelatert neurologisk toksisitet. I sin vurdering av MT skriver de at 90,7 % av pasientene måtte motta behandling for CRS. De mest brukte behandlingene for CRS var paracetamol (72,2 %), tocilizumab (69,1 %), cefepim (27,8 %), natriumklorid (23,7 %), deksametason (20,6 %) og anakinra (18,6 %). I tillegg hadde 6,2 % av pasientene behov for tilførsel av oksygen. Det var en pasient som opplevde CRS av grad 5, med samtidig

sepsis av grad 4. Den aktuelle pasienten fikk behandling med tocilizumab, anakinra, syklofosamid, etanercept og metylprednisolon, samt oksygen, men døde.

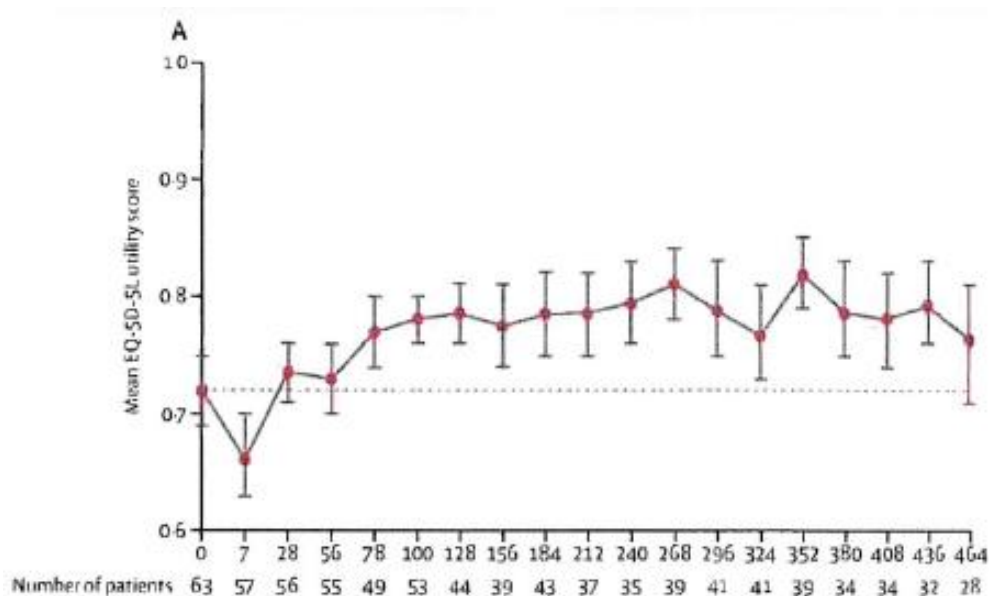
Immuneffektor cellerelatert nevrotoksisk syndrom (ICANS) ble observert hos 16 pasienter (16,5 %). Symptomene på ICANS inkluderer afasi, fravær av tale, skrivevansker, encefalopati, nedsatt bevissthet og forvirring. For 15 av pasientene opptrådte ICANS samtidig som CRS. De fleste ICANS tilfeller var milde og forbigående. Median tid fra infusjon med cilta-cel til start av ICANS var 8 dager, og median varighet var 4 dager.

Tabell 11 Oppsummering av immuneffektor cellerelatert nevrotoksisk syndrom (ICANS) etter cilta-cel infusjon (alle pasienter som mottok cilta-cel) (19).

	Phase 1b 29	Phase 2 68	Phase 1b + Phase 2 97
Analysis set: all treated			
Number of subjects with ICANS	3 (10.3%)*	13 (19.1%)	16 (16.5%)
Maximum toxicity grade			
Grade 1	2 (6.9%)	8 (11.8%)	10 (10.3%)
Grade 2	0	4 (5.9%)	4 (4.1%)
Grade 3	1 (3.4%)	0	1 (1.0%)
Grade 4	0	1 (1.5%)	1 (1.0%)
Grade 5	0	0	0
Time from initial infusion of JNJ-68284528 to first onset of ICANS			
N	3	13	16
Mean (SD)	6.3 (2.89)	7.5 (2.22)	7.3 (2.29)
Median	8.0	8.0	8.0
Range	(3; 8)	(4; 12)	(3; 12)
Duration of ICANS (days)			
N	3	13	16
Mean (SD)	3.7 (2.08)	5.2 (3.09)	4.9 (2.93)
Median	3.0	4.0	4.0
Range	(2; 6)	(1; 12)	(1; 12)
Number of subjects with treatment of ICANS	3 (10.3%)	13 (19.1%)	16 (16.5%)
IL-1 receptor antagonist anakinra	0	3 (4.4%)	3 (3.1%)
Anti-IL6 receptor tocilizumab	1 (3.4%)	3 (4.4%)	4 (4.1%)
Corticosteroid	1 (3.4%)	8 (11.8%)	9 (9.3%)
Levetiracetam	0	2 (2.9%)	2 (2.1%)
Dexamethasone	1 (3.4%)	8 (11.8%)	9 (9.3%)
Methylprednisolone sodium succinate	0	1 (1.5%)	1 (1.0%)
Pethidine	0	1 (1.5%)	1 (1.0%)
Outcome of ICANS			
N	3	13	16
Recovered or resolved	3 (100.0%)	13 (100.0%)	16 (100.0%)
Concurrent CRS			
Yes	3 (100.0%)	12 (92.3%)	15 (93.8%)
No	0	1 (7.7%)	1 (6.3%)
ICANS prior to CRS	0	0	0
ICANS following CRS	0	1 (7.7%)	1 (6.3%)

2.1.5 Helsenytt/helsetap – CARTITUDE-1

Det ble samlet inn data for helserelatert livskvalitet (HRQoL) som et av sekundærendpunktene i CARTITUDE-1. Verktøyet for måling av pasientens livskvalitet var EQ-5D-5L. Figur 5 viser resultatene fra CARTITUDE-1 med hensyn til gjennomsnittlig EQ-5D-5L-verdier over tid. Figuren er hentet fra en publisasjon som så spesielt på HRQoL i CARTITUDE-1 (21).



Figur 5. Gjennomsnittlig EQ-5D-5L nyttevekter fra CARTITUDE-1 over tid (21)

Det er imidlertid kun sendt inn livskvalitetsdata for cilta-cel-behandlede pasienter i den progresjonsfrie fasen (PFS), og livskvalitet etter en potensiell progresjon er følgelig ekskludert. Janssen begrunner dette ved at det var for få observasjoner post-progresjon (PPS) til å kunne estimere en gjennomsnittlig livskvalitet for pasienter som progredierte. Legemiddelverket etterspurte antall observasjoner post-progresjon, hvor pasienter fullførte EQ-5D-spørreskjema. Dette er vist i Tabell 12. Datakuttet som danner grunnlag for HRQoL er det samme som det primære datakuttet (11.01.2022). På dette tidspunktet var det 23 besvarelser fra pasienter som fullførte EQ-5D-spørreskjema etter å ha progredierte. Legemiddelverket har imidlertid ikke mottatt gjennomsnittlig EQ-5D-data for denne fasen, med Janssen begrunnelse forklart ovenfor.

I den progresjonsfrie fasen ble HRQoL-data innsendt av Janssen basert på MITT-populasjonen, altså kun de som faktisk mottok behandling med cilta-cel. Før konvertering fra 5L til 3L ble gjennomført (I tråd med Legemiddelverkets retningslinjer) ble det gjort en statistisk analyse for å basere helsenytt i PFS-stadiet på nytte ekskludert bivirkninger, såkalt *adverse event-free* EQ-5D-5L. Dette ble gjort med Mixed-Effect Model Repeated Measure (MMRM). Janssen valgte å benytte seg av denne «bivirkningsfrie» nytten for å hindre en eventuell dobbelttelling, da de heller har inkludert en periode med lavere livskvalitet som følge av bivirkninger som et separat engangstilfelle av nytteetap. Janssen har lagt til grunn samme livskvalitet for cilta-cel og sammenligningsalternativene når behandlingen gis i progresjonsfri fase (PFS, helsestadiumbaserte nyttevekter).

Tabell 12. EQ-5D-questionnaire post-progresjon (kilde: Janssen).

Dager siden infusjon av cilta-cel	Antall besvarelser fra progredierte pasienter
56	1
78	1
100	1
128	2
156	2
184	1
296	1
408	1
520	1
576	3
660	2
688	2
716	1
772	2
828	1
884	1

For å informere om pasientenes livskvalitet etter progresjon har Janssen valgt ut ICARIA-MM-studien som datagrunnlag. De begrunner dette med at populasjonen i denne studien er mest sammenlignbar med CARTITUDE-1-populasjonen sammenlignet med andre studier hos pasienter med RRMM. ICARIA-MM-studien sammenlignet isatuksimab + pomalidomid + deksametason (IsaPd) mot pomalidomid + deksametason (Pd).

Det ble imidlertid samlet inn HRQoL som et av sekundærendpunktene i LocoMMotion, både før og etter progresjon på studielegemiddelet. På forespørsel fra Legemiddelverket oversendte Janssen disse. En sammenstilling av HRQoL fra ulike studier og datakilder er vist i Tabell 13.

Tabell 13. Livskvalitetsdata (HRQoL) fra ulike datakilder/studier.

Helsestadium	EQ-5D-3L	Kilde
PFS	0.773	CARTITUDE-1 adverse event-free utility (off treatment)*
	0.773	CARTITUDE-1 adverse event-free utility (on treatment)*

	0.755	CARTITUDE-1 utility (including AE)
	0.685	LocoMMotion
PPS	0.637	LocoMMotion
	0.657	Calculated based on the ICARIA-MM trial*

*Brukt i Janssen sin grunnanalyse.

LEGEND-2

LEGEND-2 er en «first-in-human» studie for CAR-T behandling av RRMM. Det er en åpen, enarmet fase I-studie som utføres ved fire sentere i Kina. Totalt 74 pasienter ble inkludert mellom mars 2016 og november 2017. Median oppfølgingstid ved siste datakutt (25. mai 2021) var 47,8 måneder.

LEGEND-2 inkluderte voksne pasienter med RRMM, med konstatert BCMA uttrykk på myelomcellene.

Median alder var 54,5 år (27-74), median antall tidligere behandlingslinjer var 3 (1-9) og studien inkluderte pasienter med ECOG 0-2 (hhv. 40,5 %, 43,2 % og 16,2 % for ECOG 0, 1 og 2).

Studieprotokollen varierte noe mellom de ulike studiestedene. Kondisjonering var med syklofosamid enten alene eller i kombinasjon med fludarabin. Cilta-cel ble administrert enten fordelt på tre infusjoner eller som en enkelt dose, med en median total dose på 0.51×10^6 ($0.07-2.1 \times 10^6$) CAR-positive viable T-celler/kg. Alle pasientene mottok behandling med cilta-cel. Det primære utfallsmålet var sikkerhet, mens sekundære utfallsmål evaluerte anti-myelomeffekten av cilta-cel behandling.

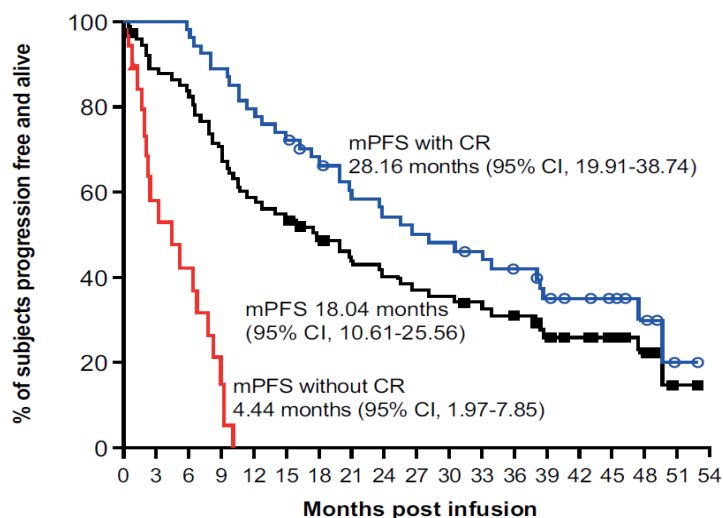
2.1.6 Effekt – LEGEND-2

Responstrate (ORR)

Den totale responsraten (ORR) var 88 % og andelen som fikk komplett respons var 73 %. MRD-negativitet ble definert ved en annen terskelverdi enn i CARTITUDE-1 (10^{-4} i LEGEND-2 vs. 10^{-5} i CARTITUDE-1), så andelen pasienter i hver av studiene som oppnådde MRD-negativ komplett respons kan ikke direkte sammenlignes mellom studiene. I LEGEND-2 var nesten alle pasientene som fikk komplett respons MRD-negative (93 %), for totalpopulasjonen var andelen MRD-negative 68 %.

Progresjonsfri overlevelse (PFS)

Ved siste datakutt, med median oppfølgingstid på 48 måneder, var median PFS 18 måneder. For pasienter med komplett respons var median PFS 28,2 måneder.



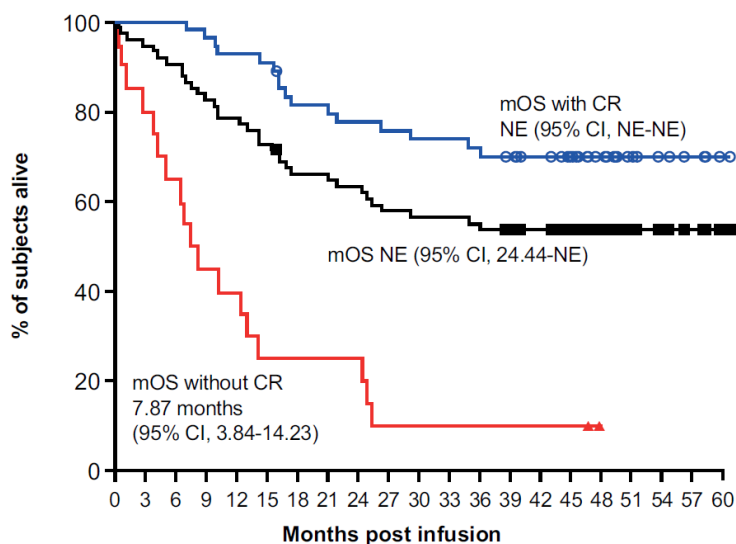
Subjects at risk																			
Subjects with CR	54	54	53	48	43	39	35	30	27	25	24	22	19	15	13	10	6	1	0
Subjects without CR	20	11	8	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	74	65	61	51	43	39	35	30	27	25	24	22	19	15	13	10	6	1	0

—○— Subjects with CR —●— Subjects without CR —■— Total

Figur 6 KM-data for PFS for ITT populasjonen i LEGEND-2, datakutt mai 2021 (kilde: Janssen)

Totaloverlevelse (OS)

Ved siste datakutt, med median oppfølgingstid på 48 måneder, var median OS ikke nådd.



Subjects at risk																						
Subjects with CR	54	54	54	52	50	49	43	43	41	40	39	39	38	36	34	30	19	12	8	6	2	0
Subjects without CR	20	16	13	9	8	5	5	5	5	2	2	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0
Total	74	70	67	61	58	54	48	48	46	42	41	41	40	38	36	32	19	12	8	6	2	0

—○— Subjects with CR
 —▲— Subjects without CR
 —■— Total

Figur 7 KM-data for OS for ITT populasjonen i LEGEND-2, datakutt mai 2021 (kilde: Janssen)

Responsvarighet (DOR)

I LEGEND-2 var median DOR for hele populasjonen 23,3 mnd. (95 % KI: 13,0 – 32,7). For pasienter med komplett respons var median DOR 29 mnd. mot 5 mnd. for pasienter uten komplett respons. Ved siste datakutt var 16 pasienter fortsatt i komplett remisjon, av disse var pasienten med lengst sykdomsfrie overlevelse ved 60 mnd. fortsatt i komplett remisjon.

2.2 Legemiddelverkets vurdering av primærstudiene

Pasientpopulasjon

Medisinske fageksperter Legemiddelverket har konferert med bekrefter at pasientpopulasjonen i CARTITUDE-1 i hovedsak er representativ for den aktuelle norske pasientpopulasjonen.

Samtlige fageksperter angir at gjennomsnittsalderen til en myelomatosepasient i dag er 70-71 år. På Legemiddelverkets spørsmål knyttet til forventet alder hos myelomatosepasienter i denne behandlingslinjen, varierer svaret fra 60 til 70 år. Gjennomsnittsalderen i CARTITUDE-1 var 62 år, og en fagekspert forteller at dette er representativt for pasienter i HMAS-alder. Samtlige fageksperter er samstemte om at alderen hos pasienter som vil kunne behandles med cilta-cel, med hensyn til seleksjon, trolig vil være 55-60 år.

Av pasientene i CARTITUDE-1 hadde 40 % en ECOG-status på 0, og 55 % hadde ECOG-status 1. Kun 5 % hadde ECOG 2, og det var ingen med lavere funksjonsstatus (høyere ECOG-tall). En fagekspert forteller at myelomatosepasienter med en ECOG-status på 2 er i ganske dårlig form, og vil være lite egnet behandling med cilta-cel under gitte forutsetninger. Videre viser Myelomatoseregistrert i Midt-Norge, etter filtrering på pasienter som fikk HMAS i førstelinje, og deretter på pasienter som starter fjerdelinjebehandling, at 20 % av disse har en ECOG-status på 0, og 59 % har en ECOG-status på 1. Dette tilsvarer at rett i underkant av 80 % av pasientene har en god funksjonsstatus (EGOC 0-1).

Pasientpopulasjonene i CARTITUDE_1 og observasjonsstudien LocoMMotion

I CARTITUDE-1 var det en relativt lav andel av pasientene som hadde såkalt høyrisiko sykdom, en subgruppe med pasienter som har dårligere effekt av behandling og dårligere prognose enn pasientpopulasjonen med RRMM for øvrig. Karakteristika som betegner høyrisiko sykdom inkluderer bl.a. ekstramedullær sykdom, ISS-stadium III og høyrisiko cytogenetikk.

I CARTITUDE-1 var det en relativt lav andel av pasientene som hadde ISS-stadium III (12,4 % vs. 36 % i LocoMMotion og registerdata fra Midt-Norge viser en andel på 32 % for norske pasienter). En medisinsk fagekspert påpeker at det er naturlig at pasientpopulasjonen i CARTITUDE-1, med median 6 år siden diagnose og median 6 tidligere behandlingslinjer, har færre pasienter med ISS stadium II og III. Hen viser til overlevelseskurver for norske pasienter basert på registerdata, som viser at pasienter med ISS-stadium II og III i stor grad ikke vil overleve 6 år og 6 behandlingslinjer. Legemiddelverket mener at selv om det kan stemme at det vil være færre pasienter med ISS-stadium III som fortsatt lever 6 år etter diagnose er også pasientene i LocoMMotion i sen behandlingslinje (median 4 tidligere behandlinger og 6 år siden diagnose) og en slik ujevn fordeling mellom ISS-stadium hos pasientene i de to studiene vil ha en innvirkning på tid-til-hendelse resultatene.

En annen risikofaktor, cytogenetikk, virker også å være noe skjevfordelt mellom CARTITUDE-1 og LocoMMotion, men dette er krevende å vurdere da det er hele 38 % av pasientene i LocoMMotion det ikke er innhentet data på cytogenetikk for. Standard risiko cytogenetisk profil ble observert for 62 % av pasientene i CARTITUDE-1 mot 32 % av pasientene i LocoMMotion, mens høyrisiko profil ble observert for hhv. 25 % og 30 %. Andelen pasienter med ekstramedullær sykdom ser ut til å være sammenlignbar i de to studiene (14 % i CARTITUDE-1 vs. 13 % i LocoMMotion). I tillegg ble pasienter med ulike komorbiditeter ekskludert fra inklusjon i CARTITUDE-1, disse inkluderte pågående eller tidligere CNS involvering, noe som

også er kjent for å være en risikofaktor med innvirkning på behandlingseffekt. Samlet sett vurderer Legemiddelverket at det er sannsynlig at den selekterte pasientpopulasjonen i CARTITUDE-1 vil ha bedre effekt av behandling enn en standardpasient med RRMM etter tre tidligere behandlingslinjer.

På bakgrunn av produksjons- og behandlingsskapitet angir de medisinske fagekspertene at aktuelle pasienter i stor grad bør oppfylle eksklusjons- og inklusjonskriteriene fra CARTITUDE-1-studien, noe som vanligvis ikke er et krav ved innføring av nye behandlinger. Videre vil det måtte selekteres ytterligere da antallet aktuelle pasienter fremdeles vil være mye høyere enn den samlede kapasiteten. Det vil være nødvendig med prioritering i et *nasjonalt behandlingsråd/tumor board*, der de pasientene som det antas at vil ha størst nytte, vil bli utvalgt til å motta cilta-cel. De medisinske fagekspertene forteller at kriteriene for en slik utvelgelse, i tillegg til objektive pasientkarakteristika, blant annet vil baseres på resultater fra den kliniske studien, med hensyn til hvilke subgrupper av pasienter som i størst grad opplever dype, langvarige responser ved behandling med cilta-cel. En medisinsk fagekspert forteller at dette innebærer at man trolig vil måtte selektere bort pasienter med blant annet aggressiv sykdom, ekstramedullær sykdom og med høy LDH.

Det er krevende å sammenligne pasientpopulasjonen i studien opp mot pasienter som kan forventes å motta behandling med cilta-cel i norsk klinisk praksis. Vanligvis er populasjonen i kliniske studier friskere enn pasienter som forventes å bli behandlet i norsk klinisk praksis. I dette tilfellet er det derimot motsatt, noe som ytterligere kompliserer etableringen av relativ effekt mellom cilta-cel og dagens behandlingsoalternativer. Ulike faktorer påvirker effektforskjellen i ulike retninger. En seleksjon på bakgrunn av et nasjonalt behandlingsråd vil potensielt kunne medføre bedre effekt for aktuelle norske pasienter sammenlignet med populasjonen i CARTITUDE-1.

Behandling med cilta-cel

I CARTITUDE-1 var det 16 pasienter (14 %) som ikke mottok behandling, fordi de trakk seg fra studien, ble for syke eller døde i tiden fra afaese til det ferdige CAR-T produktet var klart til infusjon. En medisinsk fagekspert Legemiddelverket har kontaktet vurderer at andelen aktuelle pasienter som blir for syke til å motta behandling med cilta-cel i norsk klinisk praksis antagelig vil ligge under 5 %. En medisinsk fagekspert fra en annen helseregion vurderer at denne andelen vil ligge nærmere 10 %, basert både på sykdomsutvikling hos pasienter i ventetiden og potensielle problemer hos produsenten som medfører at det ikke kan leveres et CAR-T produkt med tilstrekkelig kvalitet (Janssen anslår 4,1 %). Janssen vurderer imidlertid at et slikt CAR-T produkt («out of specification») vil kunne administreres til pasienten, da det er vurdert at nytten oppveier risikoen ved administrering.

Overgangsbehandling gis for å holde pasienter stabile mens cilta-cel blir tilvirket. I likhet med komparator vil behandlingsregimet som utgjør overgangsbehandling i ventetiden mellom leukaferese og infusjon av cilta-cel være pasientavhengig og variere med tidligere behandling og sykdommens kinetikk. Medisinske fagekspertene vurderer noe ulikt med hensyn til andelen pasienter som vil trenge overgangsbehandling, men i lys av nyere studier som viser sammenheng mellom tumorbyrde og grad av bivirkninger er det sannsynlig at alle pasienter vil få en form for overgangsbehandling. En medisinsk fagekspert Legemiddelverket har vært i kontakt med forteller at alle pasientene i norsk klinisk praksis vil motta overgangsbehandling. Hen forteller at pasientene vil få én syklus med en tilgjengelig behandling. Det vil være veldig pasientspesifikt utfra hva som er mest sannsynlig at kan holde deres sykdom under kontroll, basert på hva de tidligere har fått/ikke fått av behandling. En syklus er normalt 3-4 uker lang. En annen

fagekspert forteller stort sett det samme, at det vil være avhengig av behandlingslinje/ refraktærstatus hvilken overgangsbehandling pasienter vil motta i norsk klinisk praksis. Dette innebærer at jo tidligere i behandlingslinjen man gir cilta-cel, jo flere preparater kan man benytte som overgangsbehandling. Overgangsbehandlingen vil ofte kun være én syklus av et behandlingsregime, med mål om stabilisering og reduksjon av sykdommen. Legemiddelverket vurderer at i ulike behandlingsregimer for overgangsbehandling vil ha liten innvirkning på resultatene, både klinisk og kostnadmessig.

En medisinsk fagekspert har bekreftet at re-behandling med cilta-cel vil kunne være aktuelt også for norske pasienter, basert på at studier viser at pasienter som tidligere har mottatt BCMA-rettet behandling er sensitiv for ny BCMA-rettet behandling. Hen påpeker imidlertid at det vil komme mer data på dette som vil kunne belyse effekten av re-behandling. En annen medisinsk fagekspert vurderer det som lite sannsynlig at norske pasienter vil bli re-behandlet med cilta-cel, men utelukker det ikke da det fortsatt er lite kunnskap og mye forskning som pågår på dette feltet.

Effekt

Responstrate

Det primære utfallsmålet i CARTITUDE-1 var responstrate (ORR) og ORR var 84 % for ITT-populasjonen og 98 % for mITT-populasjonen. Dette er vesentlig høyere enn responsrater sett for andre behandlingalternativer for pasienter i fjerde linje (inkl. i LocoMMotion, Flatiron, MAMMOTH, POLLUX, CASTOR og EQUULEUS), noe som også bekreftes for den norske pasientpopulasjonen av medisinske fagekspert Legemiddelverket har vært i kontakt med. Subgruppeanalyser viste at responsraten ved behandling med cilta-cel var konsekvent svært høy uavhengig av ulike risikofaktorer.

