Direktoratet for medisinske produkter

Ciltacabtagene autoleucel (Carvykti)

Til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose, som har fått minst én tidligere behandling, inkludert et immunmodulerende middel og en proteasomhemmer, har vist sykdomsprogresjon under siste behandling og er refraktære overfor lenalidomid
ID2024_048

Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

14.11.2025

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, www.nyemetoder.no.

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken. Metodevurderingen inngår som del av beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum.

Nytten måles ved hvor mange gode leveår den nye behandlingen i gjennomsnitt gir for pasienter i den aktuelle pasientgruppen sammenliknet med relevant behandlingspraksis. Med et godt leveår menes et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager, på fagspråket definert som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY). Dette er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer.

Ressursbruk beregnes med utgangspunkt i gjennomsnittlig legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten, sammenliknet med relevant behandlingspraksis.

Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes.

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet. DMP vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet, angitt ressursbruk, forutsetninger for analysen og de presenterte analyseresultater. DMP kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetsinnehaver, det kliniske fagmiljøet og brukere, og kan foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen). Dette utredes av den europeiske legemiddelmyndigheten (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

For å sikre at metodevurderingen er dekkende og relevant for norske forhold, samt å avklare sentrale forutsetninger lagt til grunn av legemidlets rettighetshaver, er det viktig med involvering av medisinske fageksperter. De regionale helseforetakene (RHF) rekrutterer medisinske fageksperter innenfor relevant sykdomsområde som kan bistå DMP i oppdrag om metodevurdering. Både fageksperten selv, helseforetakene og DMP må ta stilling til om fageksperten anses å være habil til å delta i det aktuelle oppdraget. Fagekspertene fungerer som rådgivere i arbeidet, og involvering skjer gjennom arbeidsmøter og/eller skriftlig kommunikasjon mellom DMP og rekrutterte medisinske fageksperter underveis i utredningen. Fagekspertene får også mulighet til å kommentere på rapporten generelt, men har ikke fagfellefunksjon. Hensikten er at fagekspertene kontrollerer at DMP har oppfattet og brukt deres bidrag hensiktsmessig. DMP er selv ansvarlig for innholdet i rapporten. Fageksperters rolle i metodevurderinger i systemet for Nye metoder er nærmere beskrevet på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

DMP har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt etter ønske fra legemidlets rettighetshaver. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forvaltningsloven § 13 første ledd, se her for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

Sammendrag

Metode

Metodevurdering av legemiddelet Carvykti (ciltacabtagene autoleucel, heretter: cilta-cel). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at cilta-cel har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt en indikasjonsutvidelse. For metodevurderingen er det nytte og kostnader av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant.

DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Janssen-Cilag International N.V. (heretter: Janssen). De regionale helseforetakene har oppnevnt to medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av cilta-cel i behandlingsalgoritmen, pasientanslag, overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon og forventede effekter av behandling på lang sikt.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2024_048: En metodevurdering, med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse), basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter for ciltacabtagene autoleucel (Carvykti) til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose, som har fått minst én tidligere behandling, inkludert et immunmodulerende middel og en proteasomhemmer, har vist sykdomsprogresjon under siste behandling og er refraktære overfor lenalidomid. Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.
Legemiddelfirma	Janssen-Cilag International N.V.
Preparat	Carvykti
Virkestoff	Ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel)
ATC-kode	L01XL05
Aktuell indikasjon	Carvykti er indisert til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose, som har fått minst én tidligere behandling, inkludert et immunmodulerende middel og en proteasomhemmer, har vist sykdomsprogresjon under siste behandling og er refraktære overfor lenalidomid.
Virkningsmekanisme	Cilta-cel er en BCMA-rettet immunterapi bestående av autologe genmodifiserte T-celler som uttrykker en kimær antigenreseptor (CAR) på celleoverflaten. BCMA uttrykkes primært på overflaten til maligne myelomatose B-linjeceller, samt på senstadium B-celler og plasmaceller. CAR-binding til BCMA, øker CAR T-celleaktivering, ekspansjon og eliminasjon av målcellene.
Dosering	Behandlingen består av en enkeltdose for infusjon som inneholder en dispersjon av CAR-positive levedyktige T-celler i én infusjonspose. Måldosen er 0,75 × 10^6 CAR-positive levedyktige T-celler/kg kroppsvekt (ikke over 1 × 10^8 CAR-positive levedyktige T-celler). Pasienter som veier 100 kg eller mindre: 0,5 - 1 × 10^6 CAR-positive levedyktige T-celler/kg kroppsvekt. Pasienter som veier over 100 kg: 0,5 - 1 × 10^8 CAR-positive levedyktige T-celler (ikke vektbasert).
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja ☒ Type: Kostnad-per-QALY Nei ☐
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Kommentar	Den pivotale studien som lå til grunn for markedsføringstillatelsen (MT) til cilta-cel i aktuell indikasjon (CARTITUDE-4), sammenlignet cilta-cel med klinikers valg av daratumumab, pomalidomid, deksametason (DPd) eller pomalidomid, bortezomib, deksametason (PVd). PVd ble av Nye Metoder besluttet innført fra 2 behandlingslinje i juni 2025. I norsk klinisk praksis er tre trippelkombinasjoner (isatuksimab, karfilzomib, deksametason (IsaKd), daratumumab, bortezomib, deksametason (DVd) og karfilzomib, lenalidomid og deksametason (KRd) besluttet innført fra 2. behandlingslinje. IsaKd anbefales som førstevalg, da man unngår reeksponering for monokomponentene bortezomib eller lenalidomid som normalt gis i 1L. Janssen leverte derfor en CUA mot IsaKd som hovedanalyse, der relativ effekt var basert på en indirekte sammenligning (ITC) av cilta-cel mot daratumumab, karfilzomib og deksametason (DKd). DKd ble benyttet som proksy for IsaKd, da de to regimene er vurdert som likeverdige av Sykehusinnkjøps spesialistgruppe for onkologi og da Janssen har tilgang til individuelle pasientdata fra den pivotale DKd-studien (CANDOR), noe som i utgangspunktet skulle muliggjøre en ITC av bedre kvalitet enn en sammenligning mot IsaKd uten tilgang på slike data. Som tilleggsanalyse leverte Janssen en CUA basert på CARTITUDE-4 studien (mot klinikers valg av DPd og PVd). Analysen benytter data på relativ effekt fra CARTITUDE-4, men erstatter kostnader for DPd med DVd, iht. dagens beslutninger om hvilke regimer som er innført. DMP mener det er flere svakheter ved ITC-en av cilta-cel vs. DKd, med resulterende stor usikkerhet knyttet til validiteten av resultatene. Den randomiserte CARTITUDE-4 studien gir estimater på relativ effekt som er internt valide, og er bedre egnet enn Janssens ITC som grunnlag for en CUA i denne metodevurderingen. I tillegg har fagekspertene påpekt at komparatorregimene brukt i CARTITUDE-4-studien, også ville vært relevante for norske forhold, til tross for at IsaKd er førstevalget i Norge. Dette begrunnes med at begge regimene har dokumentert effekt i målpopulasjonen og er i bruk internasjonalt. På denne bakgrunn har DMP valgt å basere sin hovedanalyse på CARTITUDE-4-studien. Kostnadseffektiviteten av cilta-cel sammenlignet med IsaKd belyses i en tilleggsanalyse.

Sykdom

Residiverende og refraktær myelomatose (fra 2. behandlingslinje).	
Om sykdommen	Myelomatose (også kjent som multippelt myelom (MM), benmargskreft) er en form for blodkreft som skyldes ukontrollert vekst av plasmaceller i benmargen. Myelomatose 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). Pasientene kan ha betydelig nedsatt livskvalitet, med redusert fysisk funksjonsevne og smerter. Hyperkalsemi, nyresvikt og infeksjoner er de viktigste komplikasjonene forbundet med sykdommen.
Pasientgrunnlag i Norge	Pasienter aktuelle å behandle med cilta-cel avhenger av kapasiteten sykehusene har for CAR-T behandling og kapasiteten Janssen har for produksjon. Dette er vanskelig å anslå, men varierer fra 25 til 75 pasienter årlig. Dersom man ikke tar hensyn til kapasitetsutfordringer, antas det totale antallet pasienter som kan være aktuelle for behandling med cilta-cel å ligge på ca. 180 pasienter per år. Ved tidspunktet for en eventuell innføring kan flere hundre pasienter ha akkumulert og være aktuelle for behandlingen. Det vil kreves strenge seleksjonskriterier for å sikre behandling til pasienter med størst nytte.
Behandling i norsk klinisk praksis	Valg av behandling avhenger av flere faktorer, som pasientens alder, komorbiditet og organfunksjon, samt respons på og toleranse for tidligere behandling. Ulike legemidler av typen proteasomhemmere (PI), immunmodulerende midler (IMiD) og monoklonale antistoffer benyttes sammen i en lang rekke ulike kombinasjoner. Ifølge medisinske fageksperter rekruttert av RHF-ene er IsaKd det mest aktuelle behandlingsalternativet i 2. linje for pasienter som er refraktære mot lenalidomid men ikke mot et CD-38 antistoff. For pasienter som er behandlet til refraktæritet med både CD38-antistoff og lenalidomid i 1. linje, vil Kd tilbys i andre linje. Pomalidomid baserte regimer (f.eks. pomalidomid, syklofosfamid, deksametason, isatuksimab, pomalidomid, deksametason eller bare pomalidomid og deksametason) kan benyttes i 3. linje mens de bispesifikke antistoffene, teklistamab eller elranatamab, vil være aktuelle alternativer i 4. linje.

Helseøkonomisk analyse

Beskrivelse av de helseøkonomiske analysene DMP har lagt til grunn	
Populasjon	Iht. godkjent indikasjon og CARTITUDE-4
Intervensjon	Cilta-cel
Komparator	Hovedanalyse: Legens valg DVd / PVd* Tilleggsanalyse: IsaKd
Utfall	QALYs, leveår, ressursbruk
Hovedkilde til effektdata	Hovedanalyse: CARTITUDE-4: En fase 3, randomisert kontrollert studie (RCT) av cilta-cel mot DPd/PVd. Tilleggsanalyse: Indirekte sammenligning av data fra CARTITUDE-4 (cilta-cel) og CANDOR (DKd, som proksy for IsaKd)
Analyseperspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid, tilsvarende 40 år

DVd = Daratumumab, bortezomib og deksametason, PVd = Pomalidomid, bortezomib og deksametason, deksametason, IsaKd= isatuksimab, karfilzomib og deksametason. *Effektdata baserer seg på en sammenligning av cilta-cel mot klinikers valg (PC) av DPd eller PVd. I modellen brukes kostnader av DVd i stedet for DPd, da den senere ikke er innført i Norge.

DMP har vurdert innsendte helseøkonomiske analyser fra Janssen og forutsetningene for disse. DMP har gjennomført egne analyser med utgangspunkt i de innsendte analysene. Resultatene fra DMPs hovedanalyse, er presentert i tabellen under. Resultater vises per pasient, basert på diskonterte tall og maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen.