DOR, PFS og OS

I CARTITUDE-1 var median DOR 33,9 mnd. for mITT-populasjonen ved siste datakutt. Median PFS var [redacted] for hele ITT populasjonen, for mITT-populasjonen var median PFS 35 måneder ved siste datakutt. For totaloverlevelse er median ikke nådd i CARTITUDE-1 for mITT-populasjonen. Det er krevende å vurdere disse resultatene opp mot dagens standardbehandling uten en randomisert kontrollarm, da Legemiddelverket vurderer at den selekterte pasientpopulasjonen som mottok behandling i CARTITUDE-1 ikke kan ansees som representativ for hverken pasientpopulasjonen i LocoMMotion eller den norske pasientpopulasjonen. Både responsraten og responsvarigheten vurderes imidlertid som svært overbevisende for denne pasientpopulasjonen og det er trolig at dette medfører en gevinst også på overlevelse.

I den første studien som evaluerte sikkerhet og effekt av cilta-cel for RRMM-pasienter, LEGEND-2 var median PFS 18 måneder. og median OS var ennå ikke nådd (median oppfølgingstid på 48 måneder). Alle pasientene i LEGEND-2-studien mottok behandling med cilta-cel (mITT i CARTITUDE-1 = ITT i LEGEND-2). Subgruppeanalyser fra både CARTITUDE-1 og LEGEND-2 antyder dårligere effekt for pasienter med såkalt *høyrisiko sykdom*. Dette inkluderer pasienter med ekstramedullær sykdom (EMD), høyrisiko cytogenetikk og ISS stadium III. I LEGEND-2 er det en høyere andel pasienter med alle disse tre risikofaktorene, noe som til dels kan være årsak til kortere PFS observert i LEGEND-2 sammenlignet med CARTITUDE-1 (18 mnd. for behandlede pasienter i LEGEND-2 vs. 35 mnd. for behandlede pasienter (mITT) i CARTITUDE-1). Dette understreker også utfordringen ved å sammenligne effekten av en behandling i en enarmet studie med annen behandling, da det alltid vil være iboende problemer med seleksjonsskjevhet, behandlings- og deteksjonsskjevhet forbundet med ulikheter i studiedesign. I LEGEND-2 er median OS ikke nådd ved 48

mnd. median oppfølgingstid til tross for av at median PFS er 18 mnd. Pasientene i LEGEND-2 studien hadde færre tidligere behandlingslinjer (median 3) enn pasientene i både CARTITUDE-1 og LocoMMotion og hadde dermed flere tilgjengelige behandlingsalternativer ved progresjon etter behandling med cilta-cel. Dette peker på den avgjørende effekten påfølgende behandling har på OS og at det er krevende å sammenligne OS-data mellom studier hvor pasienten har fått ulikt antall tidligere behandlingslinjer ved inklusjon og hvor påfølgende behandling etter progresjon ikke er standardisert.

De medisinske fagekspertene påpeker at den aktuelle norske pasientpopulasjonen vil være sammenlignbar med populasjonen i CARTITUDE-1 og at norske pasienter sannsynligvis vil ha bedre effekt enn pasientene i CARTITUDE-1. Dette fordi det er store kapasitetsutfordringer forbundet med cilta-cel-behandling som vil medføre en streng seleksjon av pasienter som er aktuelle for behandling. Av totalt rundt 150 aktuelle pasienter er det kun kapasitet til å behandle rundt 10 pasienter i året på nåværende tidspunkt. Det vil da kunne være de pasientene med størst estimert nytte av behandlingen som vil bli selektert.

De medisinske fagekspertene har videre bekreftet at effektestimaterne fra LocoMMotion er relativt representative for norske pasienter i 4. linje (basert på data fra myelomatoseregisteret for pasienter i Midt-Norge, med responsrater rundt 30 %, median PFS rundt 4 måneder og median totaloverlevelse på ca. 17 måneder). Dette gjelder imidlertid for hele den norske pasientpopulasjonen som har mottatt tre tidligere behandlingslinjer og Legemiddelverket vurderer at disse registerdataene hverken gjenspeiler den selekterte populasjonen i CARTITUDE-1 eller den selekterte populasjonen av pasienter som vil kunne motta behandling med cilta-cel i norsk klinisk praksis. Hvordan kapasiteten vil endre seg over tid er vanskelig å estimere og vil ha konsekvenser for aktuell pasientpopulasjon og følgelig antatt effekt for norske pasienter (se Kap. 1.2.1 for nærmere beskrivelse av pasientgrunnlag).

Oppsummert vurderer Legemiddelverket at effekten av cilta-cel er vesentlig bedre enn dagens standardbehandling for aktuelle pasienter i norsk klinisk praksis. Med en median PFS på 35 mnd. for MITT-populasjonen i CARTITUDE-1 er det overveiende sannsynlig at behandling med cilta-cel vil føre til en betydelig overlevelsesgevinst for aktuelle pasienter.

Bivirkninger

Cilta-cel er en BCMA-rettet immunterapi med genmodifiserte autologe T-celler, som omfatter omprogrammering av pasientens egne T-celler. Behandling med cilta-cel gis som én enkelt infusjon. Dagens standardbehandling er kontinuerlig medikamentell behandling som gis frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Cilta-cel har akutte, potensielt alvorlige bivirkninger, men kunnskap om håndtering av CAR-T relaterte bivirkninger har økt vesentlig de siste årene gjennom erfaring fra kliniske studier på ulike CAR-T behandlinger og også erfaring fra innføring av CD19-rettede CAR-T behandlinger i mange land. Dette forteller også de medisinske fagekspertene Legemiddelverket har vært i kontakt med. Behandlingsprotokollen er krevende, og det er særlig knyttet bekymringer til cytokinfrigjøringsyndrom (CRS) og CAR-T-celle neurologisk toksisitet. CRS ble observert hos hele 94,8 % av pasientene som fikk behandling med cilta-cel i CARTITUDE-1, men majoriteten av pasientene fikk en mild grad av CRS. Kun 5 % av pasientene som ble behandlet med cilta-cel fikk CRS av grad 3+. En medisinsk fagekspert har spilt inn at man i dag, med målrettet tidlig behandling, i stor grad kan forhindre at pasienter får alvorlig CRS (grad 3+).

Neurologisk toksisitet ved CAR T-behandling kan være av typen ICANS eller annen neurotoksisitet. ICANS ble observert hos 16,5 % av pasientene i CARTITUDE-1, men de fleste tilfellene var milde og alle var forbigående. I CARTITUDE-1 ble det i tillegg observert neurotoksisitet som ikke var ICANS, og mens ICANS gikk over for alle pasientene var det kun halvparten av pasientene som fikk annen type neurotoksisitet som var friske ved datakuttet januar 2022. En medisinsk fagekspert har gitt innspill på at neurotoksisitet er en vanlig bivirkning ved behandling av myelomatose og at andelen pasienter i CARTITUDE-1 som fikk denne bivirkningen ikke er høy sammenlignet med det som kan forventes med dagens standardbehandling. Videre er det også gjort endringer i praksis ved behandling med cilta-cel basert på erfaring fra CARTITUDE-1. Gjennom økt bruk av «bridging therapy» for å redusere tumorbyrde ved oppstart av behandling, og tidlig behandling av CRS og ICANS er andelen pasienter som får alvorlig neurotoksisitet blitt vesentlig redusert i de etterfølgende CARTITUDE-studiene (20).

I tillegg til akutte bivirkninger, vil behandling med cilta-cel også kunne medføre langtidsbivirkninger, da hovedsakelig cytopenier og infeksjoner. Det er knyttet usikkerhet til langtids sikkerhet ifm. CAR-T behandling. I studier med CAR-T er det krav om langtidsoppfølging, dvs. hele 15 år etter administrering av CAR-T for å måle forsinkede bivirkninger og langtidseffekt.

Ved oppstart av behandling er det noe mer bivirkninger forbundet med behandling med cilta-cel sammenlignet med dagens standardbehandling. Både andelen pasienter som opplevde en bivirkning og andelen som opplevde en alvorlig (grad 3+) bivirkning var høyere for cilta-cel enn det som ble observert i LocoMMotion. CAR-T behandling har til dels alvorlige og potensielt fatale bivirkninger, selv om håndteringen av de mest kjente bivirkningene relatert til behandlingen har blitt bedre de seneste årene. Sammenlignet med dagens behandling er det allikevel sannsynlig at den samlede byrden av bivirkninger kan bli lavere ved behandling med cilta-cel, ettersom cilta-cel er en engangsbehandling med hovedsakelig akutte bivirkninger, mens standardbehandling gis kontinuerlig frem til progresjon eller uakseptabel toksisitet.

Legemiddelverket har også mottatt innspill fra en relevant brukerorganisasjon, Blodkreftforeningen, som særlig trekker frem bivirkningsbyrden ved dagens behandling. Her fortelles det at både sykdommen i seg selv, men også behandlingialternativene har bivirkninger som i stor grad påvirker pasientenes liv. For

medisinene er det særlig cellegiftene og steroidbehandling som påvirker, men også komplikasjoner knyttet til skjelettet, kjeven/tennene, samt byrden av at det kreves regelmessige transfusjoner.

Helsenytte/helsetap

Det er alltid en styrke når det er samlet inn livskvalitetsdata i den kliniske studien som undersøkte effekt og sikkerhet av legemiddelet. I CARTITUDE-1 ble det samlet in EQ-5D-5L-data, og Janssen har konvertert disse til 3L-verdier, i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer. Legemiddelverket vurderer at effektestimatene fra den indirekte sammenligningen (ITC) er for usikre til å inngå i kostnad-per-QALY-analyse. Imidlertid er HRQoL et sekundærutfallsmål i CARTITUDE-studien og av stor betydning for pasientenes opplevelse av sykdomsbildet og behandling med cilta-cel. Legemiddelverket vil derfor vurderer dataene i form av forventet livskvalitet ved behandling med cilta-cel, sett opp mot HRQoL-data innsamlet i LocoMMotion, samt normtall for den norske befolkningen for øvrig. Legemiddelverket har også mottatt innspill fra en relevant brukerorganisasjon, Blodkreftforeningen, som vil kunne sette livskvalitetsdataene i kontekst med norske pasienters sykdomsbyrde.

Resultatene for gjennomsnittlige EQ-5D-5L verdier (vist i Figur 5) viser at livskvaliteten hos pasientene behandlet med cilta-cel synker fra baseline de 7 første dagene. Baseline er definert som dagen for screening. Livskvaliteten ser deretter ut til å stige mellom dag syv og 28. Etter en periode, ved dag 78 ser livskvaliteten ut til å stabilisere seg for den resterende studieperioden. Etter dag 78 varierer livskvaliteten noe fra målepunkt til målepunkt, men holder seg stabilt rundt omtrent 0,8. Dette ansees for å være svært høyt. Resultatene må også tolkes med varsomhet mot verdier i andre metodevurderinger som normalt er konvertert fra 5L til 3L.

I CARTITUDE-1 ble det målt en gjennomsnittlig nytte på 0,755 QALYs i progresjonsfri fase for pasienter som ble behandlet med cilta-cel. Denne nytten er ujustert for bivirkninger. CARTITUDE-1 er en åpen studie, som innebærer at pasientene visste at de fikk behandling med cilta-cel. I dette tilfellet er det naturlig, da studien i seg selv kun hadde én behandlingsarm. Det ville i seg selv ikke vært gjennomførbart med en blindet studie i dagens behandlingslandskap, da cilta-cel er en engangsbehandling med en relativt streng behandlingsprotokoll og sammenligningsalternativene er alle kontinuerlige behandlinger. Når studier er åpne, vil imidlertid subjektive utfallsmål kunne bli påvirket av forventninger knyttet til nye behandlingsmetoder.

For å belyse livskvalitet etter progresjon har Janssen benyttet data fra den ICARIA-MM-studien, som sammenlignet isatuksimab + pomalidomid + deksametason (IsaPd) mot pomalidomid + deksametason (Pd). Denne studien var en randomisert fase III-studien, men også denne hadde et åpent studiedesign. Janssen har på en pragmatisk måte beregnet seg frem til en post-progresjonsnyttevekt, basert på ulike nyttevekter for IsaPd og Pd, hentet fra tilhørende metodevurdering i England (NICE) (22). Janssen trekker kun frem sammenlignbarhet av studiepopulasjonene i valget om å basere livskvalitetsdata etter progresjon på ICARIA-MM-studien. Dette til tross for at LocoMMotion-studien ble designet og gjennomført for nettopp å konstruere en kontrollarm for CARTITUDE-1 med en så sammenlignbar pasientpopulasjon som mulig.

LocoMMotion var en "non-interventional" observasjonell studie, som hadde til hensikt å kartlegge og evaluere standardbehandling for RRMM. I denne studien var det ingen «nye» behandlingsmetoder, og

graden av oppfølging fra behandler/utprøver må antas å ikke være like tett som i CARTITUDE-1. Opplevelsen av å få tettere oppfølging og overvåkning har en tendens til å overføres til pasienters følelse av behandlingsforløpet, noe som vil kunne overføres til subjektive utfallsmål som EQ-5D. Å benytte seg av livskvalitet fra LocoMMotion for en direkte sammenligning mot data fra CARTITUDE-1 ville derfor gitt et skjevt bilde. Data fra LocoMMotion gir imidlertid et bilde av livskvaliteten til pasienten i en «real-world» setting, noe som er nyttig i kvalitativ vurdering mot norske normtall.

En livskvalitet på omtrent 0,72 (EQ-5D-5L) ved baseline vurderes til å være høyt for denne pasientgruppen, altså myelomatosepasienter med i median 6 tidligere behandlingslinjer. Se imidlertid vurderingen av denne lengre opp. Normtall for den norske befolkningen i alderen 50-60 år er 0,811 QALY. Dette tyder på at den studerte pasientpopulasjonen er selektert. Som vist i Tabell 13 er EQ-5D-verdiene fra LocoMMotion i PFS-fasen 0,685. Dette er trolig mer i tråd med forventet livskvalitet hos denne pasientgruppen.

Pasientforeningen forteller at sykdommen påvirker pasienten på mange områder og reduserer mange aspekter av livet. En slik faktor det fortelles om er begrensningen dagens behandlingsregime medfører, ved at man må ofte reise inn til sykehus for behandling eller må oppholde seg i nærheten av sykehuset og derfor må være borte fra familie og venner. Pasientforeningen forteller også at bivirkninger av dagens medisiner fører til f.eks. polyneuropati, immunsuppresjon, kardiologiske komplikasjoner, nedsatt syn, hårtap, tap av førerkort, som totalt sett gir en kraftig reduksjon av livskvalitet.

Oppsummert vurderer Legemiddelverket at livskvaliteten etter behandling med cilta-cel trolig er vesentlig bedre enn ved dagens standardbehandling for aktuelle pasienter i norsk klinisk praksis. Dette gjelder spesielt over lengre tid med mer gunstig bivirkningsprofil og redusert behandlingshyppighet/byrde.

2.3 Dokumentasjon av effekten av standardbehandling

I mangel på en kontrollarm i den pivotale studien har Janssen levert en indirekte sammenligning mot LocoMMotion. Legemiddelverket etterspurte en diskusjon fra Janssen rundt effekt og sikkerhet for de ulike behandlingsregimene som utgjør komparator i innsendt dokumentasjon og hvorvidt gjennomsnittlig effekt fra LocoMMotion er representativ for denne, samt for de individuelle behandlingsregimene hver for seg. I tilsvar sendte Janssen inn flere indirekte sammenligninger mot pasienter som oppfylte inklusjons-kriteriene i CARTITUDE-1 hentet fra «real-world data» fra Flatiron databasen og den retrospektive studien MAMMOTH og fra langtidsoppfølging av pasienter etter behandling med daratumumab i studiene POLLUX, CASTOR og EQUULEUS. Legemiddelverket har ikke gjort en inngående vurdering av disse indirekte sammenlikningene da vi vurderer at disse ikke tilfører vesentlig informasjon utover den indirekte sammenligningen mot LocoMMotion. LocoMMotion studien er presentert under. Den indirekte sammenligningen mot LocoMMotion diskuteres i avsnitt 2.4.

Tabell 14 Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/ kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
LocoMMotion (NCT04035226) Prospektiv observasjonell studie (23)	Pasienter med RRMM som har mottatt ≥ 3 tidligere behandlingslinjer, inkludert en PI, IMiD og et anti-CD38 antistoff, og som har vist sykdomsprogresjon etter siste behandling (N=248)	Standardbehandling (SoC) for RRMM i henhold til klinisk praksis ved studiestedet (92 ulike behandlingsregimer)	N/A Observasjonell studie	ORR	sCR ³ VGPR DoR PFS OS HRQoL

LocoMMotion

LocoMMotion er en internasjonal, prospektiv, "non-interventional" observasjonell studie, som har til hensikt å kartlegge og evaluere standardbehandling for RRMM. LocoMMotion inkluderte, i likhet med CARTITUDE-1, voksne RRMM pasienter med målbar sykdom ved screening, som hadde mottatt minst tre tidligere behandlingslinjer eller var dobbeltrefraktære mot en PI og et IMiD, som tidligere hadde mottatt en PI, et IMiD og et anti-CD38 antistoff og hatt progresjon under eller etter siste behandling mot myelomatose. Totalt 248 pasienter ble inkludert mellom august 2019 og oktober 2020 med en median oppfølgingsstid på 11 måneder ved datakutt 21. mai 2021.

Behandling i studien var standardbehandling ("standard of care", SoC), definert som behandling brukt i lokal klinisk praksis, eksperimentelle legemidler var ikke tillatt. Studien ble utført ved 76 ulike studiesteder, og til sammen 92 ulike behandlingsregimer ble registrert. Mellom 2020 og 2021 ble 99 ulike behandlingsregimer brukt i etterfølgende behandlingslinjer, noe som understreker heterogeniteten i behandling av RRMM og mangelen på standardisert behandling. Av de 248 pasientene i LocoMMotion mottok 42,3 % et dobbeltkombinasjonsregime, og 64,5 % et trippelkombinasjonsregime. Den mest vanlige kombinasjonen av de 92 var karfilzomib/deksametason, hvor 13,7 % av pasientene mottok denne. De vanligste behandlingsregimene i LocoMMotion-studien er listet opp i Tabell 15. Fordelingen av regimer mest relevant for norsk klinisk praksis presenteres i Tabell 5.

Tabell 15 Ulike behandlingsregimer benyttet i LocoMMotion-studien (23)

SOC treatment	n (%)
Number of regimens	92
Doublet drug combinations	105 (42.3)
Combinations of ≥ 3 drugs	160 (64.5)
Regimens (given to ≥ 4 patients)	
Carfilzomib–dexamethasone	34 (13.7)
Pomalidomide–cyclophosphamide–dexamethasone	33 (13.3)
Pomalidomide–dexamethasone	28 (11.3)
Ixazomib–lenalidomide–dexamethasone	14 (5.6)
Panobinostat–bortezomib–dexamethasone	11 (4.4)
Bendamustine–bortezomib–dexamethasone	7 (2.8)
Carfilzomib–cyclophosphamide–dexamethasone	7 (2.8)
Elotuzumab–pomalidomide–dexamethasone	6 (2.4)
Lenalidomide–dexamethasone	6 (2.4)
Doxorubicin–bortezomib–dexamethasone	5 (2.0)
Carfilzomib–lenalidomide–dexamethasone	5 (2.0)
Carfilzomib–pomalidomide–dexamethasone	5 (2.0)
Melphalan	5 (2.0)
Belantamab mafodotin	4 (1.6)
Bendamustine–prednisone	4 (1.6)
Cyclophosphamide–dexamethasone	4 (1.6)

Tabell 16 Behandlingsregimer gitt i LocoMMotion og antatt fordeling i norsk klinisk praksis (kilde: Janssen).

Komparatorregime	Dosering	Andel i LocoMMotion	Antatt andel i norsk klinisk praksis
DVd	Daratumumab 1800 mg SC Bortezomib 1,3 mg/m ² SC Deksametason 20 mg PO	<1 %	25 %
PCd	Pomalidomid 4mg PO Syklofosfamid 400mgm ² Deksametason 40mg PO	13,3 %	30 %
Pd	Pomalidomid 4 mg PO Deksametason 40 mg PO	11,3 %	25 %
KCd	Karfilzomib 20/36 mg/m ² IV Syklofosfamid 300 mg/m ² IV Deksametason 20 mg PO	2,8 %	10 %
Kd	Karfilzomib 20/56 mg/m ² IV Deksametason 20 mg PO	13,7 %	10 %
Total		≈41 %	100 %

LocoMMotion-studien ble designet med formål om å kunne informere en ekstern kontrollarm for CARTITUDE-1-studien. Eksklusjons- og inklusjonskriteriene for LocoMMotion og CARTITUDE-1 er listet opp i tabellen under. Inklusjonskriteriene for de to studiene er sammenlignbare, men CARTITUDE-1 hadde en rekke eksklusjonskriterier som ikke var kriterier i LocoMMotion-studien. Eksklusjonskriteriene inkluderte tidligere CAR-T, ulike hjertetilstander, nylig allo-SCT eller ASCT eller pågående eller tidligere CNS-involvering. I LocoMMotion ble pasienter som fikk en eksperimentell behandling ekskludert fra studien.

Tabell 17 Inklusjons- og eksklusjonskriterier for CARTITUDE-1 og LocoMMotion

	CARTITUDE-1	LocoMMotion
Inklusjonskriterier	<ul style="list-style-type: none"> • Age ≥18 years with documented MM according to IMWG criteria • Measurable disease at screening as defined by any of the following: <ul style="list-style-type: none"> - Serum M-protein level ≥1.0 g/dL or urine M-protein level ≥200 mg/24 hours; or - Light chain MM without measurable M-protein in the serum or the urine: serum immunoglobulin free light chain ≥10 mg/dL and abnormal serum immunoglobulin kappa lambda free light chain ratio • Received at least 3 prior lines or double refractory to an IMiD and PI • Prior therapy with a PI, and IMiD, and an anti-CD38 antibody • Undergone at least 1 complete cycle of treatment for each regimen, unless PD was the best response to the regimen. • ECOG performance status grade of 0 or 1 • Pre-treatment clinical lab values meeting minimal thresholds defined by protocol 	<ul style="list-style-type: none"> • Age ≥18 years with documented MM according to IMWG criteria • Received at least 3 prior lines of therapy or are double refractory to a proteasome inhibitor (PI) and an immunomodulatory agent (IMiD) (induction with or without hematopoietic stem cell transplant and with or without maintenance therapy is considered a single regimen). Patients will have undergone at least 1 complete cycle of treatment for each regimen (unless progressive disease was the best response) • Prior therapy with a PI, and IMiD, and an anti-CD38 antibody • Must have documented evidence of progressive disease based on study physician's determination of response by the IMWG response criteria on or after the last regimen. Patients with documented evidence of progressive disease within the previous 6 months and who are refractory or nonresponsive to their most recent line of treatment afterwards are also eligible. • ECOG Performance Status grade of 0 or 1 • Must not be pregnant or must not plan to become pregnant within the study period
Eksklusjonskriterier	<ul style="list-style-type: none"> • Received prior CAR-T therapy • Received any therapy targeted to BCMA • Diagnosed with or treated for invasive malignancy other than MM, except: <ul style="list-style-type: none"> - Malignancy treated with curative intent and with no known active disease present for ≥2 years before enrolment; or - Adequately treated non-melanoma skin cancer without evidence of disease • Prior allogeneic stem cell transplant ≤6 months before apheresis • Prior autologous stem cell transplant ≤12 weeks before apheresis • Known active or prior history of CNS involvement or exhibits signs of meningeal involvement of MM • Stroke or seizure within 6 months of signing ICF • Certain medical conditions • Severe cardiac, oxygen supplementation, HIV, hepatitis, etc 	

2.3.1 Pasientpopulasjon – LocoMMotion

Tabellen under viser pasientkarakteristika fra LocoMMotion.

Tabell 18 Baseline pasientkarakteristika fra LocoMMotion (23, 24)

Characteristic	N = 248	Presence of extramedullary plasmacytomas	
Median age (range), years	68 (41–89)	Yes	33 (13.3)
Male, n (%)	135 (54.4)	No	215 (86.7)
Geographic region, n (%)		Type of measurable disease	
United States	23 (9.3)	Serum only	123 (49.6)
Europe	225 (90.7)	Serum and urine	19 (7.7)
Race, ^a n (%)	N = 190	Urine only	22 (8.9)
White	182 (95.8)	Serum free light chain	82 (33.1)
Black	5 (2.6)	Not evaluable	2 (0.8)
Other	1 (0.5)	Previous stem cell transplant, n (%)	
Unknown	2 (1.1)	Autologous	160 (64.5)
Baseline ECOG score, ^b n (%)		Allogeneic	11 (4.4)
0	63 (25.5)	LDH (U/L)	
1	180 (72.9)	≤245	114 (61.3)
2	3 (1.2)	>245	72 (38.7)
3	1 (0.4)	Creatinine clearance (mL/min)	
Time from initial MM diagnosis, median (range) years	6.3 (0.3–22.8)	≤60	94 (40.0)
Number of prior lines of therapy, median (range)	4.0 (2–13)	>60	141 (60.0)
Prior lines of therapy, n (%)		Triple-class exposed, ^c n (%)	
2	16 (6.5)	248 (100)	
3	48 (19.4)	Refractory status, n (%)	
4	62 (25.0)	Any PI	197 (79.4)
≥5	122 (49.2)	Any IMiD	234 (94.4)
ISS Stage (at study entry), n (%)		Any anti-CD38 mAb	228 (91.9)
I	70 (32.3)	Triple-class refractory	183 (73.8)
II	70 (32.3)	Penta-drug refractory	44 (17.7)
III	77 (35.5)	Refractory to last line of prior therapy, n (%)	
			230 (92.7)

ECOG Eastern Cooperative Oncology Group, IMiD immunomodulatory drug, ISS International Staging System, LDH lactate dehydrogenase, mAb monoclonal antibody, MM multiple myeloma, PI proteasome inhibitor. a Race was not reported for 58 patients. b Screening ECOG scores were 0 or 1 only. c Any PI, any IMiD, and any anti-CD38 mAb.