	Cilta-cel	**Legens valg (DVd / PVd)**	**Differanse**
Totale kostnader (NOK)	**7 778 674**	**4 468 719**	**3 309 955**
Totale QALYs	6,87	4,32	2,55
Totale leveår	9,30	5,92	3,38
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			**1 296 925**
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			978 939

DMP har også gjennomført en tilleggsanalyse med IsaKd som komparator siden denne behandlingen benyttes i størst grad i klinisk praksis, se tabellen under (se også Kapittel 4.1.3). Tilleggsanalysen har flere begrensninger. For det første er estimatene for relative effekt usikre, da de er basert på en indirekte sammenligning som har bias av ukjent størrelse og retning. I tillegg er behandlingskostnadene ved IsaKd trolig overestimerte. I modellen er behandlingsvarigheten basert på den justerte PFS-kurven fra CANDOR, ettersom DMP ikke har tilgang til TTD-kurvene fra studien. Det er imidlertid verdt å merke seg at median TTD var betydelig kortere enn median PFS i studien (forskjell på 10 måneder), noe som tyder på at PFS overestimerer behandlingsvarigheten for DKd (DKd som proksy for IsaKd). Isolert sett taler dette for at IKER er høyere enn beregnet.

	Cilta-cel	IsaKd	Differanse
Totale kostnader (NOK)	7 780 433	9 022 807	-1 242 374
Totale QALYs	6,87	4,74	2,14
Totale leveår	9,30	6,41	2,88
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			**-581 662**
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			-430 697

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

DMPs vurdering av nytte:

Effekt og sikkerhet av cilta-cel sammenlignet med legens behandlingsvalg av DPd (87 %) eller PVd (13 %) er dokumentert i en åpen, randomisert, kontrollert fase 3 studie, kalt CARTITUDE-4. Studien inkluderte 411 voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose, som hadde mottatt én til tre tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende middel og en proteasomhemmer, hadde vist sykdomsprogresjon under eller innen 6 måneder etter siste behandling og var refraktære overfor lenalidomid. Pasienter som tidligere hadde mottatt CAR-T eller BCMA-målrettet terapi var ekskludert fra studien. Oppnevnte medisinske fageksperter vurderer at pasientene i CARTITUDE-4 i all utstrekning er representative for aktuelle norske pasienter.

Primærendepunktet i studien var progresjonsfri overlevelse (PFS) målt av en uavhengig vurderingskomité (IRC). Totaloverlevelse (OS) og helserelatert livskvalitet, målt med blant annet EQ-5D, var inkludert som sekundære endepunkter. Studien dokumenterte en signifikant PFS-gevinst til fordel for cilta-cel med en hasard ratio (HR) på 0,29 (95 % konfidensintervall [KI]:0,22 – 0,39). Ved en median oppfølgingstid på 34 måneder, var median PFS ikke nådd i cilta-cel armen (42,8 % av hendelsene hadde inntruffet, 95% KI: 34,5, ikke estimerbart). I komparatorarmen hadde 72,5 % av PFS hendelsene inntruffet og median PFS var 11,8 måneder (95 % KI: 9,7, 14,0). For komparatorarmen reduserer de relativt modne dataene usikkerheten ved framskrivninger av PFS.

Primærendepunktet støttes av OS-resultatene. Til tross for umodne data (24 % og 39 % av hendelsene nådd hos pasienter som mottok cilta-cel respektive legens valg), ble det observert en HR på 0,55 (95 % KI: 0,39 – 0,79) til fordel for cilta-cel.

I norsk klinisk praksis er det fortrinnsvis IsaKd som benyttes i målpopulasjonen i andre behandlingslinje. Jansen leverte en kostnad per QALY-analyse av cilta-cel sammenlignet med DKd (brukt som proksy for IsaKd) som sin grunnanalyse (se avsnittet «usikkerhet» under). Analysen baserte seg på en indirekte sammenligning av cilta-cel armen fra CARTITUDE-4 og DKd armen fra CANDOR-studien. Populasjonene ble matchet etter lenalidomidrefraktæritet og tidligere eksponering for CD38-antistoff, ved at analysen kun inkluderte CD38-antistoff naive pasienter fra CARTITUDE-4 (N=155) og lenalidomidrefraktære pasienter fra CANDOR (n=98).

I grunnanalysen ble det justert for fire kovariater, ved bruk av IPTW-ATT vekting (invers sannsynlighetsvekting for behandlingseffekt blant de behandlede) med trunkering. Analysen viste en statistisk signifikant forskjell i PFS til fordel for cilta-cel, men en HR på 0,58. (95% KI 0,39, 0,86). Median PFS var ikke nådd for cita-cel, og var 28,09 måneder (95% KI: 18,49, 42,66) for DKd. Resultatene for OS-analysen var i tråd med PFS-analysen, med en statistisk signifikant effektfordel for

cilta-cel sammenlignet med DKd (HR på 0,55, 95% KI 0,34, 0,9, median OS ikke nådd for hverken cilta-cel eller DKd). Det ble gjennomført sensitivitetsanalyser som tillot justering for ytterligere kovariater. Resultatene var konsistente på tvers av de ulike sensitivitetsanalysene.

I DMPs hovedanalyse estimeres det at pasienter som behandles med cilta-cel i gjennomsnitt får 2,5 flere gode leveår (QALY) sammenlignet med pasienter som behandles med legens valg. I DMPs tilleggsanalyse estimeres det at pasienter får i snitt 2,1 flere QALY-er sammenlignet med IsaKd. Cilta-cel gjør at pasienter forblir progresjonsfri lengre, og dermed har en lengre total overlevelse sammenlignet med standard behandling. Det er i all utstrekning den forlengede tiden i progresjonsfritt sykdomsstadium hvor helsegevinsten skjer.

I CARTITUDE-4 forekom bivirkninger/uønskede hendelser hos de fleste pasientene, både med cilta-cel og med standard behandling. Omtrent halvparten av pasientene fikk alvorlige bivirkninger, og nesten alle pasientene fikk bivirkninger av grad 3 eller høyere. Sikkerhetsprofilen for cilta-cel er karakterisert ved høy forekomst av cytopenier, hypogammaglobulinemi, cytokinfrigjøringssyndrom (CRS) og nevrotoksiske bivirkninger. CRS, infeksjoner og nevrotoksisitet kan være livstruende og kreve behandling i intensivavdeling på sykehus. Håndteringen av de mest kjente bivirkningene relatert til behandlingen har blitt bedre de seneste årene. Relevante uønskede hendelser er inkludert i den helseøkonomiske modellen og den modellerte bivirkningsprofilen er i samsvar med den rapporterte bivirkningsprofilen i den kliniske studien.

DMPs vurdering av ressursbruk:

Behandling med cilta-cel krever et sekvensielt regime med leukaferese, overgangsbehandling, lymfodepleterende behandling og til slutt selve cilta-cel infusjonen. Totalt sett koster en behandling med cilta-cel nesten 5 millioner NOK, hvorav legemiddelkostnaden utgjør omtrent 4 millioner NOK (maksimal AUP uten mva). I den helseøkonomiske analysen er det også inkludert kostnader forbundet med administrering, pasientreise, håndtering av uønskede hendelser, påfølgende behandling samt monitorering og oppfølging av sykdommen. Gjennomsnittlig totalkostnad for et behandlingsløp med cilta-cel er i underkant av 8 millioner NOK per pasient (diskontert). Dette er over 3 millioner NOK mer per pasient sammenlignet med totalkostnadene estimert for behandling med legens valg. Sammenlignet med IsaKd er cilta-cel kostnadsbesparende med maksimale listepriser. Resultater basert på reelle, konfidensielle priser, er i et eget vedlegg.

DMP har estimert at merkostnad for cilta-cel sammenliknet med legens valg basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen er om lag:
1,3 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
980 000 NOK per vunnet leveår

DMP har estimert at merkostnad for cilta-cel sammenliknet med IsaKd basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen er:
-580 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
-430 000 NOK per vunnet leveår

DMPs vurdering av alvorlighet:

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har estimert at voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose, behandlet med legens valg har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 14 QALY dersom alderen fra CARTITUDE-4 legges til grunn (60 år), og 12 QALY ved alderen fra myelomatoseregisteret (63 år). Førstnevnte vil speile gjennomsnittsalderen hos de selekterte pasientene som mottar cilta-cel i starten etter en eventuell innføring (gitt kapasitetsutfordringer), mens sistnevnte vil speile alderen noen år

etter innføring. For aktuelle pasienter som behandles med IsaKd har DMP beregnet en APT på respektive 13 og 11 QALYs.

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:

Janssen hevder at cilta-cel, dersom innført, trolig kun vil bli tilbudt til et begrenset antall pasienter initialt på grunn av kapasitetsutfordringer i sykehusene. DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusenes legemiddelbudsjett ved å ta i bruk cilta-cel ved behandling av myelomatose vil være om lag 220 millioner NOK i det tredje budsjettåret ved å ta hensyn til kapasitetsutfordringer på sykehusene. Det er da lagt til grunn at 75 pasienter vil kunne behandles med cilta-cel i det tredje budsjettåret. Scenariet med kapasitetsutfordringer viser Janssens antakelser rundt kapasitet i sykehusene, og er ikke relatert til produksjonskapasitet. DMP har ikke kunnet verifisere forventet kapasitet i sykehusene med oppnevnte fageksperter.

Dersom man tar hensyn til totalpopulasjonen som er omfattet av indikasjonen, er det snakk om omtrent 180 pasienter årlig, som utgjør budsjettvirkninger på omtrent 690 millioner NOK det første budsjettåret. Beregningene er basert på maksimal AUP med mva. for alle legemidler som inngår i analysen og analysen tar kun hensyn til legemiddelkostnader.

I begge scenariene er det tatt hensyn til at 80 % av pasientene mottar IsaKd og 20 % mottar legens valg, i tråd med forventet bruk i klinisk praksis. Budsjettberegningene er usikre og forenklede og vil være avhengig av hvor mange pasienter som blir tilbudt behandlingen.

DMPs vurdering av usikkerhet:

Det er flere usikkerhetsmomenter knyttet til validiteten av den helseøkonomiske analysen. Primært er disse relatert til den eksterne- og interne validiteten av komparatorarmen, modellert etterfølgende behandling og ekstrapolering av OS-data over et livstidsperspektiv.

Ekstern validitet av komparatorarmen

Cilta-cel er godkjent fra og med andre behandlingslinje og DMP antar at de fleste pasienter aktuelle for cilta-cel i norsk klinisk praksis, vil befinne seg i andre linje. Dette bekreftes av de medisinske fagekspertene rekruttert av RHF-ene. Komparatorregimene i CARTITUDE-4 (DPd, PVd) er ikke i tråd med norsk klinisk praksis, der IsaKd hovedsakelig benyttes som førstevalg i andre behandlingslinje hos aktuelle pasienter. Som sin hovedanalyse leverte Janssen en CUA mot IsaKd (med DKd som proksy for effekten av IsaKd). Denne var basert på en indirekte sammenligning (ITC) av ikke-randomisert evidens. DMP mener det er flere forhold ved ITC-en av cilta-cel versus DKd som gjør den mindre egnet til kvantifisering av nytten i en helseøkonomisk analyse, (se Kapittel 2.3).