2.3.2 Effekt – LocoMMotion

Tabellen under oppsummerer effektresultatene fra LocoMMotion-studien.

Tabell 19 Oversikt over effektresultatene fra LocoMMotion, ITT populasjonen, datakutt mai 2021 (Kilde: Janssen)

LocoMMotion – effektresultater	ITT (n=248)
Median follow-up, months (range)	11 (0.1–19.2)
Response Rates, n (%) (95% CI)	
ORR	74 (29.8) (24.2-36.0)
sCR	0
CR	1 (0.4) (0.0-2.2)
VGPR	30 (12.1) (8.3-16.8)
PR	43 (17.3) (12.8-22.6)
VGPR or better (sCR + CR + VGPR)	31 (12.5) (8.7-17.3)
DoR, responders (n= 74) (PR or better)	
Number of events (%)	36 (48.6%)
Number of censored (%)	38 (51.4%)
Median DoR, KM estimate, months (95% CI)	7.4 (4.7-12.5)
TTR (months), responders (n=74)	
Mean (SD)	2.24 (1.689)
Median (range)	1.87 (0.7-9.5)
TTNT VGPR or better (n=31)	
Number of events (%)	8 (25.8)
Number of censored (%)	23 (74.2)
Median TTNT, months (95% CI)	NE (11.96-NE)
TTNT Worse than VGPR (n=217)	
Number of events (%)	166 (76.5)
Number of censored (%)	51 (23.5)
Median TTNT, months (95% CI)	4.53 (4.04-5.36)
PFS	
Number of events (%)	150 (60.5)
Number of censored (%)	98 (39.5)
Median PFS, months (95% CI)	4.63 (3.88–5.62)
6-month PFS rate % (95% CI)	41.2 (34.2-48.0)
12-month PFS rate % (95% CI)	19.9 (13.6-27.0)
OS	
Number of events (%)	107 (43.1)
Number of censored (%)	141 (56.9)
Median OS, months (95% CI)	12.39 (10.28–NE)
6-month OS rate % (95% CI)	73.4 (67.3-78.5)
12-month OS rate % (95% CI)	51.8 (44.1-58.8)
18-month OS rate % (95% CI)	42.7 (33.2-51.8)

Abbreviations: ORR – overall response rate; sCR – stringent complete response; VGPR – very good partial response; DoR – duration of response; TTR – time to response; TTNT – time to next treatment; PFS – progression free survival; OS – overall survival

2.4 Indirekte sammenligning

I fravær av direkte sammenlignende effektdata for cilta-cel og dagens standardbehandling for aktuell populasjon har Janssen gjennomført en indirekte sammenligning (ITC) (24) basert på effektdata fra den prospektive observasjonelle studien LocoMMotion.

En ekstern kontrollarm ble konstruert fra trippelklasse-eksponerte RRMM pasienter behandlet med legens valg av standardbehandling fra LocoMMotion-studien (real-world clinical practice (RWCP)-kohorten). Individuelle pasientdata (IPD) var tilgjengelige for både CARTITUDE-1 (datakutt 11. januar 2022, median oppfølgingstid 28 måneder) og LocoMMotion (datakutt 21. mai 2021, median oppfølgingstid 11 måneder).

To separate populasjoner er benyttet i analysene, hovedanalysen benytter ITT-populasjonen (alle innrullerte pasienter, n=113) og en tilleggsanalyse benytter mITT-populasjonen (alle pasienter behandlet med cilta-cel, n=97). Janssen argumenterer for at begge analyser er relevante, der ITT-populasjonen belyser behandlingsstrategien og mITT-populasjonen belyser effekten av legemidlet.

I analysen med ITT-populasjonen besto intervensjonsarmen av alle innrullerte pasienter i CARTITUDE-1 og indeksdatoen var datoen for afarese. Kontrollarmen besto av alle pasienter som fikk behandling i LocoMMotion (n=248) og indeksdatoen var datoen for start av behandling (dag 1 i syklus 1). I mITT-populasjonen fra CARTITUDE-1 var infusjonsdatoen indeksdatoen. For LocoMMotion var det nødvendig å justere pasientene mot CARTITUDE-1 mITT-kohorten. Pasienter som døde, progredierte eller trakk tilbake samtykke innen 52 dager (n=78) etter behandlingsstart i LocoMMotion ble ekskludert fra mITT-analysen. De 52 dagene gjenspeiler gjennomsnittsvarigheten fra leukaferese til cilta-cel-infusjon som observert i CARTITUDE-1.

Effekten av cilta-cel fra CARTITUDE-1 ble sammenlignet med LocoMMotion via propensity score (PS) metodikk (Appendiks 1). Propensity score (PS) er sannsynligheten for behandlingstildeling betinget av observerte kovariater. Når PS er tildelt alle pasienter i cilta-cel- og RCWP-kohorten, brukes invers sannsynlighetsvekting (IPW) for å utlede vektorer og gjenskape en pseudo-populasjon der fordelingen av prognostiske faktorer er balansert på tvers av grupper som sammenlignes. Resultatene av interesse er deretter målt i en regresjonsanalyse. Nøkkelkravet for å oppnå objektive estimater av gjennomsnittlig behandlingseffekt er *ingen unmeasured confounders*-antagelsen: antakelsen om at alle variabler som påvirker behandlingstildeling og -resultat er blitt målt.

Justerte sammenligninger ble utført for å balansere pasientene med hensyn til prognostiske faktorer. Pasientkarakteristika for pasientene i CARTITUDE-1 og LocoMMotion er vist i hhv. Tabell 7 Pasientkarakteristika fra CARTITUDE-1 (Kilde: Janssen) Tabell 7 og Tabell 18 og justeringen av populasjonene er vist i Tabell 32 (ITT) og Tabell 33 (mITT). Disse faktorene ble valgt ut ifra både prognostisk verdi og ubalanser mellom populasjonene i de to studiene. Faktorene ble videre evaluert og rangert av kliniske eksperter. Gjennom invers sannsynlighetsvekting (IPW) og regresjon ble faktorer kjent for å være assosiert med deltakelse i studien og utfall av interesse (dvs. konfunderende faktorer) forsøkt balansert.

Pasientene ble vektet på følgende faktorer: refraktær status, ISS-stadium, tid til progresjon ved forrige behandling, ekstramedullær sykdom, antall tidligere behandlingslinjer, tid siden MM-diagnose, gjennomsnittlig varighet av tidligere behandlingslinjer, alder, hemoglobin, LDH, «kreatinin clearance», ECOG funksjonsstatus, kjønn og MM-type. Analysen inkluderer justert sammenligning for OS, PFS vurdert

av en uavhengig komité, tid til neste behandling (TTNT) og evaluerte mål på behandlingsrespons (ORR; VGPR; \geq CR).

2.4.1 Resultater av indirekte sammenligning

Hovedestimanden var gjennomsnittlig behandlingseffekt for den behandlede populasjonen (ATT), dvs. den relative effekten i hele CARTITUDE-1 studiepopulasjonen. Hovedanalysen inkluderte justering for 14 prognostiske eller effektmodifiserende variabler, mens sensitivitetsanalyser inkluderte 3 tilleggsvariabler for cytogenetisk risiko (med datamangel på 37,9 %), rase og historie med tidligere transplantasjon. ITT-populasjonen (innrullerte pasienter) var hovedpopulasjonen av interesse, og mITT (infuserte pasienter) var supplerende.

Alle resultatene er konsistente på tvers av hoved- og sensitivitets-/tilleggsanalysene (Appendiks 1) (24). ORR i hovedanalysen var 84,1 % for cilta-cel (\geq CR på 70,8 %) vs 19 % (\geq CR ikke vurdert) for justert standardbehandling-kohort fra LocoMMotion, noe som resulterte i en oddsratio (OR) på 22 (95 % KI 11,14 - 43,35) i ITT-populasjonen. PS-justeringen i IPW-ATT analysen økte OR fra 12,41 (7,00 - 22,00) til 22. For PFS sank hasard ratioen (HR) fra 0,23 (0,16 - 0,33) i den uvektede ITT-analysen til 0,19 (0,11 - 0,32) i IPW-ATT-analysen i ITT-populasjonen.

For OS påvirket ikke PS-justeringen resultatene med HR på 0,32 (0,20 - 0,50) i den uvektede ITT-analysen med en HR på 0,32 (0,17 - 0,58) i IPW- ATT-analysen i ITT-populasjonen.

Ujustert sammenligning av alle bivirkninger viser at høyere rater av bivirkninger ble observert for cilta-cel vs. LocoMMotion. Alle pasienter behandlet med cilta-cel opplevde minst én bivirkning, mens 83,5 % av pasientene som fikk standardbehandling hadde minst én bivirkning. Dette var også tilfellet for bivirkninger av grad 3/4 (93,8 % vs. 49,2 %). Seks (6,2 %) pasienter behandlet med cilta-cel og nitten (7,7 %) pasienter med standardbehandling opplevde en bivirkning med dødsfall. Cytokinfrigjøringsyndrom og CAR-T-celle-relaterte nevrotoksisitet forekom bare i CARTITUDE-1, da ingen CAR-T-celleterapi ble inkludert i LocoMMotion.

Janssen har identifisert andre mulige kilder til komparatordata. Resultatene fra PS-justerte analyser er presentert i Tabell 20 og viser konsistens i PFS- og OS-utfallet.

Tabell 20 PS-justert analyse mellom cilta-cel (CARTITUDE-1) og standardbehandling (ulike kilder identifisert av Janssen).

Dataset/Setting	Design	ORR (CARVYKTI® vs physician's choice) (odds ratio)		PFS (CARVYKTI® vs physician's choice) (HR)		OS (CARVYKTI® vs physician's choice) (HR)	
		ITT	mITT	ITT	mITT	ITT	mITT
LocoMMotion EU/US (ATT adj) ¹	Prospective, trial setting	22.0 (11.1-43.4)	103.87 (24.2-446.4)	0.19 (0.11-0.32)	0.15 (0.08-0.29)	0.32 (0.17-0.58)	0.20 (0.09-0.41)

1. CARTITUDE-1 data cut-off: January 2022, LocoMMotion data cut-off: May 2021

2. CARTITUDE-1 data cut-off: January 2022, Darzalex trials international data cut-off: September 20219

3. CARTITUDE-1 data cut-off: February 2021, MAMMOTH US/Academ. sites data cut-off: June 2018

4. CARTITUDE-1 data cut-off: January 2022, Flatiron US/Acad+ Community data cut-off: December 2019

2.4.2 Legemiddelverkets vurdering av den indirekte sammenligningen

Det er en styrke ved den innsendte sammenligningen at inklusjonskriteriene i de to studiene var like. Pasienter inkludert i LocoMMotion og CARTITUDE-1 hadde dokumentert MM i henhold til *International Myeloma Working Group* (IMWG) kriterier, målbar sykdom ved screening, ECOG 0 eller 1, mottatt ≥ 3 tidligere linjebehandlinger eller var dobbelt refraktære mot en PI og IMiD og mottatt tidligere behandling med en PI, IMiD og anti-CD38 mAb. Ingen eksklusjonskriterier ble spesifisert i LocoMMotion-protokollen mens CARTITUDE-1 hadde en omfattende liste over eksklusjonskriterier inkludert tidligere CAR-T, ulike hjertetilstander, nylig alloSCT eller ASCT eller en historie med CNS-involvering. Det vil si at pasienter i CARTITUDE-1 måtte være i tilstrekkelig god almenntilstand og fri for alvorlige komorbiditeter for å bli inkludert i studien. I LocoMMotion ble pasienter som fikk en eksperimentell behandling ekskludert fra studien, noe som indikerer at den inkluderte populasjonen er en blanding av pasienter som ikke var i form nok til å motta en eksperimentell behandling, som ikke fikk tilgang til eksperimentell behandling eller som valgte å motta en SoC. Hvor mye verre pasientene i LocoMMotion var, kan utledes av hvor mange pasienter som døde, progredierte eller trakk samtykke innen 52 dager etter innrulling (tilsvarende gjennomsnittstiden fra leukaferese til infusjon i CARTITUDE-1), som er 14 % i CARTITUDE-1 vs. 31 % i LocoMMotion. Denne forskjellen i populasjoner er også tydelig fra klinisk erfaring, der en studie rapporterer at 75 % av pasientene behandlet med Abecma (alternativ BCMA-rettet CAR-T-terapi) i klinisk praksis ikke ville ha oppfylt inklusjonskriteriene for den fase II pivotale KarMMa-studien (som lignet på CARTITUDE-1) (25).

Det er usikkerhet knyttet til hvor sammenlignbare pasientene i CARTITUDE-1 og LocoMMotion er. I mangel på en randomisert studie kan man ikke vite alle variabler som kan ha en effekt på utfallet, og pasientene i CARTITUDE-1 var svært selektert for å kunne tåle den belastningen CAR-T behandling er. Medisinske fagekspert Legemiddelverket har kontaktet mener at resultatene fra LocoMMotion allikevel kan ansees som representative for pasientpopulasjonen fra CARTITUDE-1 og at det dermed er mulig å sammenligne utfall fra de to studiene. De medisinske fagekspertene peker på at selv om alder og sykdomsbyrde er lavere og pasienter med alvorlige komorbiditeter er ekskludert i CARTITUDE-1-studien så er refraktær-statusen til pasientene i de to studiene av stor betydning for prognose. Det var vesentlig færre penta-refraktære pasienter i LocoMMotion (42 % i CARTITUDE-1 mot 18 % i LocoMMotion). Disse pasientene vil ha få og dårlige behandlingsalternativer tilgjengelig. Legemiddelverket er enige i at pasientene i CARTITUDE-1, med flere tidligere behandlingslinjer og høy andel penta-refraktære pasienter vil ha dårlig prognose ved progresjon etter behandling med cilta-cel grunnet mangel på gode behandlingsmuligheter. Legemiddelverket vurderer derimot at når det gjelder respons på behandling, behandlingsvarighet og PFS, så vil faktorer som sykdomsbyrde, komorbiditeter, cytogenetisk risiko og ISS stadium ha en innvirkning på utfallet av behandling. CARTITUDE-1 hadde vesentlig færre pasienter med høyrisiko sykdom, noe subgruppeanalyser fra både CARTITUDE-1 og LEGEND-2 antyder at vil ha en innvirkning på utfallet av behandlingen. Subgruppeanalyser antyder at pasienter med høyrisiko sykdom har kortere DOR og lavere PFS- og OS-rater enn totalpopulasjonen i studiene. Legemiddelverket vurderer derfor at en naiv sammenligning vil føre til en overvurdering av effekten av cilta-cel dersom de sammenlignes på gruppenivå.

CARTITUDE-1-studien ble utført ved 21 amerikanske og japanske sentre. Derimot var 90,7 % av 86 LocoMMotion-sentre basert i Europa, og resten i USA og Russland. Denne forskjellen er en bekymring på grunn av mulige forskjeller i behandlingspraksis. Den globale spredningen av behandlingssentre i LocoMMotion gjenspeiles i 92 ulike behandlingsregimer registrert i studien

Justert indirekte sammenlikning

Kovariater for PS-modellen ble samlet inn prospektivt i LocoMMotion, noe som er en styrke ved studien. Før dataanalyser ble utført, ble potensielle prognostiske variabler identifisert basert på gjennomgang av publisert litteratur og innspill fra kliniske eksperter.. Totalt 14 viktige pasientfaktorer ble inkludert i analysen, noe som anses omfattende for en ekstern kontrollarm. Imidlertid ble kontinuerlige kovariater kategorisert i PS-analysen, noe som reduserte kompleksiteten til data og kan ha demonstrert en likhet mellom vektete populasjoner i større grad enn de virkelig var. Avskjæringene for kategoriene var ikke berettiget og kunne være datadrevet. Fullstendige data var tilgjengelige for CARTITUDE-1. For LocoMMotion ble variabler med en andel manglende verdier mindre enn 25 % (ISS 12,5 %, hemoglobin 10,1 %, LDH 23,8 %, kreatinin-clearance 5,2 %, ECOG 1,2 % og MM-type 16,5 %) imputert. Manglende data er en klar begrensning av den eksterne kontrollen da den introduserer usikkerhet rundt sammenlignbarheten til populasjonene. Før vekting eksisterte forskjeller (som reflektert av verdier for standardisert gjennomsnittlig forskjell, SMD >0,2) mellom cilta-cel- og RWCP-gruppene for 9/14 (64,3 %) kovariater. Etter bruk av IPW-ATT-vekter for å vekte LocoMMotion-populasjonen på nytt, ble graden av forskjeller mellom cilta-cel- og RWCP-gruppene redusert, og ingen ubalanser med en SMD > |0,2| forble i ITT-populasjonen. I mITT-populasjonen, gjenstod en ubalanse med SMD >|0,2| for kovariaten ekstramedullær sykdom, noe som sannsynligvis kunne påvirke resultatene til fordel for cilta-cel.

En styrke med ITC-en er like ORR-definisjoner i de to studiene. Dette er spesielt viktig ettersom en PS-analyse ikke kan justert for forskjeller i studiedesignet. Det primære endepunktet i LocoMMotion var ORR, definert som andelen pasienter som oppnådde partiell respons (PR) eller bedre i henhold til IMWG-kriteriene, vurdert av den sentrale blindede *Response Review Committee* (RCC). RCC sammensatt av tre ledende hematologer innen MM revurderte svar i henhold til IMWG-kriterier, på en blindet måte, for å sikre konsistens i vurderingene. Studien ble designet for å samle inn alle tilgjengelige data som er nødvendige for responseevaluering ved et minimum av hver behandlingssyklus. Tilsvarende ble ORR i CARTITUDE-1 vurdert av *Independent Review Committee* (IRC) i henhold til IMWG-kriterier.

Resultatene fra de indirekte sammenlikningene viser konsekvent bedre effekt av cilta-cel i forhold til kontrollen når det gjelder ORR, PFS og OS, men en dårligere sikkerhetsprofil. Effekteresultatene er konsistente for ITT- og mITT-populasjonen. Den PS-justerte analysen doblet nesten oddsratioen for ORR. HR for PFS og OS endret seg imidlertid i liten grad mellom de justerte og ujusterte analysene og ser ikke ut til å være påvirket av antall inkluderte variabler i den PS-justerte analysen. På den ene siden viser dette robustheten til resultatene samt minimerer effekten av et *post-hoc* utvalg av variabler som skal inkluderes i PS-analysen. På den annen side var det store forskjeller i pasientpopulasjoner mellom cilta-cel- og kontrollgruppene (64,3 % av kovariatene hadde $SMD > |0,2|$) før PS-justeringen og derfor er den minimale effekten av PS-justering på PFS og OS-resultater overraskende. Umodenhet av data (median oppfølgingsstid i LocoMMotion var bare 11 måneder og sensureringsraten var høy) kan trolig delvis forklare dette, da det er mulig at effekten av prognostiske faktorer på progresjon eller overlevelse ennå ikke kunne observeres. På den annen side viser en nylig utført ITC mellom cilta-cel og ide-cel med lignende oppfølgingsstider en stor effekt av variabel justering på PFS (økning fra 0,26 (0,17-0,40) til 0,37 (0,22-0,62)) og OS (økning fra 0,39(0,23-0,66) til 0,55(0,29-1,05)) (26). Denne justeringen var kun basert på 4 variabler; refraktær status, cytogenetisk profil, R-ISS stadium og tilstedeværelse av plasmacytomer, som tyder på at dette er viktige prognostiske faktorer. Tilstedeværelsen av plasmacytomer og den cytogenetiske profilen ble ikke inkludert i den innsendte PS-analysen, sistnevnte på grunn av høy andel manglende data (37,9 %). Det er sannsynligvis også andre viktige variabler som ikke ble inkludert i analysen.

Oppsummert har PS-analysen redusert skjevheten, men har ikke eliminert den. PS-metoder lar en fjerne effekten av *confounding* på grunn av målte baseline-kovariater. De hevder ikke å fjerne effekten av *confounding* på grunn av umålte kovariater, og funn fra observasjonsstudier må tolkes med forsiktighet gitt dette potensialet for *residual confounding*. Styrken til den presenterte analysen ligger i datagrunnlaget, og spesielt at inklusjonskriteriene er på linje med CARTITUDE-1, at de viktige prognostiske faktorene er samlet inn, og at definisjonen av endepunkter er likPS-analysen kunne ikke justere for ganske strenge pasientseleksjonskriterier som lav komorbiditet iboende til CAR-T-studiene. Informasjonen om en viktig prognostisk faktor som cytogenetisk risiko manglet hos en tredjedel av kontrollpasientene og ble ikke inkludert i analysen. Videre har det åpne studiedesignet til CARTITUDE-1 iboende begrensninger, det observerende designet til LocoMMotion har iboende problemer med manglende data, og oppfølgingsstiden i begge studiene var ganske kort. Samlet sett, selv om cilta-cel fremstår som en vesentlig mer effektiv behandling, mener Legemiddelverket at behandlingseffekten basert på den justerte PS analysen er biased til fordel for cilta-cel. Omfanget av denne skjevheten kan ikke kvantifiseres.

Usikkerhet knyttet til hvor sammenlignbare pasientpopulasjonene i LocoMMotion og CARTITUDE-1 er, den begrensede oppfølgingsstiden for PFS og OS, samt et relativt uoversiktlig komparatorlandskap gjør at

estimatene av den relative nytten av behandling med cilta-cel for aktuell pasientpopulasjon i et livstidsperspektiv blir svært usikre.. Legemiddelverket vurderer at å tallfeste den relative nytten av cilta-cel sammenlignet med dagens standardbehandling vil gi et svært usikkert estimat basert på innsendt dokumentasjon.

2.5 Studier som pågår:

Janssen har en rekke pågående studier som dokumenterer effekt og sikkerhet av cilta-cel i ulike pasientpopulasjoner med myelomatose.

Studie	Populasjon	Intervensjon	Kontroll -arm	Utfallsmål	Status ^a
CARTITUDE-2 Open-label Phase 2 NCT04133636	<i>Cohort A:</i> patients with PD after 1-3 MM regimens, including a PI and IMiD and who are refractory to lenalidomide <i>Cohort B:</i> patients who had one line of previous therapy containing a PI and an IMiD and experienced disease relapse <12 months after front-line therapy or <12 months after ASCT <i>Cohort C:</i> patients who were previously treated with a PI, an IMiD, an anti-CD38 mAb, and BCMA-directed treatment <i>Cohort D:</i> NDMM patients with a history of 4 to 8 cycles of initial therapy <i>Cohort E:</i> NDMM patients classified as high risk per the ISS stage III criteria ^b who did not receive any prior therapy	Cohorts may receive R, D, V, or d in addition to CARVYKTI® Each cohort: n = 20	N/A	Primary: MRD negative rate Secondary: Response rates, TTR, DoR, duration and time to MRD negativity, BCMA levels, T-cell expansion/persistence, AEs	<i>Recruiting</i> Estimated primary completion: Aug. 2024 Estimated study completion: Feb. 2026
CARTITUDE-4 Open-label Phase 3 NCT04181827	RRMM patients who have received 1 to 3 prior lines of therapy and are refractory to lenalidomide	CARVYKTI®	Patients receive PVd or DPd	Primary: PFS Secondary: ORR, CR, MRD, PFS, OS, time to worsening of symptoms, PFS2, AEs, HRQoL, etc.	<i>Active</i> Est. primary completion: Apr. 2026 Est. study completion: June 2027
CARTITUDE-5 Open-label Phase 3 NCT04923893	Adult patients with documented diagnosis of MM according to IMWG diagnostic criteria. Not considered for high-dose chemotherapy with ASCT.	VRd + CARVYKTI®	VRd+Rd (Standard Therapy)	Primary: PFS Secondary: MRD Negative, OS, CR or better, TTNT, AEs, HRQoL	<i>Recruiting</i> Est. primary completion: June 2026 Est. study completion: Jan. 2034
CARTITUDE-6 Open-label	Adult patients with documented newly diagnosed MM according to IMWG diagnostic criteria, for whom high-dose	DVRd + CARVYKTI® + R	DVRd + ASCT + DVRd	Primary: PFS, Sustained MRD-negative CR	<i>Not yet recruiting</i>

Phase 3 NCT05257083	therapy and ASCT are part of the intended initial treatment plan		+ R	Secondary: OR, CR, MRD-negative CR, TTNT, PFS2, OS, HRQoL, AEs	Est. primary completion: June 2026 Est. study completion: Nov. 2041
--------------------------------	--	--	-----	---	--

2.6 Legemiddelverkets vurdering oppsummert/konklusjon

CARTITUDE-1 er en enarmet studie som evaluerer effekt og sikkerhet av behandling med cilta-cel for voksne pasienter med RRMM. Det primære endepunktet i studien var ORR med PFS og OS som sekundære endepunkter. I mangel på langtidsdata fra CARTITUDE-1 har Janssen sendt inn resultater fra LEGEND-2. LEGEND-2-studien er den første studien som evaluerte cilta-cel for RRMM pasienter og har median 48 måneder oppfølging ved siste datakutt.