Den randomiserte CARTITUDE-4 studien, sammenligner cilta-cel direkte mot to triplettregimer. Studien gir dermed estimater på relativ effekt som er metodologisk robuste. DPd (benyttet av majoriteten av studiepasientene) er per i dag ikke innført, men har dokumentert effekt i målpopulasjonen og benyttes internasjonalt. Videre er et annet CD38- antistoff (isatuksimab) i kombinasjon med pomalidomid og deksametason nylig innført fra 3. behandlingslinje. De medisinske fagekspertene oppgir at DPd ville vært en relevant komparator dersom den var innført. DMP har derfor gjennomført sin hovedanalyse basert på CARTITUDE-4 studien. DMP anerkjenner imidlertid at IsaKd, i norsk klinisk praksis, ville vært det foretrukne behandlingsvalget for pasienter som er refraktære mot lenalidomid, men ikke mot CD38-antistoff (majoriteten av studiepasientene). DMP har derfor belyst kostnadseffektiviteten av cilta-cel sammenlignet med IsaKd i en tilleggsanalyse (Kapittel 4.1.3), men understreker at det er stor usikkerhet knyttet til resultatene av denne analysen (se Kapittel 2.3). Ved sammenligning mot IsaKd reduseres relativ effektstørrelse av cilta-cel, men samtidig øker kostnadene

knyttet til standard behandlingen. Totalt sett gir dette en reduksjon i IKER sammenlignet med DMPs hovedanalyse.

Intern validitet av komparatorarmen
Studiepopulasjonen i CARTITUDE-4 var svært heterogen mht. antall tidligere behandlingslinjer og refraktæritet. Allikevel var kun to komparatorregimer tillatt, hvorav begge var pomalidomid-baserte. Det begrensede utvalget av regimer tillot ikke tilstrekkelig individuell tilpasning av behandlingen, og en andel av studiepopulasjonen anses ha fått suboptimal behandling basert på refraktæritetsstatus ved inklusjon (dvs. en andel av pasientene var refraktære mot en eller flere av komponentene i de to trippelregimene ved inklusjon i studien). *Relativ effektstørrelse fra CARTITUDE-4 er derfor trolig noe overestimert.* Isolert sett indikerer dette at reell IKER er høyere enn den estimert i DMPs hovedanalyse. Det er imidlertid stor usikkerhet rundt den faktiske relative effektstørrelsen av cilta-cel på grunn av umodne data og manglende ekstern validering av framskrivningsfunksjoner, manglende robuste komparatordata for norske forhold, og usikkerhet knyttet til kostnader for etterfølgende behandling over livstid. Samlet kan disse faktorene potensielt ha stor betydning for IKER og det er usikkert i hvilken retning IKER vil påvirkes.

I den hovedanalysen benyttes studiedata for relativ effekt, mens kostnader for DPd erstattes av DVd, etter dagens status for innføring. Dette aksepteres som en pragmatisk tilnærming, da DVd-regimet best samsvarer med DPd-regimet med hensyn til monokomponenter og pris.

Framskrivning av effektdata
I CARTITUDE-4 var data for OS umodne ved siste datakutt, som gjør framskrivingen av OS usikker. De ulike funksjonene for framskriving gir svært ulike resultater. Janssen har framskrevet OS med lognormal i begge behandlingsarmer som gir en relativ effektstørrelse som øker over tid. Til tross for at cilta-cel utgjør en ny behandlingsklasse er det ikke ventet at CAR-T behandling vil gi kurasjon hos pasienter med residiverende myelomatose. I sin hovedanalyse valgte DMP derfor Weibull i cilta-cel armen som gir en relativ effektstørrelse som ikke øker over tid, i motsetning til Janssen sitt kurvevalg med lognormal. Dette gir en OS gevinst på 3,4 diskonterte leveår i DMPs hovedanalyse til sammenligning med 4,4 diskonterte leveår i Janssen sin grunnanalyse. Til tross for at effekten av cilta-cel reduseres, gir denne endringen isolert sett (dvs. uten samtidig endring av PFS) lite utslag på IKER.

Også framskrivning av PFS er usikker på grunn av umodne data i cilta-cel armen. Janssen har benyttet modelleringen med lognormal i cilta-cel armen i sin grunnanalyse. Framskriving med lognormal antyder implisitt en kurasjon ved omtrent 8 år som ikke er klinisk plausibelt. DMP har valgt Weibull fremfor lognormal også for framskriving av PFS i cilta-cel armen siden det gir resultater som er klinisk plausible med tanke på risikoen for å progrediere over tid. Dette gir en PFS gevinst på 3,6 diskonterte leveår i DMPs hovedanalyse til sammenligning med 5 diskonterte leveår i Janssen sin grunnanalyse. En annen plausibel funksjon for framskriving av OS og PFS er Gamma, som gir lavere relativ effekt og en økning på IKER med omtrent 200 000 NOK.

I den helseøkonomiske modellen gir PFS større utslag på IKER enn endringer i OS. Dette fordi endringer i PFS isolert sett (dvs. uten samtidig justering av OS) gir store utslag på antall leveår i post-progresjonsstadiet, noe som i sin tur påvirker behandlingsvarighet og kostnader ved etterfølgende behandling. En endring fra lognormal (Janssen sin grunnanalyse) til Weibull (DMPs hovedanalyse) gir en redusert QALY gevinst på 0,05, men øker isolert sett kostnadene ved etterfølgende behandling i cilta-cel armen med nesten 1 million NOK. Samtidig endring av framskrivningsfunksjonen for OS (som i DMPs hovedanalyse) reduserer denne økningen i kostnader betydelig, ved at totaloverlevelse, og dermed leveår post-progresjon, reduseres.