Janssen har gjennomført en indirekte sammenligning (ITC) mellom CARTITUDE-1 og den prospektive observasjonelle studien LocoMMotion. LocoMMotion-studien ble designet for å kunne informere en ekstern kontrollarm for CARTITUDE-1. Som det fremgår av

Tabell 17, som viser inklusjons- og eksklusjons-kriteriene for LocoMMotion og CARTITUDE-1, er inklusjonskriteriene i de to studiene relativt like. Derimot er eksklusjonskriteriene fra CARTITUDE-1-studien ikke inkludert i LocoMMotion studien, og dette gjør sammenligning av de to pasientpopulasjonene krevende. LocoMMotion-studien dokumenterte hele 92 unike behandlingsalgoritmer blant de 248 inkluderte pasientene. Dette understreker heterogeniteten til den aktuelle pasientpopulasjonen og det krevende komparatorlandskapet.

Legemiddelverket etterspurte en diskusjon rundt effekt og sikkerhet av de ulike komparatorregimene Janssen trakk ut av LocoMMotion som aktuelle komparatorregimer for norsk klinisk praksis (Pd, PCd, Kd, KCd og DVd) sammenliknet med totalpopulasjonen i LocoMMotion. Janssen har i tilsvar sendt inn en flere indirekte sammenligninger, blant annet en indirekte sammenligning av CARTITUDE-1 med kun de pasientene fra LocoMMotion som har fått behandling med Pd, PCd, Kd, KCd eller DVd. Denne subgruppen av pasienter utgjorde 38 % av pasientene i LocoMMotion. Disse pasientene hadde relativt sammenlignbare pasientkarakteristika som totalpopulasjonen, og resultatene var nokså samsvarende med resultatene for totalpopulasjonen. Janssen konkluderer derfor med at LocoMMotion er representativ for dagens behandling i norsk klinisk praksis.

Janssen har i tillegg sendt inn indirekte sammenligninger mot «standardbehandling» ved å bruke resultater fra etterfølgende behandling (physician's choice) i ulike studier med daratumumab, mot såkalt «real world data» trukket ut fra Flatiron databasen og fra den retrospektive studien MAMMOTH. Legemiddelverket har tatt disse indirekte sammenligningene til etterretning, men har ikke gjort en inngående vurdering av disse da Legemiddelverket har vurdert at de ikke tilfører vesentlig informasjon utover den indirekte sammenligningen mot LocoMMotion.

LEGEND-2 studien har med lenger oppfølgingstid enn CARTITUDE-1 potensiale til å bedre belyse langtidseffekten av cilta-cel. Det er imidlertid en vesentlig forskjell i PFS i de to cilta-cel studiene, med 18 mnd. vs. 35 mnd. median PFS i hhv. LEGEND-2 og CARTITUDE-1. Dette til tross for at pasientene i LEGEND-2 var yngre og hadde færre tidligere behandlingslinjer enn pasientene i CARTITUDE-1. I LEGEND-2 var det derimot flere høyrisiko-pasienter, med ISS stadium III, høy tumorbyrde, ekstramedullær sykdom og høyrisiko cytogenetikk. Disse resultatene belyser hvor krevende det er å sammenligne resultater fra ulike studier som ikke er randomisert.

I LEGEND-2 er median PFS kortere enn i CARTITUDE-1 og ved 48 måneder er median OS ikke nådd. Et intervall på minimum 30 mnd. mellom PFS og OS i LEGEND-2 kan potensielt støtte oppunder en positiv effekt av behandling med cilta-cel på overlevelse også etter progresjon, men viser samtidig at effekten av påfølgende behandling er avgjørende for OS. Dette gjør det krevende å sammenligne OS data mellom ulike studier hvor påfølgende behandling heller ikke er standardisert.

For den indirekte sammenligningen av CARTITUDE-1 og LocoMMotion utført av Janssen gikk justeringen for å balansere pasientene med hensyn til prognostiske faktorer i favør av cilta-cel. Dette til tross for en mer selektert pasientpopulasjon i CARTITUDE-1, med færre pasienter med høyrisiko sykdom. Subgruppeanalyser fra både CARTITUDE-1 og LEGEND-2 antyder at pasienter med høyrisiko sykdom har kortere DOR og lavere PFS og OS rater enn totalpopulasjonen i studiene. Legemiddelverket vurderer derfor at en naiv sammenligning og spesielt den justerte sammenligningen av resultatene fra CARTITUDE-1 og LocoMMotion vil føre til en overvurdering av effekten av cilta-cel dersom de sammenlignes på gruppenivå.

Usikkerheten rundt langtidseffekten av cilta-cel basert på effektdata fra CARTITUDE-1-studien gjenspeiles i utstedelsen av en betinget MT for cilta-cel, som krever innsendelse av mer data på effekt og sikkerhet fra pågående studier på cilta-cel. Janssen må sende inn mer data både fra CARTITUDE-1 studien, samt en studie som viser relativ effekt av cilta-cel sammenlignet med standardbehandling (PvD eller DPd) for RRMM hos pasienter med 1-3 tidligere linjer (CARTITUDE-4, estimert ferdigstilt 2026). Resultater fra den første interim-analysen fra CARTITUDE-4 ble publisert i juni 2023 og Janssen opplyser at tilleggsdata fra CARTITUDE-studiene er sendt inn til EMA for vurdering. Resultatene fra CARTITUDE-4 viser relativ effekt av cilta-cel sammenlignet med standardbehandling for pasienter med 1-3 tidligere behandlingslinjer (mot minimum 3 i CARTITUDE-1) og er derfor ikke direkte overførbare til aktuell pasientpopulasjon. Resultatene belyser imidlertid relativ effekt av cilta-cel for RRMM-pasienter, og støtter oppunder antakelsen om at behandling med cilta-cel har bedre effekt enn standardbehandling. Behandling med cilta-cel ga en signifikant økning i PFS med en HR på 0,26 (data for OS er svært umodne med en foreløpig HR på 0,78).

Oppsummert vurderer Legemiddelverket at innsendt dokumentasjon viser at effekten av cilta-cel er overbevisende med svært høye responsrater og dype og langvarige responser for en gjennombehandlet pasientpopulasjon som med dagens behandlingsoalternativer har dårlig prognose. Data for PFS og spesielt OS er umodne, og det er krevende å tallfeste nytten for norske pasienter i et livstidsperspektiv på en troverdig måte. Videre er det ulikheter i pasientpopulasjonene i LocoMMotion og CARTITUDE-1 som gjør det krevende å tallfeste den relative nytten av cilta-cel sammenlignet med standardbehandling. Dagens standardbehandling i norsk klinisk praksis er i seg selv krevende å definere da kompleksiteten både i medikamentkombinasjoner og antall behandlingssekvenser gjør at det vil være flere behandlingsoalternativer som er aktuelle ved tilbakefall etter tre eller flere tidligere behandlingsoregimer.

Samlet sett vurderer Legemiddelverket at innsendt dokumentasjon ikke er tilstrekkelig for å etablere et robust estimat for relativ effekt av cilta-cel sammenlignet med dagens standardbehandling og har følgelig ikke beregnet kostnadseffektivitet av cilta-cel.

3 Økonomisk analyse

Som beskrevet i Kap. 2.6 vurderer Legemiddelverket at behandlingseffekten som estimeres fra den indirekte sammenligningen (ITC), samlet sett er skjev (biased) til fordel for cilta-cel. Omfanget av denne skjevheten kan ikke kvantifiseres eller justeres ytterligere. Videre, som beskrevet i Kap. 2.2, vil denne iboende usikkerhet knyttet til behandlingseffekten (relativ effekt) overføres videre i en kostnad/nytte-modell med tilhørende behov for ekstrapolering av relativ effekt over tid.

Legemiddelverket vil derfor sammenligne cilta-cel med et utvalg av behandlingsalternativer i den økonomiske analysen for aktuell pasientpopulasjon; *behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose, som har fått minst tre tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff, og har vist sykdomsprogresjon under siste behandling.* Sammenligningen vil fokusere på samlede legemiddelutgifter for de ulike behandlingene, sett opp mot ulike effektestimater.

3.1 Kostnader

3.1.1 Kostnader forbundet med cilta-cel

Innsendt dokumentasjon

Kostnader før behandling med cilta-cel

Jansen har inkludert følgende direkte kostnader som tilfaller før selve behandlingen med cilta-cel:

- Leukaferese (*afere*)
- Overgangsbehandling (*bridging therapy*)
- Lymfodepleterende regime (*conditioning therapy*)

Jansen har inkludert andre indirekte enkeltkostnader i hver av disse kostnadspostene. Tabellene under oppsummerer Janssen sine kostnader forbundet med de overnevnte postene.

Jansen har hentet kostnaden relatert til leukaferese fra tidligere metodevurderinger fra Legemiddelverket for andre CAR-T-terapi (27).

Tabell 21. Kostnader og antagelse forbundet med leukaferese (kilde: Janssen).

Item	Value	Source
Patients receiving apheresis	100%	Assumption based on CARTITUDE-1
Duration per procedure	8 hours	Assumption
Apheresis	NOK 53,277	Yescarta decision, 2019

For kostnader forbundet med overgangsbehandling, har Janssen antatt at 77 % av pasientene mottar dette over 10 dager, basert på data fra CARTITUDE-1. For sammensetningen av ulike legemidler benyttet i

overgangsbehandlingen har Janssen basert disse på tilbakemelding fra en norsk kliniker, disse er vist i **Feil! Fant ikke referanseskilden..** Janssen har også inkludert kostnader forbundet med administrasjon, reisekostnader og tap av fritid for overgangsbehandlingen. En sammenstilling av denne kostnadsposten er vist i tabellen under.

Tabell 22. Kostnader forbundet med overgangsbehandling (kilde: Janssen).

Patients	Value	Source	Cost (NOK)
Patients receiving	77 %	CARTITUDE-1	
Duration	10 days	CARTITUDE-1	
Drug costs			42,662
Administration costs			1,532
Travel costs			1,429
Cost patient time			1,673
Total cost (NOK)			44,194

For kostnader forbundet med det lymfodepleterende regimet antar Janssen at det vil tilsvare samme legemidler, dosering og varighet som i CARTITUDE-1. Janssen har validert dette med en norsk kliniker. Oppsummering av denne kostnadsposten er vist i tabellen under.

Tabell 23. Kostnader forbundet med det lymfodepleterende regimet (kilde: Janssen).

Item	Pack size	Strength	Price (NOK)
Fludarabine (IV)	5	50 mg	5,787
Cyclophosphamide (IV)	1	1,000 mg	172
	Value	Source	
Patients receiving	89%	CARTITUDE-1	
Drug costs (NOK)			29,410
Administration costs (NOK)			8,253
Total costs (NOK)			37,662

Totale kostnader for behandling med cilta-cel

Basert på data fra CARTITUDE-1 og beregninger av norske kostnader forbundet med behandlingen (oppsummert i tabellene over), har Janssen beregnet det totale kostnadsbildet for behandling med cilta-cel. Tabellen under viser kostnadene slik de er inkludert i kostnad-per-QALY-analysen. Janssen skriver at

legemiddelkostnaden for cilta-cel er NOK 4 262 951 maksimal AUP uten mva. Videre legger Janssen til grunn at legemiddelkostnaden for cilta-cel kun tilfaller de pasientene som faktiske endte opp med å motta behandlingen (86 % i CARTITUDE-1). De antar derfor at den endelige «gjennomsnittskostnaden» for en pasient hvor det initieres behandling med cilta-cel, vil ha en legemiddelkostnad for intervensjonen på NOK 3 509 314 med maksimal AUP uten mva. Videre inkluderes andre direkte kostnader forklart i de forgående avsnittene/tabellene. Den totale behandlingstkostnaden for cilta-cel antas derfor av Janssen til å være NOK 3 682 594 med maksimal AUP uten mva. Dette inkluderer ikke oppfølgings- og sykehus/sykehushotell opphold etter behandlingen.

Tabell 24. Totalkostnaden for behandling med cilta-cel (kilde: Janssen)

Value	
Company price CARVYKTI® (NOK)	4,262,951
% patients infused with CAR-T	86%*
CAR-T acquisition cost of the cohort (NOK)	3,509,314**
	CAR-T acquisition cost * % patients infused with CAR-T
CAR-T infusion cost (NOK)	37,814
	% patients infused with CAR-T * total cost of CAR-T infusion
CAR-T retreatment cost (NOK)	333#
	% patients infused with CAR-T * total cost of CAR-T infusion * % patients retreated
Apheresis costs (NOK)	53,277
	Cost of apheresis * % patients receiving apheresis
Bridging therapy costs (NOK)	44,194
	(% patients receiving bridging therapy) * (total bridging drug cost + total bridging administration cost)
Conditioning therapy costs (NOK)	37,662
	(% patients receiving CAR-T) * cost of conditioning therapy + (% patients receiving CAR-T) * cost of administering conditioning therapy
Total (NOK)	3,682,594

*% minus patients infused with OOS **The cost is based on the acquisition cost multiplied by the 86% of patients who receive the infusion.

#There was 1 patients who was re-treated with cilta-cel after disease progression in CARTITUDE-1 (update from a later data cut: there were 3 patients that were re-treated with cilta-cel (16)).

Legemiddelverkets vurdering av kostnader for behandling med cilta-cel (ekskudert etterfølgende sykehusopphold og påfølgende behandling)

Behandlingsforløpet med cilta-cel beskrives og vises i tabellform i Kap. 1.4.1. Legemiddelverket benytter seg som nevnt ikke av kostnad-per-QALY-analysen og den helseøkonomiske modellen. Totalt sett anser Legemiddelverket Janssens inkluderte kostnader forbundet med behandlingen, herunder legemiddelet, administrasjon, leukaferese, overgangsbehandling og det lymfodepleterende regimet, som fornuftig.

Janssen hevder at de kun vil kreve betaling for pasienter som ender opp med å motta infusjon med cilta-cel. Det var 14 % av pasientene i CARTITUDE-1 hvor det ble tilvirket cilta-cel, men som ikke endte opp med å motta behandlingen. Se Kap. 2.2 for årsaker og vurderinger knyttet til dette. Disse pasientene gjennomgår imidlertid noen av de tidligere behandlingsstegene, herunder leukaferese og mulig overgangsbehandling, og det påløper seg derfor ressurser og kostnader for dette fra spesialisthelsetjenestens side. Videre forekom det tilfeller av at tilvirket cilta-cel ikke møtte prespesifiserte produksjonskrav, men at produktet fremdeles var innenfor en grense som tilsa at behandlingen kunne være trygg og effektiv (referert til som et «*out of specification*» (OOS) produkt). I CARTITUDE-1 gjaldt dette 4,1 % av de tilvirkede produktene. Janssen legger også opp til ulike betalingsmodeller i sin kostnad-per-QALY-analyse. Legemiddelverket legger heller opp scenarioet der alle pasienter som får tilvirket cilta-cel ender opp med å motta behandlingen, samt det fullstendige behandlingsforløpet, og tar heller ingen stilling til eventuelle betalingsmodeller.

Legemiddelverket gjør derfor følgende endringer fra Janssens overnevnte kostnadene:

- Oppdaterer legemiddelkostnaden for cilta-cel til gjeldene maksimal AUP uten mva.
- Oppdaterer andre direkte kostnader til å reflektere antagelse om 100 % gjennomføring av de øvrige behandlings-/kostnadspostene.

Tabell 25. Behandlingsforløpet og tilhørende ressursbruk og kostnader forbundet med cilta-cel i Legemiddelverkets analyse.

Kostnadspost	Verdi
Legemiddelkostnad cilta-cel (Carvykti) NOK, maksimal AUP uten mva.	4 369 552
% pasienter som mottar CAR-T (cilta-cel)	100 %
CAR-T infusjonskostnader (NOK)	44 051
Kostnader for leukaferese (NOK)	53 277
Overgangsbehandling (NOK, maksimal AUP uten mva.)	57 401
Lymfodepleterende regime (NOK)	42 137
Total (NOK)	4 566 418

Andre relevante kostnader forbundet med cilta-cel-behandling

Etter behandling med cilta-cel, er det nødvendig å oppholde seg på sykehus for å overvåke potensielle sikkerhets/bivirkningsutfordringer. Se Kap. 2.1.2 og 2.2 for ytterligere informasjon om dette. Janssen

antar at 100 % av pasientene vil motta behandling med cilta-cel på sykehus. Janssen skriver videre at varigheten av sykehusoppholdet er forventet å være 14 dager, tilsvarende det som fant sted i CARTITUDE-1. Imidlertid har Janssen valgt å anta at pasientene vil være inneliggende på sykehuset i 7 dager, etter tilbakemelding fra en norsk kliniker de har konferert med. Janssen skriver at tilbakemeldingen var at pasienter som ikke opplever CRS vil skrives ut av sykehuset etter 7 dager, og at dette i praksis da gjelder 100 % av pasientene. Imidlertid anbefales det at pasienter oppholder seg innen en 2 timers kjøretur i 2 uker etter gjennomføring av behandlingen. Basert på demografi og reisevei til sykehus i Norge antar Janssen derfor at 73 % av pasientene vil måtte bo på hotell i 7 dager. De har lagt til grunn at kostnaden per natt på et sykehus hotell i nærheten av Ullevål koster NOK 900 per natt. De resterende 27 % bor følgelig i nærheten av sykehuset og bor hjemme, slik at det ikke tilfaller noen kostnader. Se tabellen under for en sammenstilling av kostnader forbundet med oppfølging/sykehusopphold etter behandling med cilta-cel. Janssen har hentet dagskostnaden for sykehusopphold fra tidligere metodevurderinger fra Legemiddelverket for andre CAR-T-terapi (27). Janssen har også antatt at pasienter og pårørende taper fritid, med tilhørende kostnad, i tiden pasienten mottar behandling og er innlagt på sykehus i etterkant. Janssen antar at dette tilsvarer 8 timer per dag i 14 dager (totalt 112) timer for pasienten, og 50 % av dette for pårørende (56 timer i samme tidsperiode).

Tabell 26. Kostnad for sykehusopphold i forbindelse med cilta-cel-behandling (kilde: Janssen).

Item	Cost (NOK)	Quantity	Proportion of patients	Total cost (NOK)
Inpatient stay day 1	12,000	1	100%	12,000
Inpatient stay day 2	6,000	1	100%	6,000
Inpatient stay days 3 -7	4,000	5	100%	20,000
Hospital hotel cost	900	7	73%	4,599
Total cost per patient				42,599
Patient time	425	112	100%	47 600*
Caregiver time	425	56	100%	23 800*
Total non-medical cost for infusion				71,412

*Forutsetningene (timer og kostnad) var inkludert i tabellen, men var ikke beregnet ferdig. Legemiddelverket har derfor beregnet og lagt dette inn i tabellen.

Legemiddelverkets vurdering av andre relevante kostnader forbundet med behandling med cilta-cel

Janssen antagelse om at 100 % av pasientene vil motta behandling med cilta-cel på sykehus ansees som korrekt gitt behandlingsprotokoll og SPC. Varigheten av sykehusoppholdet forventes å være området 7-14 dager, tilsvarende det som fant sted i CARTITUDE-1 og fremstår også fornuftig gitt forutsetningene knyttet til behandlingen. Utskrivelse fra sykehuset kan forekomme ved 7 dager etter behandling, men da er det antatt at pasienten må oppholde seg i rimelig avstand i tilfellet uønskede hendelser skulle skje. Som eksempel var median tid til en CRS-hendelse, en av de bivirkningene det er tilknyttet størst oppmerksomhet til på grunn av alvorlighet, 7 dager. Imidlertid anser Legemiddelverket at kostnaden forbundet med etterfølgende sykehusopphold som en stor kostnadspost. Legemiddelverket anser at det

er relevant å inkludere kostnader for transport og tidsbruk i forbindelse med å oppsøke/initiere og gjennomføre behandling, men ikke for hele sykehusoppholdet etter behandlingen. Det er imidlertid viktig å påpeke at behandlingsprotokollen med den tette oppfølgingen i etterkant av infusjon av cilta-cel vil medføre kostnader for både spesialisthelsetjenesten gjennom sykehusopphold, men også tapt fritid for både pasienter og pårørende i den første tiden etter behandling med cilta-cel. Da Legemiddelverket ikke benytter den innsendte kostnad-per-QALY-analysen er ikke disse kostnadene validert inngående.

3.1.2 Kostnader forbundet med sammenligningsalternativer

Innsendt dokumentasjon

Kostnader for sammenligningsalternativer

Antall ulike behandlingsregimer i LocoMMotion var 92, hvorav 42,3 % mottok et dobbeltkombinasjonsregime, og 64,5 % et trippelkombinasjonsregime. Den mest vanlige kombinasjonsbehandlingen i LocoMMotion var karfilzomib/deksametason, med 13,7 %. Janssen har ved hjelp av en norsk kliniker valgt ut fem behandlingsregimer de mener er de mest aktuelle komparatorregimene for behandling av aktuelle norske pasienter som vil kunne bli behandlet med cilta-cel. Fordeling og dosering av disse er vist i Tabell 5. Tabellen under viser kostnadene for enkeltlegemidlene som inngår i beregningen av kostnaden for sammenligningsalternativene, slik Janssen har benyttet de. Janssen har videre antatt dosering i tråd med det norske handlingsprogrammet og/eller SPC, samt 100 % doseintensitet og etterlevelse og administrasjonskostnader for IV-behandlinger. Janssen har også inkludert andre legemiddelkostnader forbundet med ko-medisinerings (paracetamol, antivirale legemidler etc.).

Tabell 27. Kostnader for enkeltlegemidler inkludert i Janssen sin analyse (kilde: Janssen).

Legemiddel	Administrasjonsform	Legemiddelstyrke	Pakningsstørrelse	Pris pr. Pakning*	Kilde
Bortezomib	SC	3.5 mg	1	9,201	Legemiddelsøk, Bortezomib Accord, V.nr. 516774, Accord Healthcare S.L.U
Carfilzomib	IV	60 mg	1	11,877	Legemiddelsøk, Kyprolis, V.nr. 150448, MT- innehaver Amgen Europe B.V.
Syklofosamid	IV	1,000 mg	1	164	Legemiddelsøk, Sendoxan, V.nr. 468745, Baxter Medical AB.
Daratumumab	SC	1,800 mg	15	58,216	Legemiddelsøk, Darzalex, V.nr. 185054, Janssen-Cilag International N.V.
Deksametason	Oral	4 mg	100	626	Legemiddelsøk, Deksametason Krka, V.nr. 526496, MT-innehaver KRKA, d.d., Novo Mesto
Pomalidomid	Oral	4 mg	21	80,351	Legemiddelsøk, Imnovid, V.nr. 461441, MT-innehaver Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

*Maksimal AUP uten mva.

Legemiddelverkets vurdering av kostnader forbundet med sammenligningsalternativer

Det er flere relevante sammenligninger/behandlingsalternativer for denne pasientgruppen, men det er ingen entydig behandlingsalgoritme. Valg av behandling er stort sett basert på hva pasientene har fått i tidligere linjer og forventet behandlingseffekt. Videre er det også delt tilbakemelding fra det kliniske miljøet angående fortrenge behandlinger dersom cilta-cel besluttes innført. En medisinsk fagekspert anslår at innføring av cilta-cel i fjerde linje sannsynligvis vil fortrenge behandling med Pd (50 %), Kd (30 %), DVd (<10 %) og «annet» (>10 %). En annen medisinsk fagekspert Legemiddelverket har kontaktet anslår at innføring av cilta-cel fra fjerde linje sannsynligvis vil fortrenge behandling med belantamab mafodotin (80 %) og Pd (20 %), da hen vurderer at cilta-cel i hovedsak vil bli gitt i femte linje. Legemiddelverket presenterer flere kostnadssammenligninger, hvor behandling med cilta-cel sammenlignes mot flere sammensetninger av komparatorer. Relevante kombinasjoner av legemidlene, samt enkeltlegemidlene med relevante pakningsstørrelser og priser inkludert i Legemiddelverkets analyse er vist i tabellen under.

Tabell 28. Legemiddelkombinasjoner, enkeltlegemidlene og relevante pakningsstørrelser for sammenligningsalternativene inkludert i Legemiddelverkets analyse.

Legemiddelbehandlinger			
Pd	Pomalidomid og deksametason		
Kd	Karfilzomib og deksametason		
DVd	Daratumumab, bortezomib og deksametason		
Monoterapi	Belantamab mafodotin (BM)		
Legemiddel/produkt	Pakningsstørrelse	Maksimal AUP inkl. mva.	Maksimal AUP uten mva.
Darzalex inj. 1800mg	15 ml	72 770,60	58 216,48
Bortezomib inj 3,5mg	1 hgl	11 501,20	9 200,96
Lenalidomid 10mg	21 stk	55 970,30	44 776,24
Lenalidomid 25mg	21 stk	65 382,00	52 305,60
Karfilzomib 10 mg	1 hgl	2 504,50	2 003,60
Karfilzomib 30 mg	1 hgl	7 441,00	5 952,80
Karfilzomib 60 mg	1 hgl	14 845,70	11 876,56
Blentamab 100mg	1 hgl	95 882,40	76 705,92
Pomalidomid 4mg	21 stk	100 439,30	80 351,44
Deksametason 4mg	100 stk	782,80	626,24

Basert på prisene over, med dosering i tråd med handlingsprogrammet og/eller SPC, har Legemiddelverket beregnet kostnadene forbundet med de ulike sammenligningsalternativene (Tabell 29). To av behandlingsregimene doseres i 28-dagerssykluser, og to doseres i 21-dagerssykluser. Sammenligning av sykluskostnader må derfor tolkes med varsomhet. Videre er det gjerne ulike legemidler som kun benyttes i noen deler av behandlingsforløpet, og sykluskostnaden pr. syklus kan derfor være ulike for ett behandlingsregime. Vi har presentert ulike sykluskostnader for regimene der dette er relevant. Legemiddelverket har i likhet med Janssen antatt en dosering på 100 %, samt at det er benyttet en vekt på 75 kg dersom legemiddelet doseres ut ifra kroppsvekt, samt en kroppsoverflate på 1,73 m² for legemidler der dette er relevant. Legemiddelverket vil imidlertid påpeke at samtlige av legemidlene i beregningene under har RHF-pris, altså rabatterte priser, som gjør at syklus- og årskostnaden blir lavere.

Tabell 29. Behandlingskostnader pr. syklus og år for sammenligningsalternativene i Legemiddelverkets analyse.

Legemidler og dosering av regimet benyttet i kostnadsberegning	Sykluskostnad (maksimal AUP uten mva.)	Årskostnad (maksimal AUP uten mva.)
Regimer med 28-dagers sykluser (4 uker)		
Pd: Pomalidomid Deksametason 28-dagers syklus (4 uker) Anbefalt startdose er 4 mg pomalidomid oralt én gang daglig på dag 1 til 21 av hver 28-dagers syklus. Anbefalt dose deksametason er 40 mg oralt én gang daglig på dagene 1, 8, 15 og 22 av hver 28-dagers syklus.	Alle sykluser: NOK 100 752,42	NOK 1 551 795,96
Kd: Karfilzomib Deksametason 28-dagers syklus (4 uker) Karfilzomib (20/56 mg/m ² IV) hver uke i tre uker (dag 1, 2, 8, 9, 15 og 16), etterfulgt av en 12-dagers hvileperiode (dag 17 til 28) som vist i tabell 2. Karfilzomib administreres med en startdose på 20 mg/m ² (maksimumsdose 44 mg) i syklus 1 på dag 1 og 2. 35mg (10+30) Dersom dosen tolereres, økes den på dag 8 i syklus 1 til 56 mg/m ² (maksimumsdose 123 mg). 1,73 m ² = 97 mg (60+30+10). 20 mg deksametason	Alle sykluser: NOK 119 368,92	NOK 1 309 781,46
Regimer med 21-dagers sykluser (3 uker)		
DVd: Daratumumab Bortezomib Deksametason 21-dagerssykluser (3 uker) Daratumumab 1800 mg sc ukentlig i 3 sykluser (9 uker) Daratumumab hver 3. uke i syklus 4–8 (uke 10-24) Hver 4. uke fra uke 25	Syklus 1-3: NOK 264 629,72 Syklus 4-8: NOK 142 247,48 Syklus 9 og videre: NOK 72 770,60	År 1: NOK 2 014 520,76 Påfølgende år: NOK 946 017,80

Bortezomib dag 1,4,8,11 i de 8 første (3-ukers)-syklusene Deksametason 20 mg dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 10, 11 i de 8 første (3-ukers)-syklusene		
Belantamab mafodotin 21-dagerssykluser (3 uker) Belantamab mafodotin (100 mg/hetteglass) 2,5 mg/kg hver tredje uke (antatt 75kg =187,5 mg)	Alle sykluser: NOK 191 764,80	NOK 3 451 766,40

Fordeling og sykluskostnader i norsk klinisk praksis (gjennomsnittskostnad for 28 dagers syklus fra uke 0-260) og årskostnad.		
Fordeling A DVd – 8 % Pd – 50 % Kd – 30 % Annet/BM – 12 %*	NOK 124 123,99	NOK 1 695 803,15
Fordeling B Pd – 20 % BM – 80 %	NOK 225 486,33	NOK 3 023 369,41

*Legemiddelverket har som en forenkling lagt inn kostnaden for «annet» tilsvarende belantamab mafodin

Av kombinasjonsbehandlingene over er Kd, DVd og belantamab mafodin godkjent i aktuell/relevant behandlingslinje til rutinemessig bruk i norske sykehus, med hensyn til offentlig finansiering. Dette er ikke tilfellet for kombinasjonen Pd (pomalidomid og deksametason). Samtlige av alternativene gis som kontinuerlig behandling, normalt frem til sykdomsprogresjon/resistens. Valg av regimer vil som tidligere nevnt være avhengig av flere faktorer, hvor handlingsprogrammet for MM angir at de viktigste er overlevelsesgevinst i studier og hva pasienter tidligere har fått. For myelomatose beskrives behandlingalternativene i klinisk praksis i mindre grad som «linjer», som typisk benyttes i andre kreftsykdommer, men heller som behandlingalternativer ved refraktivitet mot ulike legemidler eller legemiddelklasser. Når en ser på syklus- og årskostnaden for de ulike sammenligningsalternativene i Tabell 29 er det viktig å ta hensyn til at hovedandelen av denne pasientgruppen i dag ikke vil motta behandlingene over lang tid. Pasienter som omfattes av indikasjonsordlyden for cilta-cel er refraktære mot mange av de effektive legemidlene som gis tidligere i behandlingsforløpet, og forventet tid på hver behandling reduseres jo flere tidligere behandlinger pasienten har fått.

3.1.3 Kostnader forbundet med påfølgende behandling

Innsendt dokumentasjon

Janssen har antatt at både pasienter som mottar dagens sammenligningsalternativ og pasienter som mottar cilta-cel vil få samme påfølgende behandlinger. De har vektet de ulike påfølgende behandlingalternativene basert på innspill fra en norsk kliniker. De antar en total månedlig kostnad for påfølgende behandlinger på omtrent NOK 115 000 maksimal AUP uten mva., med en varighet på litt under 6 mnd. totalt.

Tabell 30. Janssens antagelser knyttet til påfølgende behandling (kilde: Janssen)

Treatment regimen	Cilta-cel	Physician's choice	Source
% receiving any subsequent treatment	90%	90%	Djebbari, 2020
Duration of subsequent treatment (months)	5.77	5.77	Yong et al
Total monthly costs (NOK)	114,745	114,745	Calculated in CEM
Treatment mix for those receiving subsequent treatment:			
Regimen	%	%	
DVd	25	25	LocoMMotion and confirmed by KOL
PCd	30	30	
Pd	25	25	
Kcd	10	10	
Kd	10	10	

Legemiddelverkets vurdering

Som nevnt vil valg av regimer være avhengig av flere faktorer, spesielt med hensyn til hva pasienter har fått tidligere. Pasienter som omfattes av indikasjonsordlyden for cilta-cel er refraktære mot mange av de effektive legemidlene som gis tidligere i behandlingsforløpet, og forventet tid på hver behandling reduseres jo flere tidligere behandlinger pasienten har fått. Tidligere behandlinger vil derfor være avgjørende for hva de mottar etter progresjon på enten cilta-cel eller komparatorene. Dette trekkes også frem av de medisinske fagekspertene Legemiddelverket har vært i kontakt med, da det ikke er grunn til å anta at cilta-cel vil erstatte dagens alternativer, men heller forflytte ulike regimer bak i behandlingslinjen. For de som mottar cilta-cel vil påfølgende behandling derfor være det som er komparator/sammenligningsalternativene i analysen. Dette gjelder også for komparatorsammensetningen, da man forsøker noen av alternativene som ennå ikke er forsøkt. Fagekspert forteller at 5. linje og utover preges av desperasjon i valg av behandling, da pasientene er refraktære mot det meste av dagens legemidler.

3.2 Resultater av kostnadssammenligning/analyse

Sammenligningen av legemiddelkostnader mellom cilta-cel og behandlingsalternativene er krevende fordi cilta-cel gis som en engangsbehandling, mens samtlige av alternativene gis som kontinuerlig behandling, normalt frem til sykdomsprogresjon/resistens. Videre er det hensyn som må tas i både foregående og etterfølgende behandlingslinjer, da det ikke er grunn til å anta at cilta-cel vil erstatte dagens alternativer, men heller forflytte ulike regimer bak i behandlingslinjen.

Legemiddelverket har i dette kapitlet sammenlignet cilta-cel med et utvalg av behandlingsalternativer for aktuell pasientpopulasjon i norsk klinisk praksis. Figur 8 viser de kumulative legemiddelkostnader pr. pasient (maksimal AUP uten mva.) for ulike behandlingsalternativer, både rendyrket, samt vektet basert på tilbakemelding fra norske fagekspertene på komparatorsammensetning. Disse kurvene tar utgangspunkt i beregninger av sykluskostnader vist i Tabell 29. Skjæringspunktene i grafen (vist med rette vertikale linjer) viser hvor mange uker behandling med de ulike sammenligningsalternativene og hvordan vektingen av disse må være før prisen er tilsvarende det som engangsbehandling med cilta-cel koster. Som påpekt tidligere må en naiv sammenligning av priser for kontinuerlige behandlinger vs. engangsbehandlinger tolkes med varsomhet.

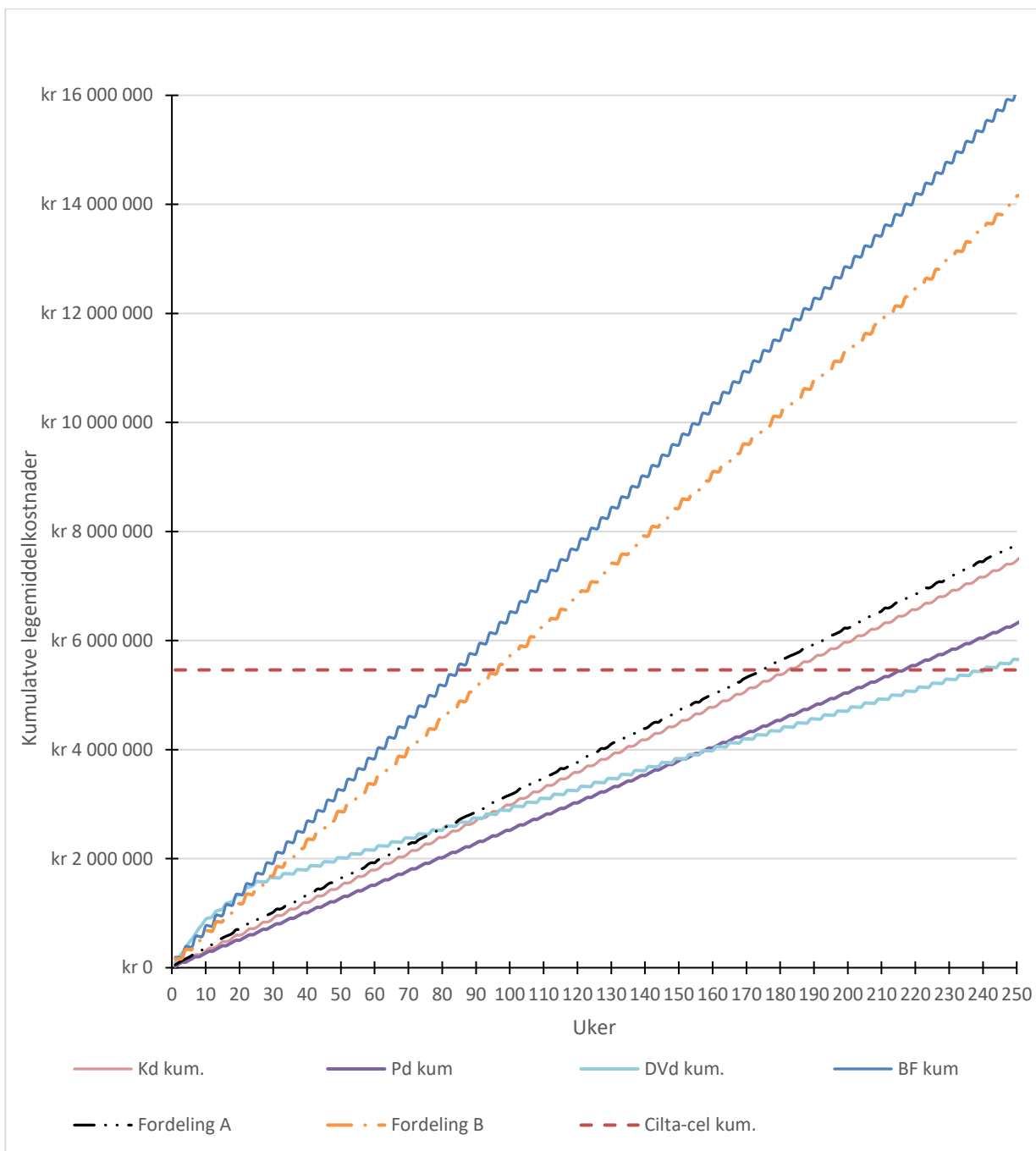
Figuren viser (ved bruk av maksimal AUP uten mva.) at legemiddelkostnadene versus engangsbehandling med cilta-cel vil være tilsvarende etter:

- 96 ukers (1,8 år) behandling med sammensetningen: Pd – 20 %, Belantamab mafodin – 80 % (fordeling B)
- 173 ukers (3,3 år) behandling med sammensetningen: DVd – 8 %, Pd – 50 %, Kd – 30 %, annet/ Belantamab mafodin – 12 %,

for de ulike sammensetningene av behandlinger som er relevante sammenligningsalternativer i norsk klinisk praksis. Figuren inkluderer også sammenlignende kostnader for de enkelt legemidlene/legemiddelkombinasjonene. For disse vil legemiddelkostnaden versus engangsbehandling med cilta-cel vil være tilsvarende etter:

- 84 ukers (1,5 år) behandling med belantamab mafodotin,
- 182 ukers (3,5 år) behandling med Kd (karfilzomib og deksametason),
- 217 ukers (4,2 år) behandling med Pd (pomalidomid og deksametason), og
- 240 ukers (4,6 år) behandling med DVd (daratumumab, bortezomib og deksametason).

Pasienter som vil være aktuelle for behandling med cilta-cel er refraktære mot mange av de effektive legemidlene som gis tidligere i behandlingsforløpet, og forventet tid på hver behandlingene vist i figuren er kort. Imidlertid viser figuren at dagens behandlingsalternativer er kostbare dersom behandlingen fortsetter over lengre tid. Alle sammenligningsalternativene gis som kontinuerlig behandling, normalt frem til sykdomsprogresjon/resistens. Når en ser på syklus- og årskostnaden for de ulike sammenligningsalternativene må man imidlertid huske at de fleste i denne pasientgruppen i dag ikke vil motta behandlingene spesielt lenge. Legemiddelverket vil videre påpeke at samtlige av legemidlene i beregningene har RHF-pris, altså rabatterte priser, som gjør at syklus- og årskostnaden blir lavere enn illustrert for komparatorene i denne offentlige rapporten for metodevurderingen.



Figur 8. Kumulative legemiddelkostnader pr. pasient (maksimal AUP med mva.) for ulike behandlingsalternativer (rendyrket), samt vektet basert på tilbakemelding fra norske fageksperter på komparatorsammensetning. Kum: Kumulativ. Dvd: daratumumab, bortezomib og deksametason. Kd: Karfilzomib og deksametason. Pd: Pomalidomid og deksametason. BF: Belantamab mafodotin. A: Fordeling av komparatorer fra kliniker A. B: fordeling av komparator av kliniker B. Legemiddelpriiser basert på maksimal AUP inkludert mva.

Dersom vi i Figur 8 fokuserer på samlede legemiddelutgifter for de to komparatorsammensetningene (stiplet oransje og stiplet sort) de norske fagekspertene har kommet med innspill på, ser vi at kostnaden tilsvarer engangsbehandling med cilta-cel på veldig ulike tidspunkter. Gitt de mange ulike komparatorsammensetningene som det er mulig å inkludere, vurderer Legemiddelverket på bakgrunn av de nevnte fagekspertinnspillene, at kostnadsbildet for komparator vil ligge i området mellom disse. Data fra CARTITUDE-1 viste at omtrent 65 % av pasientene som fikk behandling med cilta-cel fremdeles ikke hadde mottatt noen ny behandling på tidspunktet hvor behandling med komparatorsammensetning/fordeling B har tilsvarende kumulativ legemiddelkostnad som engangsbehandlingen med cilta-cel, altså 96 uker. Det er ikke tilstrekkelig oppfølgingstid i CARTITUDE-1 til å etablere noe skjæringspunkt for TTNT mot komparatorsammensetning/fordeling A, som altså vil skje etter omtrent 173 uker. For pasienter (mITT) i LocoMMotion var median tid til neste behandlingslinje 25 uker. Ved siste datakutt for TTNT var det fremdeles 55 % av pasientene i CARTITUDE-1 som ikke hadde mottatt en ny behandlingslinje, hvor det da hadde gått omtrent 117 uker, altså omtrent 5 ganger lengre TTNT enn for pasienter i LocoMMotion.

4 Budsjettkonsekvenser

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og evt. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet er beregnet.

En ser derfor på to scenarier:

- A) Metoden blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om
- B) Metoden blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene.

Pasientpopulasjon

Som beskrevet gjennom rapporten vil produksjons- vs. behandlingsskapasitet begrense pasientpopulasjonen vesentlig fra antallet pasienter som kunne hatt nytte av behandling med cilta-cel. Samtlige medisinske fagekspertene skisserer derfor et *nasjonalt behandlingsråd/tumor board*, lignende det som i dag brukes for å selektare pasienter for organtransplantasjon. En av fagekspertene forteller at kapasitetsbegrensningen i størst grad vil ligge i produksjonskapasiteten for CAR-T fra leverandøren sin side, og ikke hos norske sykehus og deres kapasitet til å behandle pasienter med CAR-T fremover i tid dersom dette prioriteres. Legemiddelverket har liten mulighet til å validere eller etterprøve Janssen sine forutsetninger knyttet til produksjonsutfordringer av cilta-cel, men velger å presentere forenklete budsjettkonsekvenser med og uten forutsetning om lav produksjonskapasitet fra Janssen sin side.

		År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Janssen + Kliniker B	Aktuell populasjon*	150	150	150	150	150
	Forventet behandlet	5	9	10	10	10
Kliniker A	Forventet behandlet	5	10	25	50	50

*Enighet blant samtlige om den aktuelle pasientpopulasjonen

Legemiddelkostnader

Legemiddelverket har gjort en enkel budsjettanalyse av konsekvensen av å innføre cilta-cel, sammenlignet med ulike fordelinger som er spilt inn fra norske fagekspertene på hva som brukes i Norge i dag.

Budsjettanalysen er beregnet på maksimal AUP inkludert mva., og omfatter kun legemiddelkostnader i den relevante behandlingslinjen. Cilta-cel er en engangsbehandling, og kostnaden for denne tilfaller derfor kun det første (og eneste) året pasientene blir behandlet med denne. Legemiddelverket har lagt inn en kostnad for sammenligningsalternativene på bakgrunn av de to fordelingene vi har mottatt fra norske fagekspertene, og anvendt en behandlingsvarighet på 25 uker, tilsvarende median tid til neste behandlingslinje for pasienter (MITT) i LocoMMotion. Legemiddelkostnaden for fordeling A, med 25 ukers behandlingstid, beløper til omtrent NOK 875 000, med maksimal AUP inkl. mva. Legemiddelkostnaden for fordeling B, med 25 ukers behandlingstid, beløper til omtrent NOK 1 500 000, med maksimal AUP inkl.

mva. Det er trolig at pasienter som mottar komparatorbehandlingen vil kunne få ytterligere linjer med behandling etter progresjon. Som vist i Kap. 3.1.3 har Janssen beregnet dette til omtrent NOK 115 000 maksimal AUP uten mva., per pasient, med en varighet på litt under 6 mnd. totalt. Legemiddelverket har ikke gjort ytterligere vurderinger av Janssens antagelser knyttet til dette, men finner det sannsynlig at pasientene vil få en eller flere påfølgende behandlingslinjer etter progresjon på komparatorbehandlingene. Kostnadene til påfølgende behandling er ikke inkludert i budsjettberegningene, verket for pasienter behandlet med cilta-cel eller komparatorene. Over et 5-årsperspektiv, slik budsjettberegningene er gjennomført, vil en større andel av pasienten som får dagens behandling motta påfølgende behandlinger, enn pasienter behandlet med cilta-cel innen samme tidshorisont. Dette vil føre til at budsjettet for komparatorbehandlingen trolig er underestimert med hensyn til totale legemiddelkostnader over en 5-års horisont.

Tabell 31 Budsjettkonsekvenser ved ulike komparatorsammensetninger, og pasientantall. Priser med maksimal AUP inkludert mva.

	År 1	År 2	År 3	År 4	ÅR 5
Antall pasienter	5	9	10	10	10
Cilta-cel (kun legemiddel)	27 309 705	49 157 468	54 619 409	54 619 409	54 619 409
Fordeling A*	4 366 144	7 859 059	8 732 288	8 732 288	8 732 288
Fordeling B*	7 541 605	13 574 889	15 083 210	15 083 210	15 083 210
Budsjettkonsekvens vs. Fordeling A	22 943 561	41 298 409	45 887 121	45 887 121	45 887 121
Budsjettkonsekvens vs. Fordeling B	19 768 100	35 582 579	39 536 199	39 536 199	39 536 199
Antall pasienter	5	10	25	50	50
Cilta-cel (kun legemiddel)	27 309 705	54 619 409	136 548 523	273 097 045	273 097 045
Fordeling A*	4 366 144	8 732 288	21 830 722	43 661 444	43 661 444
Fordeling B*	7 541 605	15 083 210	37 708 026	75 416 053	75 416 053
Budsjettkonsekvens vs. Fordeling A	22 943 561	45 887 121	114 717 801	229 435 601	229 435 601
Budsjettkonsekvens vs. Fordeling B	19 768 100	39 536 199	98 840 497	197 680 992	197 680 992
Antall pasienter	50	75	100	125	150

Cilta-cel (kun legemiddel)	273 097 045	409 645 568	546 194 090	682 742 613	819 291 135
Fordeling A*	43 661 444	65 492 166	87 322 888	109 153 610	130 984 332
Fordeling B*	75 416 054	113 124 081	150 832 107	188 540 134	226 248 161
Budsjettkonsekvens vs. Fordeling A	229 435 601	344 153 401	458 871 202	573 589 002	688 306 803
Budsjettkonsekvens vs. Fordeling B	197 680 991	296 521 487	395 361 983	494 202 478	593 042 974

*Basert på sammenstilling av ulike komparatorer vist i Tabell 5.

Til tross for at behandlingsprotokollen for cilta-cel er kostbar, er den begrenset med hensyn til lengden på ressursbruken som er nødvendig. Behandling med sammenligningsalternativene er derimot ressurskrevende over lengre tid, med krevende regelmessige sykluser og infusjonstid. Legemiddelverket har ikke gjort egne beregninger for dette, men antar at det vil kunne være ressursbesparende (utover legemiddelkostnadene) for spesialisthelsetjenesten for engangsbehandling med cilta-cel versus kontinuerlig legemiddelbehandling for de pasientene som vil kunne motta behandling med cilta-cel.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle 10 pasienter med Carvykti (ciltacabtagene autoleucel) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på mellom 39-45 millioner NOK inkludert mva. i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er svært usikre og forenklete, og er basert på mottatte innspill fra Janssen og en medisinsk fagekspert knyttet til produksjonsutfordringer og behandlingsskapasitet. Dersom alle pasienter som omfattes av indikasjonen og som det kan tenkes at kunne mottatt behandling med cilta-cel hadde hatt mulighet til det, ville budsjettkonsekvensene ha vært i området rundt NOK 600-700 millioner (maksimal AUP inkludert mva.) i det femte budsjettåret. Dette er imidlertid ikke et realistisk estimat på kort sikt, altså innenfor Legemiddelverkets beregninger av budsjettkonsekvenser de første fem årene, men presenteres for å vise potensialet dersom alle pasienter som omfattes av indikasjonsordlyden hadde hatt mulighet til å motta behandling.

5 Vurdering, diskusjon og oppsummering

Legemiddelverket har vurdert nytte:

Dokumentasjon for sikkerhet og effekt av cilta-cel er basert på CARTITUDE-1, en åpen enarmet studie som inkluderte 113 pasienter med RRMM, som tidligere hadde mottatt behandling med minst et IMiD, en PI og et CD38 antistoff. Av de 113 pasientene (ITT-populasjonen) som ble innrullert i studien var det 97 som mottok behandling med cilta-cel (mITT-populasjonen). Det primære endepunktet i studien var sikkerhet og respons (ORR), med PFS og OS som sekundære endepunkter. Median oppfølgingstid ved siste datakutt er 33,4 måneder.

På tross av at behandling med cilta-cel er forbundet med noe mer bivirkninger enn dagens standardbehandling ved oppstart av behandling, vil den samlede byrden av bivirkninger bli vesentlig lavere ved behandling med cilta-cel enn ved standardbehandling, da cilta-cel er en engangsbehandling mens standardbehandling gis kontinuerlig frem til progresjon.

Ved siste datakutt var responsraten på 84 % for ITT-populasjonen og 98 % for mITT-populasjonen. Median PFS var [redacted] for hele ITT populasjonen, for mITT-populasjonen var median PFS 34,9 måneder ved siste datakutt. Median OS er ikke nådd for mITT-populasjonen.