Etterfølgende behandling
Jansen leverte en analyse der fordelingen av etterfølgende behandlinger i den helseøkonomiske modellen var beregnet basert på CARTITUDE-4 studien, justert for tid på hvert behandlingsregime. Andelen pasienter som fikk etterfølgende behandling var modellert lik i begge armer. I tillegg var den samlede varigheten av etterfølgende behandling per behandlingsarm basert på gjennomsnittlige udiskonterte leveår i modellen og justert for behandlingsfrie perioder basert på data fra CARTITUDE-4. Dette gjør at endringer i effektparametere har stor innvirkning på modelleringen av etterfølgende behandling. DMP vurderer at modelleringen av etterfølgende behandling er unødvendig kompleks og lite transparent. DMP har likevel valgt å anvende modelleringen av etterfølgende behandling, men undersøkt sensitiviteten av å endre på ulike antagelser ved modelleringen. I DMPs hovedanalyse øker leveårene i post progresjon for cilta-cel. Dette øker kostnadene til etterfølgende behandling for cilta-cel relativt til komparator. DMP erkjenner at det er stor usikkerhet knyttet til post-progresjon livslengde og behandlingsforløp for cilta-cel og følgelig modelleringen av etterfølgende behandling.

Kostnader knyttet til etterfølgende behandling (type behandlinger og varighet) har stor betydning for kostnadseffektiviteten til cilta-cel. En endring i ukentlige kostnader av etterfølgende behandling i cilta-cel armen på +/- 5 000 gjør at IKER endres med + 280 000 og - 180 000. Å endre varigheten på etterfølgende behandling i cilta-cel armen med +/- 29 dager gjør at IKER endres med + 150 000 og - 160 000. Den innsendte modellen gjenspeiler ikke et sekvensielt behandlingsforløp ved myelomatose, og data for etterfølgende behandling fra CARTITUDE-4 er umodne. Det er derfor usikkerhet knyttet til effekten og kostnader ved etterfølgende behandling.

I CARTITUDE-4 mottok pasientene CAR-T behandling som etterfølgende behandling. Dette er ikke innført i Norge. Et scenario som modellerer fordelingen av etterfølgende behandling i tråd med hvordan etterfølgende behandling vil se ut i norsk klinisk praksis, gjør at IKER øker med 12 000 NOK basert på maksimale listepriser. Merk at det kun er kostnader som er endret på og ikke effekt.

DMPs konklusjon:
Nytten av clita-cel sammenlignet med alternative behandlingsregimer anses være godt dokumentert i CARTITUDE-4. Kostnadseffektiviteten av cilta-cel i målpopulasjonen vil imidlertid være betinget av den reelle overlevelsesgevinsten sammenlignet med standardbehandling (relevant for norske forhold) samt innvirkningen en evt. innføring vil ha på etterfølgende behandlingsforløp. Det er relativt stor usikkerhet knyttet til størrelsen på overlevelsesgevinsten, pga. umodne OS data med usikre ekstrapoleringer av langtidsoverlevelse og manglende robust dokumentasjon mot optimal komparator for norsk klinisk praksis. Videre er det usikkerhet knyttet til kostnader for etterfølgende behandling over livstid. Janssen har opplyst om at de ikke hat tidspunkt for når oppdaterte resultater fra CARTITUDE-4 studien vil komme.

Innholdsfortegnelse

Forord **1**

Sammendrag **3**

Metode 3

Sykdom 4

Helseøkonomisk analyse 5

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden 6

Innholdsfortegnelse **11**

Liste over tabeller **14**

Liste over figurer **16**

Logg **18**

Forkortelser **20**

1. Bakgrunn **22**

1.1 Oversikt over oppdraget 22

1.1.1 Intervensjon 22

1.1.2 Oppdragsramme 22

1.1.3 Kommentar til oppdragsrammen 23

1.2 Residiverende og refraktær myelomatose (RRMM), som har fått minst én tidligere behandling, inkludert et immunmodulerende middel og en proteasomhemmer, har vist sykdomsprogresjon under siste behandling og er refraktære overfor lenalidomid 24

1.3 Behandling av myelomatose i norsk klinisk praksis 24

1.4 Forventet plassering av cilta-cel i behandlingsalgoritmen 25

2. Klinisk evidensgrunnlag **27**

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier 27

2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier 27

2.3 Evidenssyntese 30

2.3.1 Metodologi 30

2.3.2 Resultater 31

2.3.3 DMPs vurdering 36

3. Analysemetode og PICO **39**

3.1 Problemstilling 39

3.2 Helseøkonomisk modell 39

3.2.1 Modellering av etterfølgende behandling 40

3.3 Pasientpopulasjon 43

3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon 43

3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell 46

3.3.3 Norsk klinisk praksis 46

3.3.4 DMPs vurdering 47

3.4 Intervensjon ... 47
3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis ... 47
3.4.2 DMPs vurdering ... 49
3.5 Komparator ... 50
3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis ... 50
3.5.2 Implementering av komparatorer i den helseøkonomiske modellen ... 51
3.5.3 DMPs vurdering ... 52
3.6 Kliniske utfallsmål ... 53
3.6.1 Relativ effekt ... 53
3.6.2 Uønskede medisinske hendelser ... 62
3.6.3 Livskvalitet ... 64
3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell ... 68
3.7.1 Kostnader for intervensjonen cilta-cel ... 68
3.7.2 Legemiddelkostnader for komparator ... 71
3.7.3 Legemiddelkostnader for etterfølgende behandling ... 72
3.7.4 Administrasjonskostnader ... 73
3.7.5 Kostnader ved uønskede hendelser ... 73
3.7.6 Kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomiske modell ... 74
3.7.7 Øvrige kostnader ... 75
3.7.8 DMPs konklusjon om ressursbruk og kostnader i helseøkonomisk modell ... 75
4. Analyseresultater ... 76
4.1 Kostnad-per-QALY analyse ... 76
4.1.1 Firmaets grunnanalyse ... 76
4.1.2 DMPs hovedanalyse: legens valg som komparator ... 76
4.1.3 DMPs tilleggsanalyse: IsaKd som komparator ... 78
4.1.4 Analyser av usikkerhet ... 79
4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap ... 81
4.3 DMPs vurdering av analyseresultater ... 82
5. Budsjettberegninger ... 83
5.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med cilta-cel ved myelomatose i Norge ... 83
5.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient ... 84
5.3 Budsjettkonsekvenser ... 85
5.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett ... 85
Referanser ... 87
Appendiks 1: Etterfølgende behandling ... 89
Appendiks 2: Undersøkelser av parametrisk kurvetilpasning ... 97
Appendiks 3: Dokumentasjon av livskvalitet ... 109
Appendiks 4: Tilleggsanalyse med IsaKd som komparator ... 112
Relativ effekt: totaloverlevelse ... 112
Relativ effekt: progresjonsfri overlevelse ... 112
Behandlingsvarighet ... 113
Dosering, relativ doseintensitet og legemiddelkostnader ... 114