I mangel på en kontrollarm har Janssen sendt inn en indirekte sammenligning mot LocoMMotion, en prospektiv observasjonell studie med lignende inklusjonskriterier som i CARTITUDE-1. Pasientene i LocoMMotion hadde en responsrate på 30 %, median PFS på 4,6 mnd. og en median OS på 12,4 mnd. Legemiddelverket vurderer at en sammenligning av effektresultater fra LocoMMotion og CARTITUDE-1 vil føre til en overvurdering av effekten av cilta-cel, uten at dette kan kvantifiseres. Dette fordi pasientpopulasjonen i CARTITUDE-1 er mer selektert, med færre pasienter med høyrisiko sykdom. RRMM-pasienter med høyrisiko sykdom har generelt dårligere prognose og responderer i mindre grad på behandling, noe blant annet subgruppeanalyser fra CARTITUDE-1 viser.

Legemiddelverket har fått tilbakemelding fra medisinske fageksperter på at effektresultatene fra LocoMMotion er representative for pasienter med RRMM fra fjerde behandlingslinje i norsk klinisk praksis. Videre mener fagekspertene at effektresultatene fra CARTITUDE-1 er representative for den aktuelle norske pasientpopulasjonen, som pga. begrenset produksjons- og behandlingsskapasitet for cilta-cel vil være sterkt selektert. De medisinske fagekspertene mener at det er høy sannsynlighet for at den aktuelle norske pasientpopulasjonen vil ha bedre effekt av behandling med cilta-cel enn det som er sett i CARTITUDE-1.

Legemiddelverket vurderer at effekt og sikkerhet ved behandling med cilta-cel er vesentlig bedre enn dagens standardbehandling for aktuelle pasienter i norsk klinisk praksis. Med en median PFS på [redacted] mnd. for ITT-populasjonen og 35 mnd. for mITT-populasjonen i CARTITUDE-1 mot anslått 4 mnd. for fjerdelinjebehandling i Norge er det overveiende sannsynlig at behandling med cilta-cel vil føre til en betydelig overlevelsesgevinst for aktuelle pasienter, med vesentlig mindre bivirkninger enn ved standardbehandling.

Legemiddelverket har vurdert ressursbruk:

Janssen har levert en kostnad-per-QALY-analyse hvor effekt, sikkerhet og kostnader ved behandling med ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel) sammenlignes med fem ulike behandlingsregimer for myelomatose

fra fjerde linje. Det er Legemiddelverket vurdering at den inkrementelle helsegevinsten eller kostnaden ikke kan valideres tilstrekkelig til å presentere en hovedanalyse. Legemiddelverket vurderer at behandlingseffekten som utgår fra den indirekte sammenligningen samlet sett er biased til fordel for cilta-cel. Omfanget av denne skjevheten kan ikke kvantifiseres eller justeres ytterligere, og derfor vil denne iboende usikkerhet knyttet til behandlingseffekten (relativ effekt) overføres dersom effekten fra den indirekte sammenlikningen implementeres videre i en kostnad/nytte-modell med behov for ekstrapolering av relativ effekt i et livstidsperspektiv.

I den helseøkonomiske analysen fra Janssen er det inkludert kostnader for legemidlene, administrasjon av legemidler/behandlingsprotokollen, påfølgende legemiddelbehandlinger, sykdomsoppfølging, håndtering av bivirkninger, transport, samt andre til dels relevante kostnader. Kostnaden forbundet med behandlingsprotokollen for cilta-cel (foruten legemiddelkostnaden) er omtrent NOK 200 000. Cilta-cel er en engangsbehandling, med en kostnad på omtrent NOK 4 370 000 (maksimal AUP uten mva.). Legemiddelverket har beregnet måneds- og årskostnaden for ulike sammenligningsalternativer (komparatorer), både enkeltvis, men også med ulike fordelinger som er spilt inn fra norske fagekspert på hva som brukes i Norge i dag. Årskostnaden for sammenligningsalternativene varierer fra 1,3 til 3,4 millioner NOK maksimal AUP uten mva. Alle sammenligningsalternativene gis som kontinuerlig behandling, normalt frem til sykdomsprogresjon/resistens. Når en ser på syklus- og årskostnaden for de ulike sammenlignings-alternativene er det viktig å huske at de fleste i denne pasientgruppen i dag ikke vil motta behandlingene spesielt lenge. Pasienter som omfattes av indikasjonsordlyden for cilta-cel er refraktære mot mange av de effektive legemidlene som gis tidligere i behandlingsforløpet, og forventet tid på hver behandling synker drastisk jo flere tidligere behandlinger pasienten har fått. Data fra CARTITUDE-1 peker mot at effektforskjellen mellom cilta-cel og sammenligningsalternativene er av en betydelig størrelse.

Hvis man i et tenkt scenario ser på kostnaden ved å opprettholde kontinuerlig behandling i det tidsrommet pasientene i CARTITUDE-1 er progresjonsfrie og ikke behøver annen behandling, er det mulig at kostnadene ved kontinuerlig legemiddelbehandling i realiteten kan være av samme størrelsesorden som kostnaden for engangsbehandling. Det må imidlertid påpekes at ikke alle sammenligningsalternativene i Janssen eller Legemiddelverkets analyse er metodevurdert pr. dags dato eller innført til rutinemessig bruk i Norge.. Legemiddelverket vil videre påpeke at samtlige av legemidlene i beregningene har RHF-pris, altså rabatterte priser, som gjør at syklus- og årskostnaden blir lavere enn illustrert for komparatorene i denne offentlige rapporten for metodevurderingen.

Legemiddelverket har vurdert alvorlighet:

Myelomatose er en alvorlig sykdom som det i dag ikke finnes noe kur for. Den aktuelle pasientpopulasjonen har lite tilgjengelig effektiv behandling og svært dårlig prognose, med en estimert median overlevelse på mellom 1-2 år for hele pasientpopulasjonen som har mottatt tre tidligere behandlingslinjer. I en nylig gjennomført metodevurdering av isatuksimab til behandling av voksne pasienter RMM i tredje behandlingslinje har Legemiddelverket beregnet et APT på ca. 10 QALYs. For pasientpopulasjonen aktuell for behandling med cilta-cel estimerer Legemiddelverket at APT vil være omkring 8-10 QALYs høyere enn for pasientpopulasjonen i metodevurderingen for isatuksimab. Dette fordi pasientpopulasjonen aktuell i denne metodevurderingen er vesentlig yngre med en moderat dårligere prognose enn i metodevurderingen for isatuksimab. Det kan være at alvorligheten er noe ulik for

de 10 selekterte pasientene som vil kunne motta behandlingen sammenlignet med hele den aktuelle pasientpopulasjonen på 150 pasienter. De 10 selekterte pasientene vil ha flere forventede gjenværende QALYs enn de 150 aktuelle pasientene da gjennomsnittsalderen vil være lavere, og det er sannsynlig at den selekterte populasjonen vil ha bedre prognose enn hele den aktuelle pasientpopulasjonen.

Legemiddelverket har vurdert usikkerhet:

CARTITUDE-1 er en enarmet studie og kan ikke alene brukes til å etablere relativ effekt av cilta-cel sammenlignet med dagens standardbehandling. Åpne enarmede studier har iboende problemer med seleksjonsskjevhet, behandlings- og deteksjonsskjevhet. For å kunne oppnå objektive estimater av relativ nytte gjennom en indirekte sammenligning må *alle* konfunderende faktorer være kjent og korrigert for, noe som ikke er plausibelt. Det vil derfor være en ukjent mengde bias i en uankret indirekte sammenligning. Legemiddelverket vurderer at den indirekte sammenligningen av cilta-cel og standardbehandling sendt inn av Janssen er biased til fordel for cilta-cel, uten at denne skjevheten kan kvantifiseres.

Videre er standardbehandling for de aktuelle pasientene i seg selv krevende å etablere. Behandling av RRMM fra fjerde linje vil være pasientavhengig og vil variere med sykdommens kinetikk og hvilke behandlingsregimer pasienten tidligere har mottatt.

Oppfølgingstiden i CARTITUDE-1 er kort relativt til estimert nytte av behandlingen med cilta-cel over tid og median OS er ikke nådd for hverken ITT- eller mITT-populasjonen. Med umodne data er det krevende å vurdere langtidseffekten av behandling med cilta-cel og hovedandelen av den estimerte overlevelses- og QALY-gevinsten oppnås fra et tidsrom det ikke er data på fra studien.

Usikkerheten rundt langtidseffekten av cilta-cel basert på effektdata fra CARTITUDE-1-studien gjenspeiles i utstedelsen av en betinget MT for cilta-cel, som krever innsendelse av mer data på effekt og sikkerhet fra pågående studier på cilta-cel. Janssen opplyser at tilleggsgdata fra CARTITUDE-studiene nå er sendt inn til EMA for vurdering.

Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle 10 pasienter med Carvykti (ciltacabtagene autoleucel) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på mellom 39-45 millioner NOK inkludert mva. i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er svært usikre og forenklete, og i stor grad avhengig av hvilke(t) legemidler man benytter som sammenligningsalternativer og hvor mange pasienter som mottar behandlingen. Legemiddelverket har ikke gjort beregninger utover legemiddelkostnader, men antar at det vil kunne være ressursbesparende (utover legemiddelkostnadene) for spesialisthelsetjenesten for engangsbehandling med cilta-cel versus kontinuerlig legemiddelbehandling for de pasientene som vil kunne motta behandling med cilta-cel.

Statens legemiddelverk, 10-07-2023

Hilde Røshol
Fung. enhetsleder

Ania Urbaniak
Helga Haugom Olsen
Ida Jonson
Ida Kommandantvold

Referanser

1. Statens Legemiddelverk. Hurtig metodevurdering: ID2019_137: Isatuksimab (Sarclisa) i kombinasjon med deksametason og pomalidomid ved behandling av tilbakevendende og refraktær myelomatose fra tredje linje. 2022.
2. San-Miguel J, Dhakal B, Yong K, Spencer A, Anguille S, Mateos MV, et al. Cilta-cel or Standard Care in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2023.
3. NHI. Myelomatose 2021 [Available from: <https://nhi.no/sykdommer/blod/beinmargssykdommer/myelomatose/>].
4. Helsenorge. Benmargskreft (myelomatose) 2021 [Available from: <https://www.helsenorge.no/sykdom/kreft/benmargskreft-myelomatose/>].
5. Kreftregisteret. Årsrapport 2021 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for lymfoide maligniteter. Oslo 2022 Contract No.: ISBN: 978-82-473-0109-8.
6. Haefliger B. D, J., Ghilotti F., Sliwka H., Potamianou A., Bacon T., Kellermann L.,. Baseline characteristics and survival outcomes of patients with tri exposed multiple myeloma in a German registry. Poster EHA; 2021.
7. Statens Legemiddelverk. Carvykti - preparatomtale 2022 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/carvykti-epar-product-information_no.pdf].
8. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer 2021 [Available from: <https://www.legeforeningen.no/contentassets/830ca1e1e1f747ef90df5d0b047ef557/handlingsprogram-maligne-blodsykdommer-2021.pdf>].
9. Kreftlex. Benmargskreft (myelomatose) 2023 [Available from: <https://kreftlex.no/Myelomatose>].
10. Statens Legemiddelverk. Imnovid - preparatomtale 2021 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/innovid-epar-product-information_no.pdf].
11. Statens Legemiddelverk. Kyprolis - preparatomtale 2022 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kyprolis-epar-product-information_no.pdf].
12. Statens Legemiddelverk. Velcade - preparatomtale 2021 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/velcade-epar-product-information_no.pdf].
13. Statens Legemiddelverk. Darzalex - preparatomtale 2022 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_no.pdf].
14. Statens Legemiddelverk. Blenrep - preparatomtale 2022 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/blenrep-epar-product-information_no.pdf].
15. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, Jakubowiak A, Agha M, Cohen AD, et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell

therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *Lancet*. 2021;398(10297):314-24.

16. Martin T, Usmani SZ, Berdeja JG, Agha M, Cohen AD, Hari P, et al. Ciltacabtagene Autoleucel, an Anti-B-cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy, for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: CARTITUDE-1 2-Year Follow-Up. *J Clin Oncol*. 2023;41(6):1265-74.

17. Zhao WH, Wang BY, Chen LJ, Fu WJ, Xu J, Liu J, et al. Four-year follow-up of LCAR-B38M in relapsed or refractory multiple myeloma: a phase 1, single-arm, open-label, multicenter study in China (LEGEND-2). *J Hematol Oncol*. 2022;15(1):86.

18. Martin TG, Usmani SZ, Berdeja JG, Jakubowiak AJ, Agha ME, Cohen AD, et al. CARTITUDE-1 final results: Phase 1b/2 study of ciltacabtagene autoleucel in heavily pretreated patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(16_suppl):8009-.

19. European Medicines Agency (EMA). Carvykti: EPAR - Public assessment report 2022 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/carvykti-epar-public-assessment-report_en.pdf].

20. Cohen AD, Parekh S, Santomasso BD, Gallego Perez-Larraya J, van de Donk N, Arnulf B, et al. Incidence and management of CAR-T neurotoxicity in patients with multiple myeloma treated with ciltacabtagene autoleucel in CARTITUDE studies. *Blood Cancer J*. 2022;12(2):32.

21. Martin T, Lin Y, Agha M, Cohen AD, Htut M, Stewart AK, et al. Health-related quality of life in patients given ciltacabtagene autoleucel for relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b-2, open-label study. *Lancet Haematol*. 2022;9(12):e897-e905.

22. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Single Technology Appraisal - Isatuximab with pomalidomide and dexamethasone for treating relapsed and refractory multiple myeloma [ID1477]. 2020.

23. Mateos MV, Weisel K, De Stefano V, Goldschmidt H, Delforge M, Mohty M, et al. LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Leukemia*. 2022;36(5):1371-6.

24. Mateos MV, Weisel K, Martin T, Berdeja JG, Jakubowiak A, Stewart AK, et al. Adjusted comparison of outcomes between patients from CARTITUDE-1 versus multiple myeloma patients with prior exposure to PI, IMiD and anti-CD38 antibody from the prospective, multinational LocoMMotion study of real-world clinical practice. *Haematologica*. 2022.

25. Hansen DK, Sidana S, Peres LC, Leitzinger CC, Shune L, Shrewsbury A, et al. Idecabtagene vicleucel for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Real-World Experience From the Myeloma CAR T Consortium. *Journal of Clinical Oncology*.0(0):JCO.22.01365.

26. Martin T, Usmani SZ, Schechter JM, Vogel M, Jackson CC, Deraedt W, et al. Matching-adjusted indirect comparison of efficacy outcomes for ciltacabtagene autoleucel in CARTITUDE-1 versus idecabtagene vicleucel in KarMMa for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Current Medical Research and Opinion*. 2021;37(10):1779-88.

27. Statens Legemiddelverk. Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) for the treatment of second or later relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL). 2019.

Appendiks 1 ITC resultater (CARTITUDE-1 og LocoMMotion)

Balansering av studiepopulasjonene

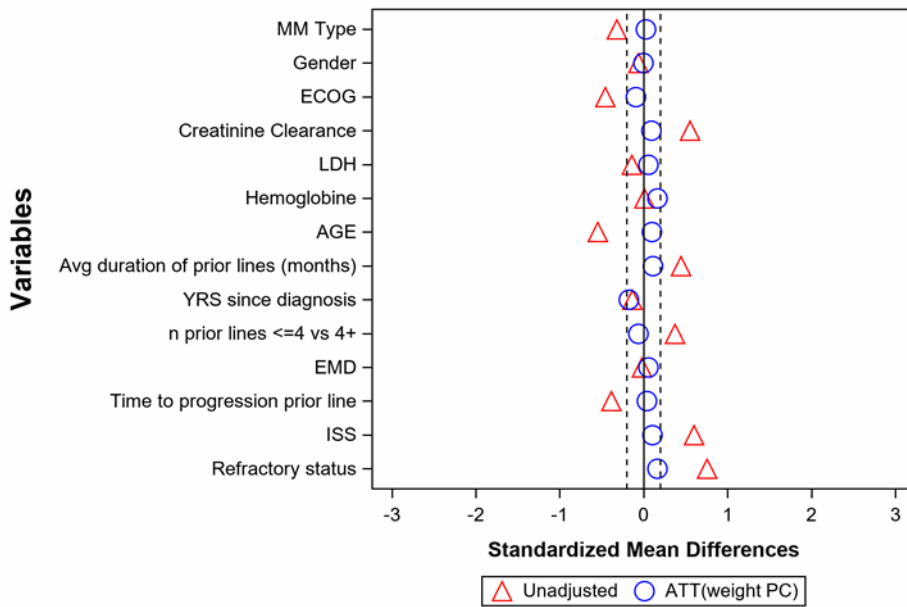
Faktorer kjent for å være assosiert med deltakelse i studien og utfall av interesse (dvs. konfunderende faktorer) ble forsøkt balansert gjennom invers sannsynlighetsvekting (IPW) og regresjon. Disse faktorene ble valgt ut ifra både prognostisk verdi og ubalanser mellom populasjonene i de to studiene, evaluert og rangert av kliniske eksperter. Pasientene ble vektet på følgende faktorer: refraktær status, ISS-stadium, tid til progresjon ved forrige behandling, ekstramedullær sykdom, antall tidligere behandlingslinjer, tid siden MM-diagnose, varighet av tidligere behandling, alder, hemoglobin, LDH, «kreatinin clearance», ECOG funksjonsstatus, kjønn og MM-type. Tabellen under (Tabell 32) viser pasientpopulasjonene før og etter vekting,

miTT-populasjonen:

Tabell 33 viser miTT-populasjonen.

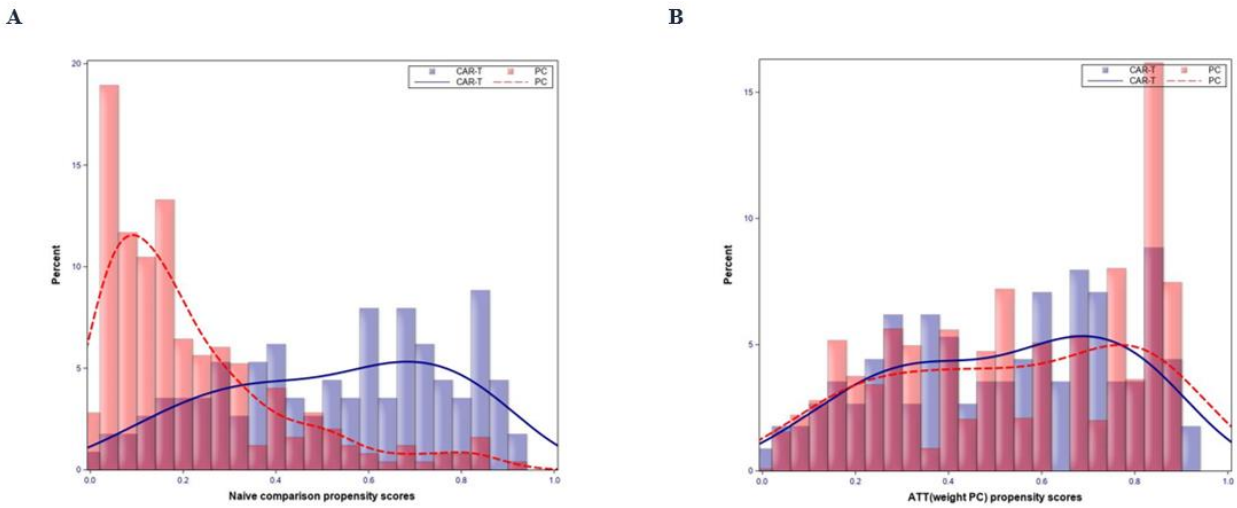
Tabell 32 Oversikt over gruppedemografi før og etter IPW-ATT vektning for ITT-populasjonen (Kilde: Janssen)

Covariate	Categories	Citra-cel % (CARTITUDE-1) (N=113)	Pre-IPW ATT		Post-IPW ATT	
			RWCP Cohort % (N=248)	SMD	RWCP Cohort % (N=118)	SMD
Refractory status	≤ Double	11.5%	26.2%	0.75	10.6%	0.16
	Triple	8.0%	23.8%		7.3%	
	Quadruple	34.5%	32.3%		28.5%	
	Penta	46.0%	17.7%		53.6%	
ISS stage	I	59.3%	34.3%	0.60	59.1%	0.10
	II	28.3%	32.3%		30.7%	
	III	12.4%	33.5%		10.2%	
Time to progress (prior line)	<3 months	41.6%	23.8%	-0.39	43.5%	0.04
	≥3 months	58.4%	76.2%		56.5%	
Extramedullary disease	Yes	14.2%	13.3%	-0.03	16.1%	0.05
	No	85.8%	86.7%		83.9%	
# prior lines	≤4	32.7%	50.8%	0.37	29.7%	-0.07
	5+	67.3%	49.2%		70.3%	
Years since diagnosis	<6	54.9%	48.0%	-0.14	46.1%	-0.18
	6+	45.1%	52.0%		53.9%	
Average duration of prior lines	<8.14 months	24.8%	10.5%	0.44	24.5%	0.11
	8.14 to <11.76 months	24.8%	21.8%		21.1%	
	11.76+ months	50.4%	67.7%		54.4%	
Age	<65 years	61.9%	35.5%	-0.55	66.6%	0.10
	65+ years	38.1%	64.5%		33.4%	
Haemoglobin (g/dL)	<12	72.6%	73.0%	0.01	79.6%	0.17
	12+	27.4%	27.0%		20.4%	
LDH (units/L)	<280	77.9%	71.8%	-0.14	80.2%	0.06
	280+	22.1%	28.2%		19.8%	
Creatinine clearance (mL/min)	<60	18.6%	40.3%	0.55	15.8%	0.09
	60 - <90	32.7%	33.9%		32.3%	
	90+	48.7%	25.8%		51.9%	
ECOG PS	0	48.7%	26.2%	-0.46	43.2%	-0.09
	1	51.3%	73.8%		56.7%	
Gender	Male	57.5%	54.4%	-0.06	57.3%	-0.004
	Female	42.5%	45.6%		42.7%	
MM Type	IgG	56.6%	41.5%	-0.32	58.9%	0.03
	Non-IgG	43.4%	58.5%		41.1%	
Summary Diagnostics						
# SMDs with absolute value >0.2			9 / 14 = 64.3%		0 / 14 = 0%	



Abbreviations: ATT, average treatment effect in the treated population; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EMD, extramedullary disease; ISS, International Staging System; ITT, intention-to-treat; LDH, lactate dehydrogenase; LOTs, lines of therapy; MM, multiple myeloma; YRS, years.

Figur 9 Balanse av kovariater før og etter IPW-ATT vektning for ITT-populasjonen (Kilde: Janssen)

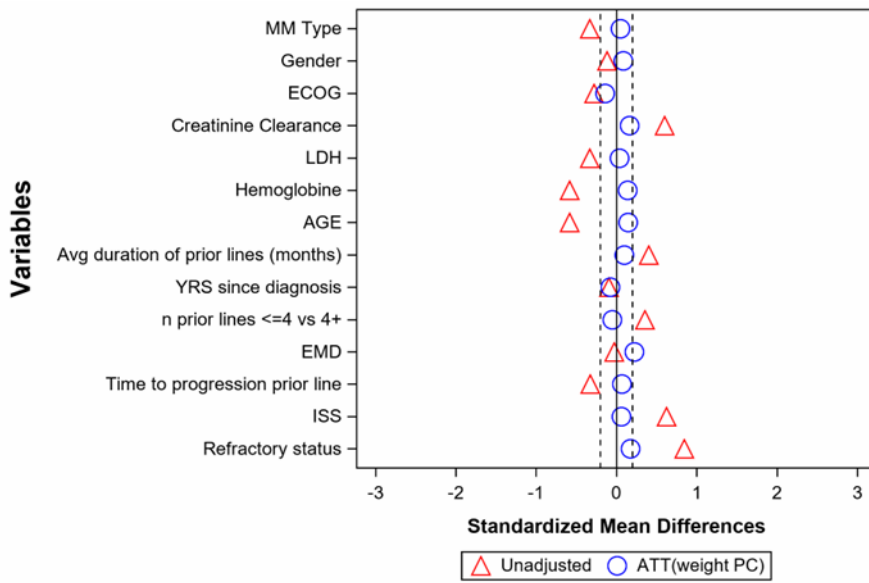


Figur 10 Propensity score før (A) og etter (B) vektning for ITT-populasjonen (Kilde: Janssen)

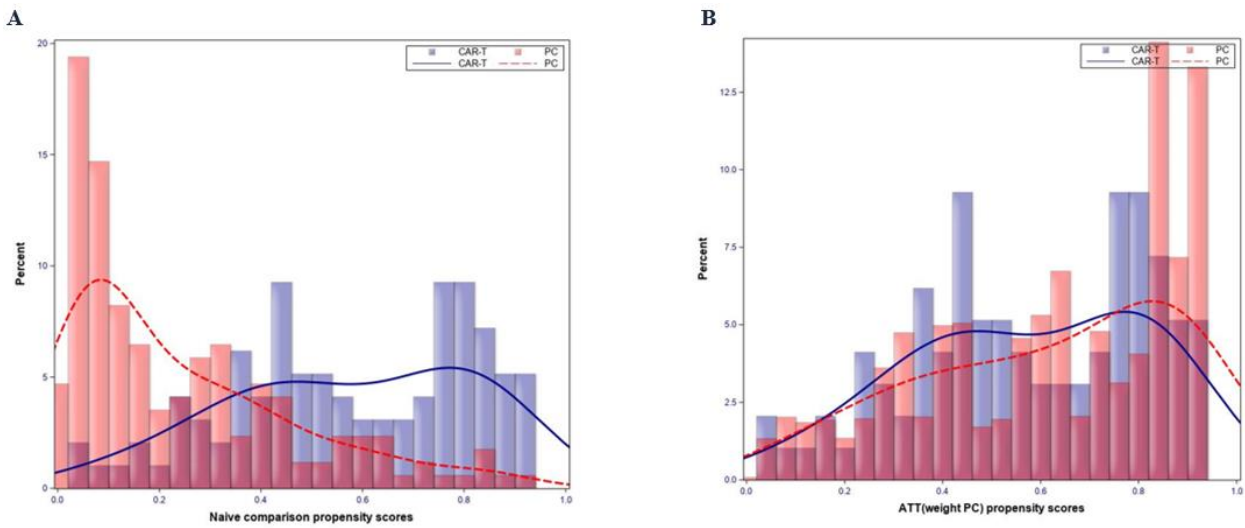
MITT-populasjonen:

Tabell 33 Oversikt over gruppedemografi før og etter IPW-ATT vektning for MITT-populasjonen (Kilde: Janssen)

Covariate	Categories	Citra-cel % (CARTITUDE-1) (N=97)	Pre-IPW ATT		Post-IPW ATT	
			RWCP Cohort % (N=170)	SMD	RWCP Cohort % (N=108)	SMD
Refractory status	≤ Double	12.4%	28.2%	0.85	9.3%	0.17
	Triple	8.2%	27.6%		7.6%	
	Quadruple	37.1%	27.1%		32.0%	
	Penta	42.3%	17.1%		51.1%	
ISS stage at study entry	I	62.9%	35.9%	0.62	65.4%	0.06
	II	22.7%	28.2%		23.0%	
	III	14.4%	35.9%		11.5%	
Time to progress (prior line)	<3 months	37.1%	22.4%	-0.33	40.4%	0.07
	≥3 months	62.9%	77.6%		59.6%	
Extramedullary disease	Yes	13.4%	12.4%	-0.03	21.9%	0.23
	No	86.6%	87.6%		78.1%	
# prior LOTS	≤4	34.0%	51.2%	0.35	31.6%	-0.05
	5+	66.0%	48.8%		68.4%	
Years since diagnosis	<6	46.4%	41.8%	-0.09	42.5%	-0.08
	6+	53.6%	58.2%		57.5%	
Average duration of prior lines	<8.14 months	20.6%	9.4%	0.40	24.5%	0.10
	8.14 to <11.76 months	22.7%	17.6%		22.8%	
	11.76+ months	56.7%	72.9%		52.7%	
Age	<65 years	63.9%	35.9%	-0.58	70.5%	0.14
	65+ years	36.1%	64.1%		29.5%	
Haemoglobin (g/dL)	<12	92.8%	71.2%	-0.59	95.9%	0.14
	12+	7.2%	28.8%		4.1%	
LDH (units/L)	<280	87.6%	74.7%	-0.34	88.8%	0.04
	280+	12.4%	25.3%		11.2%	
Creatinine clearance (mL/min)	<60	17.5%	40.6%	0.60	14.3%	0.17
	60 - <90	30.9%	31.8%		27.2%	
	90+	51.5%	27.6%		58.5%	
ECOG PS	0	40.2%	27.1%	-0.50	33.4%	-0.14
	1	59.8%	72.9%		66.6%	
Gender	Male	58.8%	52.9%	-0.12	62.8%	0.08
	Female	41.2%	47.1%		37.2%	
MM Type	IgG	58.8%	42.4%	-0.33	61.2%	0.05
	Non-IgG	41.2%	57.6%		38.8%	
Summary Diagnostics						
# SMDs with absolute value >0.2			11 / 14 = 78.6%		1 / 14 = 7.1%	



Abbreviations: ATT, average treatment effect in the treated population; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EMD, extramedullary disease; ISS, International Staging System; ITT, intention-to-treat; LDH, lactate dehydrogenase; LOTS, lines of therapy; MM, multiple myeloma; YRS, years. *Figur 11 Balanse av kovariater før og etter IPW-ATT veking for mITT-populasjonen (Kilde: Janssen)*



Figur 12 Propensity score før (A) og etter (B) veking for mITT-populasjonen (Kilde: Janssen)

Responsrater

Responsraten (ORR) var 84,1 % i CARTITUDE-1 og 29,8 % i LocoMMotion for ITT-populasjonene, med en odds ratio på 12,41 (95 % KI: 7,0 – 22,0). For den justerte sammenligningen ble ORR for LocoMMotion justert til 19 % og odds ratio til 22.

Tabell 34 Observert og justert sammenligning av responsrater (Kilde: Janssen)

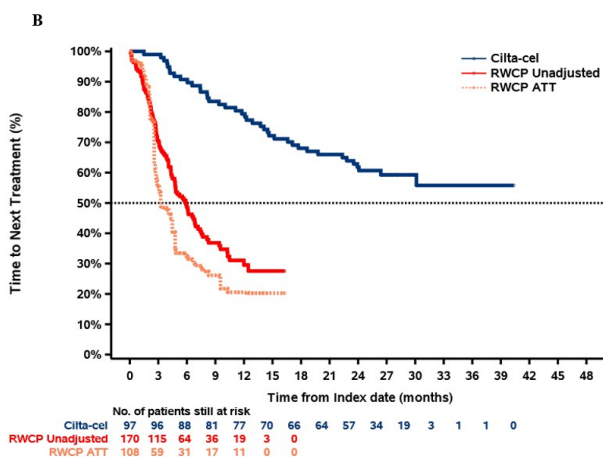
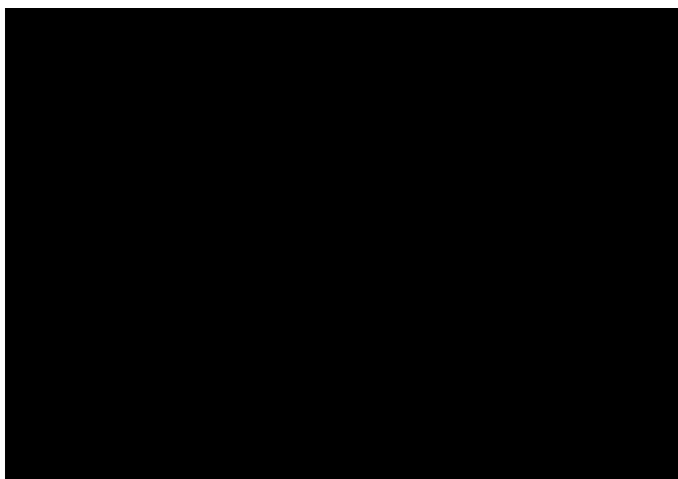
Outcome	Observed Response (N and %)		Adjusted physician's choice % Response (95% CI)	Observed OR (95% CI)	IPW-ATT Adjusted OR (95% CI)	Response-Rate Ratio (95% CI)
	CARVYKTI® ^a	Physician's choice ^b				
ITT-population						
ORR	84.1%	29.8%	19.0% (13%, 27%)	12.41 (7.00, 22.00)	22.00 (11.14, 43.35)	4.34 (2.69, 6.00)
≥VGPR	81.4%	12.5%	10.0% (6%, 17%)	30.67 (16.74, 56.17)	39.08 (18.19, 83.98)	8.08 (3.63, 12.53)
≥CR	70.8%	0.4%	NE	NE	NE	NE
MRD ^c	NE ^c	0% ^d	NE	NE	NE	NE
mITT-population						
ORR	97.9%	42.9%	31% (23%, 41%)	63.12 (15.06, 264.53)	103.87 (24.17, 446.37)	3.12 (2.24, 4.00)
≥VGPR	94.8%	17.6%	17% (11%, 25%)	85.87 (32.14, 229.39)	91.55 (32.63, 256.89)	5.67 (3.25, 8.08)
≥CR	82.5%	0.6%	NE	NE	NE	NE
MRD ^e	91.8% ^e	NE	NE	NE	NE	NE

Observed and adjusted data comparing rates of clinical response between CARVYKTI® and physician's choice are shown. Adjusted comparisons account for the effects of refractory status, ISS stage, time to progression on prior line, presence of EMD, number of prior LOTS, years since MM diagnosis, average duration of prior LOTS, patient age and sex, haemoglobin at index date, lactate dehydrogenase at index date, creatinine clearance at index date, ECOG PS, and MM type. a denotes N = 113 for ITT population, and N = 97 for mITT population; b denotes N = 248 for ITT population, and N = 170 for mITT population; c As two bone marrow samples must be available for the evaluation, the base for the calculation cannot be estimated for the ITT population; d measured at a sensitivity level of 10-5, only 2 subjects had an MRD evaluable sample, at the sensitivity level of 10-4, 1 of the 2 samples was MRD negative; e measured at a sensitivity level of 10-5, 61 subjects had an MRD evaluable sample, of these 56 were MRD negative (for more details, please check the CSR)

Abbreviations: ATT, average treatment effect in the treated population; CR, complete response; IPW, inverse probability weighting; MRDN, minimal residual disease negativity; NE, not estimable; OR, odds ratio; ORR, overall response rate; VGPR, very good partial response.

Tid til neste behandling (TTNT)

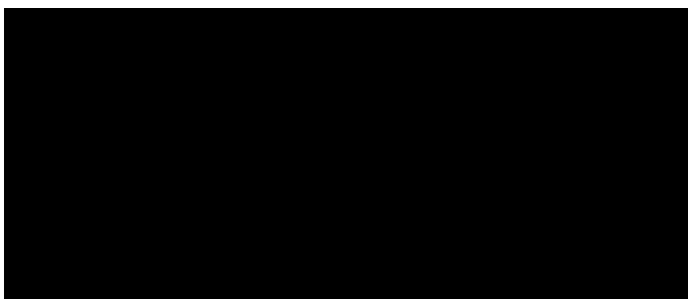
Ved siste datakutt for TTNT var median tid til neste behandling i CARTITUDE-1 ikke nådd for hverken ITT- eller mITT-populasjonen. TTNT rater ved 12, 15, 18 og 24 mnd. var hhv. [redacted] 79 %, 72 %, 68 % og 62 % for mITT-populasjonen). Ved siste datakutt var median oppfølgingstid i LocoMMotion kun 11 mnd. (mot median 28 mnd. for CARTITUDE-1 i datakuttet som er benyttet i sammenligningen). Median TTNT for ITT-populasjonen i LocoMMotion var 5,4 mnd. TTNT rater ved 12 og 15 mnd. var hhv. 24 % og 20 % for ITT-populasjonen (30 % og 28 % for mITT-populasjonen, samt median TTNT på 5,9 mnd.). På oppfordring fra Legemiddelverket sendte Janssen inn flere indirekte sammenligninger mot pasienter som oppfylte inklusjons-kriteriene i CARTITUDE-1 hentet fra Flatiron databasen og langtidsoppfølging av pasienter etter daratumumab i studiene POLLUX, CASTOR og EQUULEUS. Median TTNT for pasientpopulasjonene fra de ulike kildene ligger, i likhet med LocoMMotion-studien, på rundt 5 mnd. Figur 13 viser KM-kurver for TTNT fra CARTITUDE-1 og LocoMMotion. Ujustert sammenligning av effekten av cilta-cel vs. standardbehandling ga en HR på 0,23 for ITT-populasjonen. Figur 14 og Figur 15 viser hvordan HR varierer med justerte sammenligninger for ITT- og mITT-populasjonen.

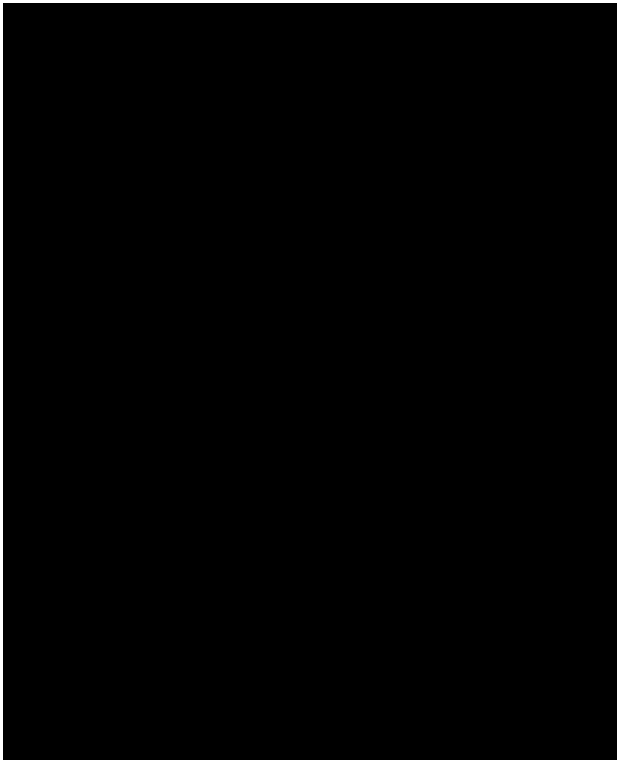


Figur 13 KM-data for TTNT fra CARTITUDE-1 og LocoMMotion (ujustert i rødt) for A: ITT-populasjonen og B: mITT populasjonen (Kilde: Janssen)

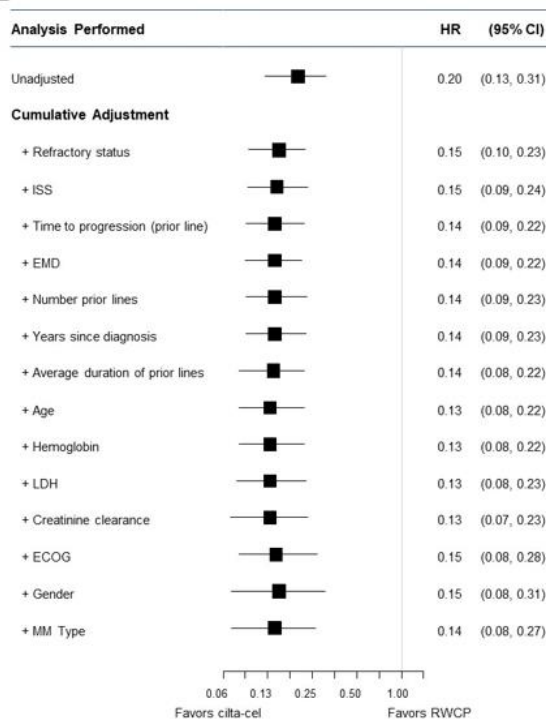
Tabell 36 TTNT, mITT-populasjonen (Kilde: Janssen)

Study/Analysis	Median TTNT (months) (95% CI)	12-Month TTNT Rate (%)	15-Month TTNT Rate (%)
Unadjusted			
CARTITUDE-1	NE (26.38, NE)	79.38 (69.89, 86.17)	72.16 (62.10, 79.98)
LocoMMotion	5.91 (4.70, 6.90)	29.52 (21.47, 37.99)	27.55 (19.32, 36.39)
Adjusted			
CARTITUDE-1 ATT	NE (26.38, NE)	79.38 (69.89, 86.17)	72.16 (62.10, 79.98)
LocoMMotion ATT	3.25 (2.56, 4.99)	20.38 (6.98, 38.65)	20.25 (6.84, 38.64)

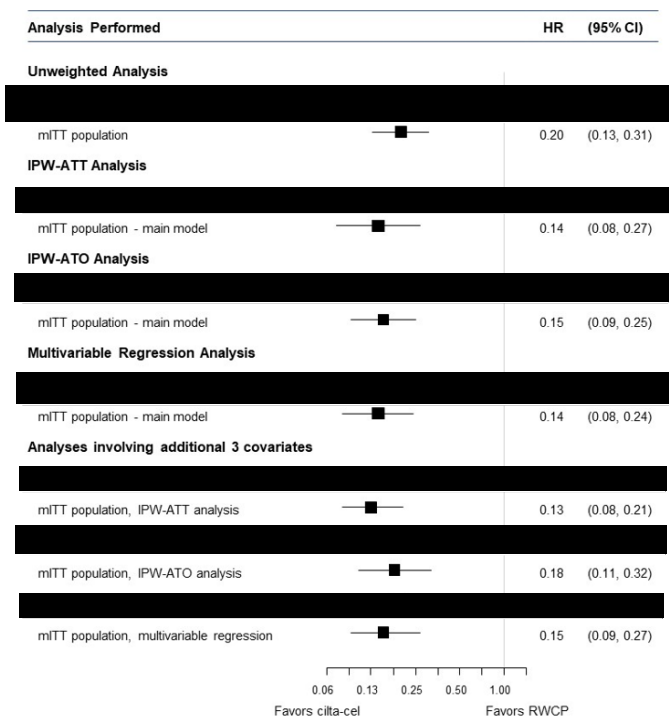




B



Figur 14 Ujustert og kumulative justeringer for TTNT resultater (IPW-ATT analyser) for ITT- (A) og mITT-populasjonen (B) (Kilde: Janssen)



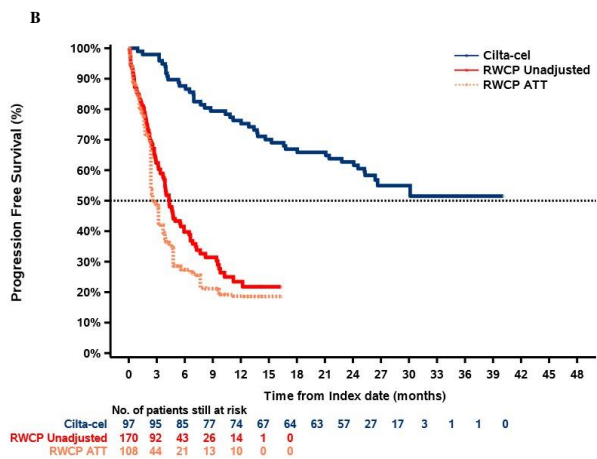
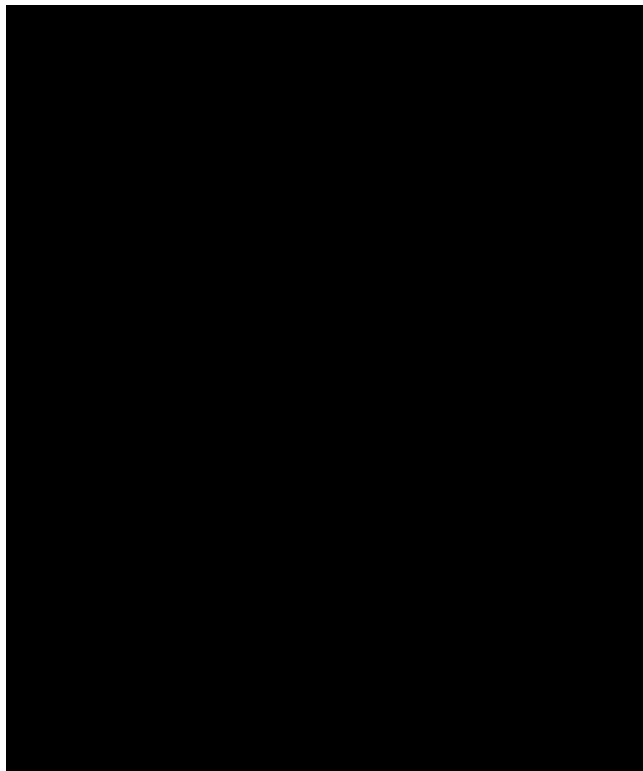
Figur 15 Oversikt over justerte sammenligninger for TTNT (Kilde: Janssen)

Progresjonsfri overlevelse (PFS)

Ved siste datakutt var median PFS [redacted] for ITT-populasjonen og 35 mnd. for mITT-populasjonen i CARTITUDE-1. [redacted].

Til sammenligning var median PFS 4,6 mnd. i LocoMMotion, med PFS rater ved 12 og 15 mnd. på hhv. 19,9 % og 17,3 % for ITT-populasjonen. På oppfordring fra Legemiddelverket sendte Janssen inn flere indirekte sammenligninger mot pasienter som oppfylte inklusjons-kriteriene i CARTITUDE-1 hentet fra Flatiron databasen og langtidsoppfølging av pasienter i ulike daratumumab-studier (POLLUX, CASTOR og EQUULEUS). Median PFS for pasientpopulasjonene fra de ulike kildene ligger i likhet med LocoMMotion-studien på rundt 4 mnd.

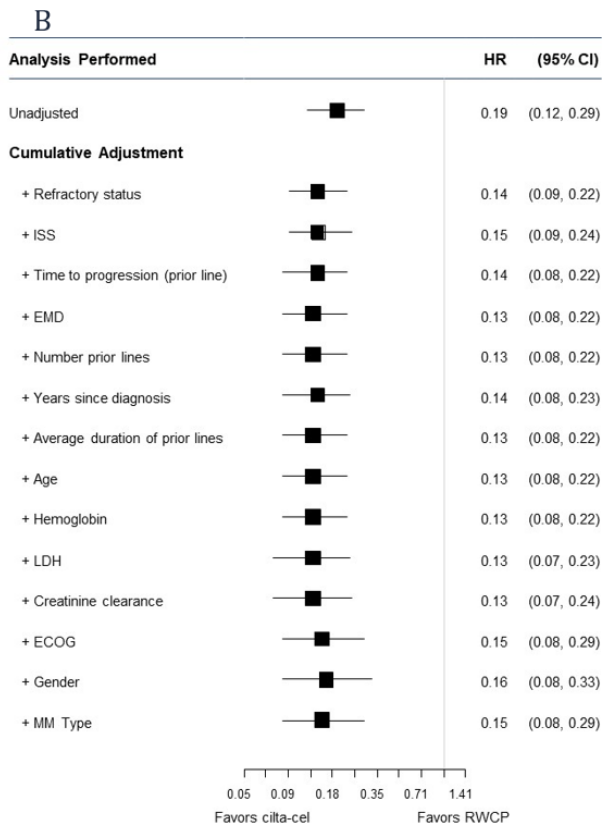
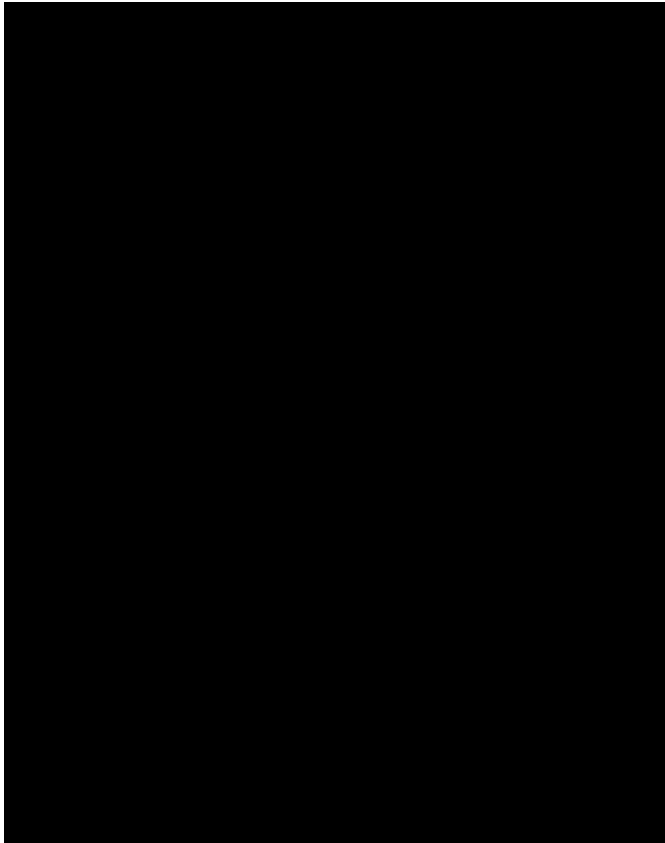
Figur 16 viser KM-kurver for PFS fra CARTITUDE-1 og LocoMMotion. Ujustert sammenligning av effekten av cilta-cel vs. standardbehandling ga en HR på 0,23 for ITT-populasjonen. Figur 17 og Figur 18 viser hvordan HR varierer med justerte sammenligninger for ITT- og mITT-populasjonen.



Study/Analysis	Median PFS (months) (95% CI)	12-Month PFS Rate (%)	15-Month PFS Rate (%)
Unadjusted			
CARTITUDE-1	NE (24.54, NE)	76.29 (66.51, 83.56)	70.03 (59.83, 78.11)
LocoMMotion	4.34 (3.65, 5.55)	23.43 (15.68, 32.10)	21.76 (14.07, 30.54)
Adjusted			
CARTITUDE-1 ATT	NE (24.54, NE)	76.29 (66.51, 83.56)	70.03 (59.83, 78.11)
LocoMMotion ATT	2.73 (2.37, 3.68)	18.69 (5.22, 38.57)	18.58 (5.13, 38.53)

Adjusted results correspond to the fully adjusted scenario which adjusted for refractory status, ISS stage, time to progress on last regimen, extramedullary disease, number of prior LOTS, since MM diagnosis, average duration of prior LOTS, age, hemoglobin, LDH, creatinine clearance, ECOG performance status, sex, and MM type.
 viations: ATT, average treatment effect in the treated population; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; IRC, independent review committee; ITT, intention-to-treat; mITT, modified on-to-treat; NE, not estimable; PFS, progression-free survival.