Etterfølgende behandling 114
Appendiks 5: Alvorlighetsberegninger 116
Vedlegg 1: Kommentarer fra produsent 120

Liste over tabeller

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder ... 22
Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen ... 23
Tabell 3. Triplett legemiddelkombinasjoner innført fra 2. behandlingslinje. ... 25
Tabell 4. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen ... 27
Tabell 5. Oversikt over sensitivitetsanalyser for ITC ... 31
Tabell 6. Oversikt over baseline-karakteristikker for cilta-cel versus DKd før og etter justering med IPTW ved bruk av ATT og ATC med trunkering. ... 33
Tabell 7. Sammenligning av PFS og OS resultater i CD38 naive og pre-eksponerte individer fra CARTITUDE-4. ... 36
Tabell 8. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen ... 40
Tabell 9. Etterfølgende behandling i den helseøkonomiske modellen før respektive etter re-vekting ... 41
Tabell 10. Tid på etterfølgende behandling i Janssen sin grunnanalyse ... 42
Tabell 11. Pasientkarakterstikker ved studiestart fra CARTITUDE-4 (Kilde: firma) ... 43
Tabell 12. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen. ... 46
Tabell 13. Karakteristikker ved intervensjon (Kilde: firma og preparatomtale) ... 48
Tabell 14. Karakteristikker ved komparatorer (Kilde: firma og preparatomtale) ... 50
Tabell 15. Framskrivning av OS i Janssen sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon). ... 54
Tabell 16. Modellering av OS med funksjoner for parametrisering sammenlignet med studiedata fra CARTITUDE-4. Fete verdier indikerer funksjon for framskriving av OS i Janssen sin grunnanalyse ... 55
Tabell 17. Framskrivning av PFS i Janssen sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon). ... 58
Tabell 18. Oversikt over sikkerhetsdata knyttet til behandlingsoppståtte bivirkninger (TEAE) i CARTITUDE-4. ... 63
Tabell 19. Uønskede hendelser av grad 3 eller høyere som oppstod hos minst 5 % av pasientene i CARTITUDE-4 ... 63
Tabell 20. Nyttevekter per helsestadium i innsendt helseøkonomisk modell. Fete verdier representerer nyttevektene benyttet i Janssen sin grunnanalyse. ... 66
Tabell 21. Nyttetap og varigheten av uønskede hendelser i innsendt helseøkonomisk modell ... 67
Tabell 22. Nyttevekter benyttet i DMPs hovedanalyse ... 68
Tabell 23. Kostnader for leukaferese ... 69
Tabell 24. Kostnader for overgangsbehandling ... 69
Tabell 25. Kostnader for forbehandling ... 69
Tabell 26. Kostnader for samtidig behandling ... 69
Tabell 27. Legemiddelkostnader for cilta-cel i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva ... 70
Tabell 28. Kostnader for sykehusinnleggelse ved behandling med cilta-cel ... 70
Tabell 29. Kostnader relatert til komparator i innsendt modell ... 72
Tabell 30. Totale ukentlige kostnader ved etterfølgende behandling, per pasient, i de to behandlingsarmene (kilde:) ... 72
Tabell 31. Enhetskostnader for administrasjon av legemidler ... 73
Tabell 32. Totale kostnader relatert til uønskede behandlingsrelaterte hendelser, per pasient, i de to behandlingsarmene (kilde:) ... 74
Tabell 33. Enhetskostnader og frekvenser ved oppfølging ved helsestadiene i modellen ... 74
Tabell 34. Øvrige kostnader i innsendt modell ... 75
Tabell 35. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse med legens valg som komparator. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. ... 76
Tabell 36. Enkeltvis virkning på IKER av endringene DMP gjør i Janssen sin grunnanalyse, og som inngår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. ... 77
Tabell 37. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. ... 78