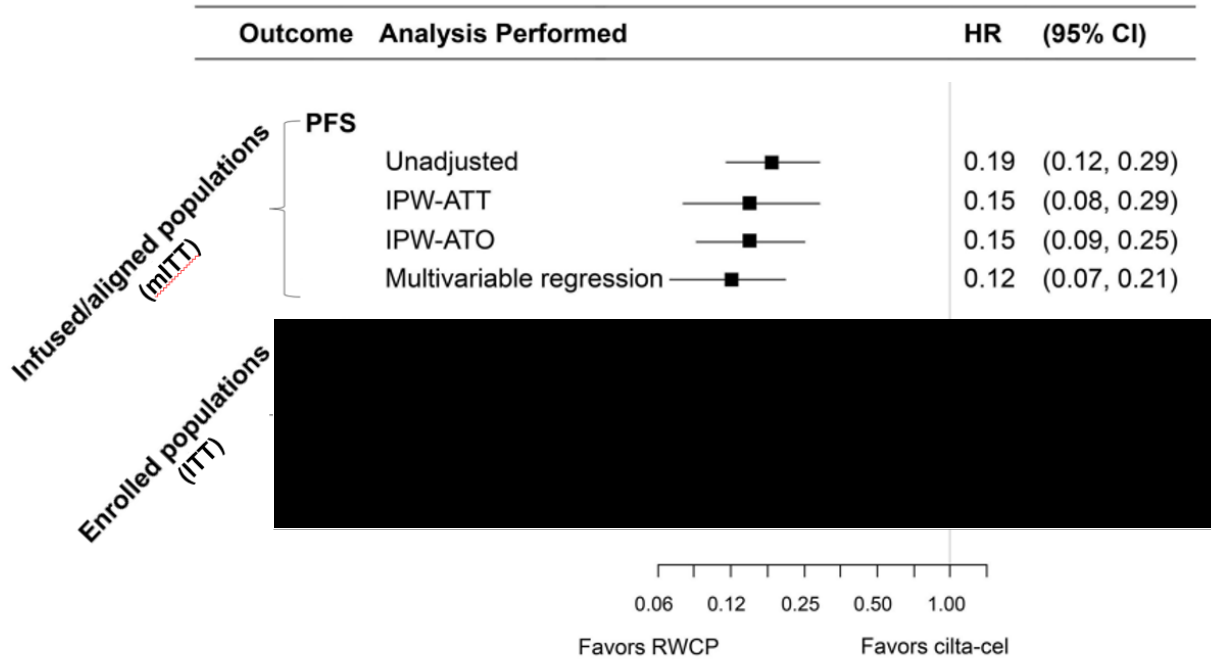
Figur 16 Justert og ujustert Kaplan-Meier estimert PFS for [redacted] (B) mITT-populasjonen (Kilde: Janssen)



Hazard ratios with 95% CI are shown comparing CARVYKTI® and RWCP. Cumulative adjustment findings present the incremental change in the treatment comparison as additional variables were included in the corresponding IPW model. Within each panel, the final entry denotes findings from the fully adjusted model.

Abbreviations: ATT, average treatment effect in the treated population; CI, confidence interval; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EMD, extramedullary disease; HR, hazards ratio; IPW, inverse probability weighting; IRC, independent review committee; ISS, international staging system; ITT, intention-to-treat; LDH, lactate dehydrogenase; LOT, line of therapy; mITT, modified intention-to-treat; PFS, progression-free survival; RWCP, real-world clinical practice.

Figur 17 Ujustert og kumulative justeringer for PFS resultater (IPW-ATT analyser) for ITT- (A) og mITT-populasjonen (B) (Kilde: Janssen)



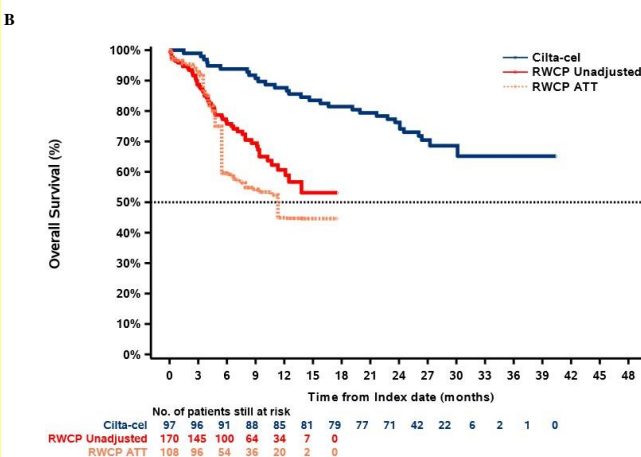
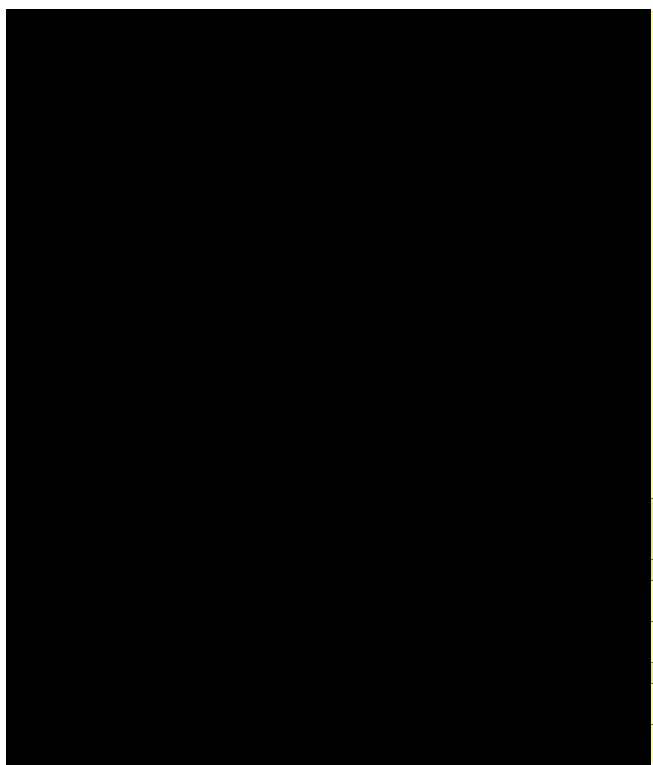
Figur 18 Oversikt over justerte sammenligninger for PFS (Kilde: tilpasset fra (24))

Totaloverlevelse (OS)

Ved siste datakutt var median OS ikke nådd for mITT-populasjonen i CARTITUDE-1.

Til sammenligning var median OS 12,4 mnd. i LocoMMotion, med OS rater ved 12 og 15 mnd. på hhv. 51,8 % og 45,4 % for ITT-populasjonen. Resultatene fra de andre pasientpopulasjonene Janssen har brukt i ulike indirekte sammenligninger (Flatiron, POLLUX, CASTOR og EQUULEUS) ligger i samme størrelsesorden med median OS rundt 12 mnd.

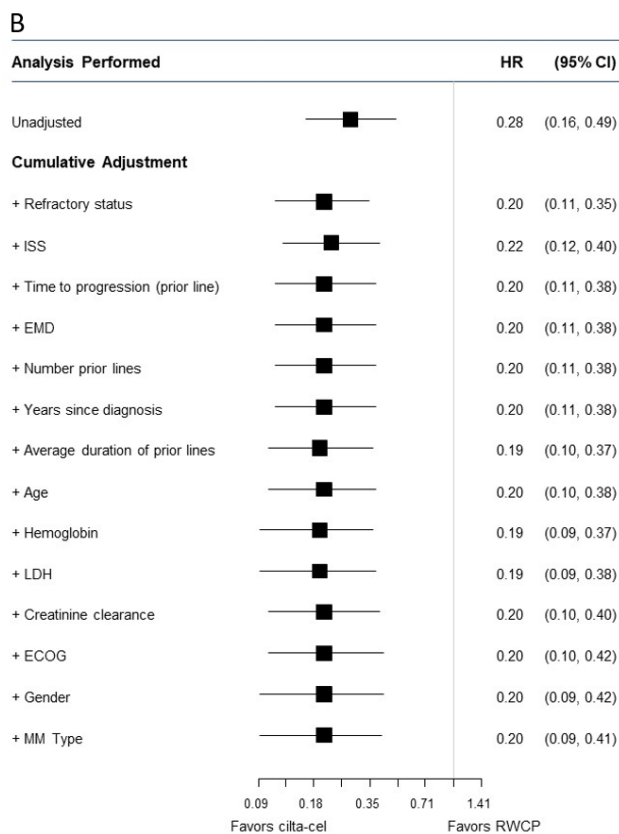
Figur 19 viser KM-kurver for OS fra CARTITUDE-1 og LocoMMotion. Ujustert sammenligning av effekten av cilta-cel vs. standardbehandling ga en HR på 0,32 for ITT-populasjonen. Figur 20 og Figur 21 viser hvordan HR varierer med justerte sammenligninger for ITT- og mITT-populasjonen.



Study/Analysis	Median OS (months) (95% CI)	12-Month OS Rate (%)	15-Month OS Rate (%)
Unadjusted			
CARTITUDE-1	NE (NE, NE)	87.63 (79.24, 92.78)	83.51 (74.5, 89.55)
LocoMMotion	NE (12.12, NE)	60.64 (50.93, 69.01)	53.13 (40.99, 63.87)
Adjusted			
CARTITUDE-1 ATT	NE (NE, NE)	87.63 (79.24, 92.78)	83.51 (74.5, 89.55)
LocoMMotion ATT	11.33 (5.45, NE)	44.91 (21.11, 66.24)	44.63 (20.81, 66.06)

ote: Adjusted results correspond to the fully adjusted scenario which adjusted for refractory status, ISS stage, time to progress on last regimen, extramedullary disease, number of prior LOTS, year since MM diagnosis, average duration of prior LOTS, age, hemoglobin, LDH, creatinine clearance, ECOG performance status, sex, and MM type.
 bbreviations: ATT, average treatment effect in the treated population; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; ITT, intention-to-treat; mITT, modified intention-to-treat; NE, not estimable; O verall survival.

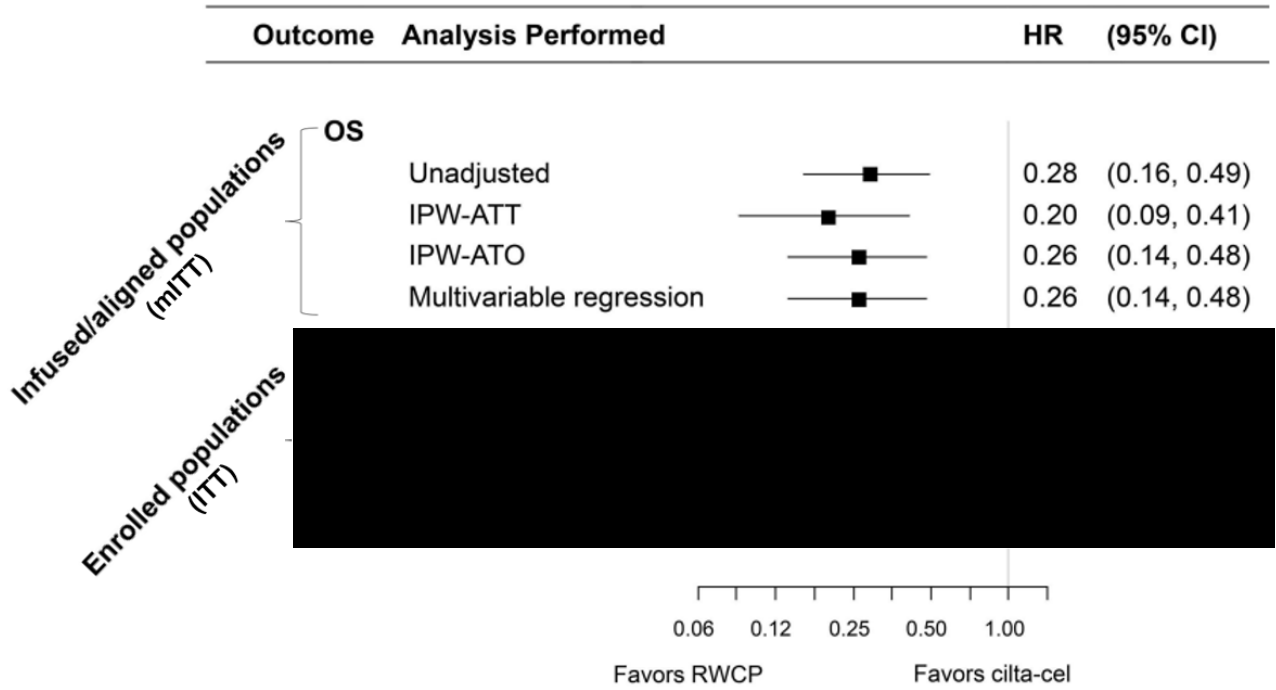
Figur 19 Justert og ujustert Kaplan-Meier estimert OS for (A) ITT- og (B) mITT-populasjonen (Kilde: Janssen)



Hazard ratios with 95% CI are shown comparing cilta-cel and RWCP. Cumulative adjustment findings present the incremental change in the treatment comparison as additional variables were included in the corresponding IPW model. Within each panel, the final entry denotes findings from the fully adjusted model.

Abbreviations: ATT, average treatment effect in the treated population; CI, confidence interval; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EMD, extramedullary disease; HR, hazards ratio; IPW, inverse probability weighting; ISS, international staging system; ITT, intention-to-treat; LDH, lactate dehydrogenase; LOT, line of therapy; mITT, modified intention-to-treat; MM, multiple myeloma; OS, overall survival, RWCP, real-world clinical practice.

Figur 20 Ujustert og kumulative justeringer for OS resultater (IPW-ATT analyser) for ITT- (A) og mITT-populasjonen (B) (Kilde: Janssen)



Figur 21 Oversikt over justerte sammenligninger for OS (Kilde: tilpasset fra (24))

Sikkerhet

Ujustert sammenligning av bivirkninger viser høyere rater av bivirkninger observert for cilta-cel vs. standardbehandling. Fatale bivirkninger forekom for 6 (6,2 %) pasienter behandlet med cilta-cel og 19 (7,7 %) pasienter med standardbehandling. Cytokinfrikgjøringsyndrom og CAR-T-celle-relaterte nevrotoksisitet forekom bare i CARTITUDE-1, da ingen CAR-T-celleterapi ble inkludert i LocoMMotion.

Tabell 37 Oversikt over bivirkninger med insidens >25 % og av spesiell interesse (Kilde: Janssen)

Type of Event	CARVYKTI [®] , n/ N (%)		Physicians choice ¹ , n/ N (%)	
	Any grade	Grade 3/4	Any grade	Grade 3/4
Hematologic AEs ≥25%				
Neutropenia	95.9%	94.8%	15.7%	13.3%
Anaemia	81.4%	68.0%	25.8%	10.9%
Thrombocytopenia	79.4%	59.8%	23.0%	17.7%
Leukopenia	61.9%	60.8%	7.3%	4.8%
Lymphopenia	53.6%	50.5%	6.5%	5.6%
Nonhematologic AEs ≥25% and AEs of special interest				
Cytokine release syndrome	94.8%	4.1%	n/a ³	n/a ³
Total CAR-T cell Neurotoxicities	21.6%	10.3%	n/a ³	n/a ³
ICANS	16.5%	2.1%	n/a ³	n/a ³
Other CAR-T cell Neurotoxicities ²	13.4%	9.3%	n/a ³	n/a ³
Metabolism and nutrition disorders				
Hypocalcaemia	32.0%	3.1%	1.2%	0.4%
Hypophosphataemia	30.9%	7.2%	0.4%	0.0%
Decreased appetite	28.9%	1.0%	2.4%	0.4%
Hypoalbuminaemia	27.8%	1.0%	0.4%	0.0%
Gastrointestinal disorders				
Diarrhoea	29.9%	1.0%	15.3%	0.8%
Nausea	27.8%	1.0%	9.3%	1.2%
Other				
Fatigue	37.1%	5.2%	12.1%	0.8%
Cough	35.1%	0.0%	3.2%	0.0%
AST increased	28.9%	5.2%	1.2%	0.4%
ALT increased	24.7%	3.1%	1.6%	1.2%

Note: 1 denotes adverse events underreported for physicians' choice; 2 denotes events not reported as ICANS in CARTITUDE-1 (i.e., onset after a period of recovery from CRS and/or ICANS); 3 denotes no CAR-T treatments used in LocoMMotion. AEs ≥25% and of special interest (CRS, CAR-T cell Neurotoxicities) are reported for CARVYKTI[®] and physician's choice for any grade and for grade 3/4 events. Abbreviations: AEs: adverse events; AST: Aspartate aminotransferase; ALT: Alanine aminotransferase; ICANS: Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; N: total sample.

Vedlegg 1: Brukerinnspill

Brukerinnspill fra Blodkreftforeningen til Carvykti via Questback 21.11.2022

Spørsmål	Respons
Hvilket legemiddel og sykdom/diagnose gjelder innspillet?	CARVYKTI
Hvilke informasjonskilder er innspillet i dette skjemaet basert på?	Personlige erfaringer fra foreningens medlemmer
Hvordan har foreningen innhentet personlige erfaringer?	Fokusgruppe
Utdyp gjerne hvordan dere har innhentet erfaringene	En gruppe på 10 medlemmer i Blodkreftforeningen ble invitert til å gi synspunkter. Det er medlemmer fra ulike deler av landet med myelomatose diagnose og to pårørende og organisasjonene brukerkoordinator. Et eget møte ble arrangert i Oslo med webforbindelse. Dessuten har vi hatt e-post kommunikasjon. Deltagerne har bidratt i ulik grad, bl.a. er immunsuppresjon en grunn til at ikke alle kunne reise til Oslo, i tillegg til fatigue og andre bivirkninger førte til at noen kunne bidra i mindre grad enn de ønsket. Generelt har vi som forening en stor del medlemmer ed myelomatose, og vi arrangerer regelmessig seminarer omkring diagnosen lokalt og på landsplan.
Hvordan påvirker sykdommen pasientens daglige liv?	Sykdommen påvirker pasienten på mange områder og reduserer mange aspekter. Herunder også livslengde. Komplikasjoner ved sykdomsforløp og behandling er viktige faktorer. - Pasientene får redusert bevegelsesmuligheter - som påvirker det sosiale og det fysiske. Begrenser reise og kontakt med familie og venner - Psykisk påvirkning rundt usikkerhet og redusert livslengde, angst og usikkerhet - Bivirkning av sykdom og medisin - Påvirker arbeidssituasjon og gjøremål i bolig - Tett behandlingsforløp og transportbehov for mange i Norge - Manglende kjennskap til diagnose i deler av helsetjenesten eks lokalt og f.eks. NAV - Smerter
Hvordan påvirker sykdommen dagliglivet til pårørende?	Blodkreftforeningen anbefaler de nærmeste pårørende til å involveres i behandlingsforløpet som er komplisert. Sykdomsforløpet er individuelt, og det er viktig at familie og/eller nære venner kan engasjere seg. Det betyr deltagelse ved bl.a. legebesøk. - Påvirker økonomi ved inntektstfrfall -

	Psykologisk påvirkning og behov for sykmeldelse - Reiser - Kostnader
Gir sykdommen noen spesifikke plager som det er spesielt viktig å redusere eller ha kontroll med?	Bivirkninger av sykdommen kan bli store og påvirke skjelett, kjeve, nyrer, fordøyelse, bevegelsesmuligheter, muligheter å utføre oppgaver i hjem og arbeide. Bivirkninger av medisiner påvirker også de ovenstående faktorene, og blodstatus/stamceller, bidrar til polynevropati, immunsuppresjon, kardiologiske komplikasjoner, syn, hårtap, tap av førerkort - Totalt sett kraftig påvirkning av livskvalitet
Hvilken (klinisk) nytte opplever dere at dagens behandling har?	Dagens behandling har over de siste 10 årene bidratt til økt livslengde, men Norge ligger bak på statistikken over pasienters livslengde i forhold til land som landet kan sammenlignes med. Dagens behandling med hyppige behandlinger, reiser for mange og bivirkninger påvirker mange sider av behandling. Usikkerhetsfaktoren påvirker forhold til barn, foreldre og partnere. Smertehåndtering er ikke bedret på grunn av nye behandlingsmuligheter, men kan ha blitt noe utsatt for endel pasienter ved visse medisiner.
Hvilke bivirkninger opplever dere at dagens behandling har?	Bivirkningene er nevnt over. Stamcelletransplantasjon som tilbys mange pasienter har dessuten langsiktige bivirkninger. For medisiner er det særlig cellegiftene og steroidbehandling som påvirker. Dessuten har behandlingen påvirkning på skjelettet og eks. kjeven/tennene. Behandlingen påvirker blodverdiene og blodplatestatus, og krever regelmessige transfusjoner. For den sosiale delen og usikkerheten hos pasientene er det en konstant faktor - og pasientene avventer kontinuerlig bedre løsninger som gir mer langvarig effekt. Behandlingen er komplisert og informasjonstilgang er begrenset.
Hvilke praktiske fordeler har dagens behandling?	Behandlingen har ingen faktiske fordeler i seg selv, annet enn at livslengden er forlenget i forhold til 10 år tilbake. I dagens behandling benyttes noe tabletter som reduserer reisebehovet. Selve behandlingen kurer ikke eller gir lange opphold.
Hvilke praktiske ulemper har dagens behandling?	Diagnosen medfører tapte inntekter og økte kostnader for pasienter/pårørende. Selve behandlingen har praktiske ulemper når man må reise for intravenøs/injeksjoner ved behandling. Et annet forhold er at hematologisk kunnskap varierer, og distansen til kvalifiserte hematologer kan være stor.

Hvilke forventninger har dere til det nye legemiddelet?	Forventningene er todelt: - et nytt behandlingsregime og medisin som bidrar til at klinikerne har et ekstra virkemiddel å tilby pasienter - en ny behandlingsform som gir muligheter for engangsbehandling og deretter opphold eller (full) remisjon.
Har foreningen kontakt med brukere som har personlig erfaring med det nye legemidlet, for eksempel gjennom kliniske studier?	Nei
Oppgi eventuell annen informasjon om erfaringer med legemidlet og sykdommen som Legemiddelverket bør kjenne til	Blodkreftforeningen kjenner til CAR-T som er benyttet ved klinisk forskning og også av pasienter som har mottatt slik behandling i utlandet, og gjennom vårt internasjonale myelomaorganisasjoner. Alle reflekterer meget positive og gode utfall. Dessuten at utfordringen man initialt hadde med fatale bivirkninger er under mye bedre kontroll
Har andre enn pasienter, pårørende eller medlemmer av foreningen vært involvert i arbeidet med dette i dette innspillet?	Nei
Oppgi eventuelle selskaper eller organisasjoner som har pasientforeningen økonomisk støtte de siste to årene.	Blodkreftforeningen utgift et medlemsblad som har private annonsører. I tillegg har vi hatt noe sponsing ved visse seminarer (i hit LMI-regelverket). Alt er i detalj rengjort for i vår årsberetning. Hovedfinansiering av Blodkreftforeningen skjer ved støtte fra Kreftforeningen, BUFDI, medlemskontingent og donasjoner fra medlemmer (eks ved dødsfall).
Hvilken forening har utarbeidet dette innspillet?	Blodkreftforeningen

Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent

I henhold til bestillingen fra Bestillerforum i desember 2021 skulle det gjennomføres en kostnadseffektivitetsanalyse på carvykti (C-løp). Janssen leverte på denne bestillingen med innsendelse juli 2022. Dokumentasjonspakken som ble sendt inn fra Janssen var svært omfattende og det ble nedlagt betydelige ressurser i arbeidet med å fremskaffe dokumentasjonen som ble bestilt av Bestillerforum.

Legemiddelverket har i denne saken valgt å ikke presentere en IKER i sin analyse og begrunner dette blant annet med usikkerhet rundt størrelsen på effektestimater siden verken median PFS eller OS ble nådd ved 28-måneders datakuttet.

I denne sammenheng er det viktig å presisere at kostnadseffektivitetsanalysen som Janssen sendte inn viser at carvykti er kostnadseffektiv mot dagens behandlingstilbud, gitt sykdommens alvorlighet.

For den videre beslutningsprosessen er det viktig å nevne at siden dokumentasjonen ble sendt inn i juli 2022 har ytterligere data på carvykti blitt publisert. Disse understøtter Janssen sin innsendte analyse:

- Det endelige datakuttet fra CARTITUDE-1 ble presentert på ASCO/EHA 2023 og viste at median PFS ble nådd ved 34,9 måneder (median OS var ikke nådd og var 62,9% etter 3 år)¹
 - Både OS og PFS for carvykti etter 3 år er bedre enn i den innsendte analysen, noe som kan tyde på at Janssen har underestimert effekten av carvykti i den innsendte analysen
- Resultatene fra fase 3 CARTITUDE-4 studien har blitt publisert og viser at carvykti reduserer risikoen for progresjon med 74% i voksne pasienter som er refraktære mot lenalidomid og har mottatt 1-3 tidligere behandlingslinjer inkludert en proteasomhemmer (PI) og immunmodulerende medikament (IMiD).²
 - Pasienter i komparatorarmen ble behandlet med pomalidomid, bortezomib og deksametason (Pvd) eller daratumumab, pomalidomid og deksametason (DPd)
 - Etter 16 måneder var hasard ratioen for PFS mot komparatorarmen 0,26 (konfidensintervall 0,18-0,38; p verdi <0,0001)

Resultatene som carvykti har vist er av norske hematologer omtalt som de beste man noen gang har sett innenfor myelomatose. Janssen håper den videre prosessen i Nye metoder vil føre til at norske pasienter får tilgang til denne behandlingen.

1 CARTITUDE-1 final results: Phase 1b/2 study of ciltacabtagene autoleucl in heavily pretreated patients with relapsed/refractory multiple myeloma. Yi Lin et al. Journal of Clinical Oncology 2023 41:16_suppl, 8009-8009
https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.8009?role=tab

2 San-Miguel et al. Cilta-cel or Standard Care in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2023 Jun 5. doi: 10.1056/NEJMoa2303379. Epub ahead of print. PMID: 37272512. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2303379>