Tabell 38. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs tilleggsanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. ... 79
Tabell 39. Scenarioanalyser på DMPs hovedanalyse basert på maksimal AUP uten mva. ... 80
Tabell 40. Scenarioanalyse på DMPs tilleggsanalyse basert på maksimal AUP uten mva. ... 81
Tabell 41. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT) ved DMPs hovedanalyse ... 81
Tabell 42. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT) ved DMPs tilleggsanalyse ... 81
Tabell 43. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger. ... 84
Tabell 44. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for cilta-cel og komparatoren legens valg. Legens valg består av DVd (87 %) og PVd (13 %). Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert. ... 85
Tabell 45. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av cilta-cel ved begrensninger i kapasitet (NOK, maksimal AUP inkludert mva.). ... 85
Tabell 46. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av cilta-cel ved innføring for totalt pasiententantall innenfor aktuell indikasjon (NOK, maksimal AUP inkludert mva.). 86
Tabell 47. Etterfølgende behandling i CARTITUDE-4 ... 89
Tabell 48. Tid på etterfølgende behandling ... 92
Tabell 49. Sannsynlighetene brukt til å beregne andelen pasienter som mottok etterfølgende behandlinger ... 92
Tabell 50. Dosering og beregning av kostnader ved de ulike regimene for etterfølgende behandling . 92
Tabell 51. Dokumentasjon levert av Janssen for vurdering av parametrisk kurvetilpasning av forløpsdata, sett opp mot DMPs retningslinjer ... 97
Tabell 52. Verdier for statistisk tilpasning ved Akaike Information Criterion (AIC) og Bayesian Information Criterion (BIC) for OS fra CARTITUDE-4 ... 99
Tabell 53. Verdier for statistisk tilpasning ved Akaike Information Criterion (AIC) og Bayesian Information Criterion (BIC) for PFS fra CARTITUDE-4 ... 104
Tabell 54. Verdier for statistisk tilpasning ved Akaike Information Criterion (AIC) og Bayesian Information Criterion (BIC) for DKd (IsaKd) fra CANDOR ... 107
Tabell 55: Verdier for statistisk tilpasning ved Akaike Information Criterion (AIC) og Bayesian Information Criterion (BIC) for OS i DKd-armen fra CANDOR ... 108
Tabell 56. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Janssen, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet ... 109
Tabell 57. Matching av tidspunkt for EQ-5D måling for cilta-cel og PC armene ... 110
Tabell 58. Etterlevelse for EQ-5D-5L Over Tid; Intent-to-Treat Analyse Settet ... 110
Tabell 59. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Janssen, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell ... 111
Tabell 60: Dosering av IsaKd (isatuksimab, karfilzomib og deksametason) i innsendt dokumentasjon ... 114

Liste over figurer

Figur 1. Flytskjema over pasientseleksjon 32
Figur 2. Relativ effekt for ≥CR for cilta-cel versus DKd ved ulike sensitivitetsanalyser. ATC = gjennomsnittlig behandlingseffekt i kontrollen; ATT = gjennomsnittlig behandlingseffekt i behandlede; DKd, karfilzomib i kombinasjon med daratumumab og deksametason; IPTW, invers sannsynlighet for behandlingsvekting, CI = konfidens intervall. 34
Figur 3. Observert og ATT-justert Kaplan-Meier kurver for PFS for cilta-cel versus DKd. 35
Figur 4. Relativ effekt for PFS for cilta-cel versus DKd ved ulike sensitivitetsanalyser. ATC = gjennomsnittlig behandlingseffekt i kontrollen; ATT = gjennomsnittlig behandlingseffekt i behandlede; DKd, karfilzomib i kombinasjon med daratumumab og deksametason; IPTW, invers sannsynlighet for behandlingsvekting, CI = konfidens intervall. 35
Figur 5. Observert og ATT-justert Kaplan-Meier kurver for OS for cilta-cel versus DKd. 35
Figur 6. Relativ effekt for OS for cilta-cel versus DKd ved ulike sensitivitetsanalyser. ATC = gjennomsnittlig behandlingseffekt i kontrollen; ATT = gjennomsnittlig behandlingseffekt i behandlede; DKd, karfilzomib i kombinasjon med daratumumab og deksametason; IPTW, invers sannsynlighet for behandlingsvekting, CI = konfidens intervall. 36
Figur 7. Illustrasjon av modellstruktur (til venstre) og hvordan disse er modellert med partitioned survival model tilnærmingen (til høyre). 39
Figur 8. KM-kurve for behandlingsvarighet (TTD) av legens valg i CARTITUDE-4 sammen med framskriving av behandlingsvarighet med lognormal. 52
Figur 9. Kaplan-Meier kurver for totaloverlevelse (OS) fra CARTITUDE-4 (datakutt: 01 mai 2024) 53
Figur 10. Modellering av OS (stiplede linjer) i Janssen sin grunnanalyse sammen med Kaplan-Meier kurver (heltrukne linjer) fra CARTITUDE-4. Lognormal brukes for framskriving i begge behandlingsarmer. 54
Figur 11. Modellering av OS i DMP sin hovedanalyse sammen med Kaplan-Meier kurver (heltrukne linjer) fra CARTITUDE-4. Lognormal er brukt for framskriving av legens valg og Weibull for framskriving av cilta-cel 56
Figur 12. Kaplan-Meier kurver for PFS fra CARTITUDE-4 57
Figur 13. Modellering av PFS (stiplede linjer) i Janssen sin grunnanalyse sammen med Kaplan-Meier kurver (heltrukne linjer) fra CARTITUDE-4. Lognormal er brukt for framskriving i begge behandlingsarmer 58
Figur 14. Modellering av PFS (stiplede linjer) i DMPs hovedanalyse sammen med Kaplan-Meier kurver (heltrukne linjer) fra CARTITUDE-4. Lognormal er brukt for framskriving av legens valg og Weibull for framskriving av cilta-cel. 59
Figur 15. Forest plott av subgruppeanalyser for PFS fra CARTITUDE-4. Hentet fra EPAR (12). 61
Figur 16. Gjennomsnittlig EQ-5D-5L målt i CARTITUDE-4. Arm A: legens valg, arm B: cilta-cel 65
Figur 17. Gjennomsnittlig EQ VAS målt i CARTITUDE-4. Arm A: legens valg, arm B: cilta-cel 65
Figur 18: Tornadodiagram over enveissensitivitetsanalyser på DMPs hovedanalyse 79
Figur 19: Markov-modell for beregning av tid på/av-behandling i stadiet etter progresjon. 91
Figur 20. Log-kumulativ hasardplott for OS i totalpopulasjonen fra CARTITUDE-4 98
Figur 21. Schoenfeld residualplott for OS i totalpopulasjonen fra CARTITUDE-4 98
Figur 22. Quantile-Quantile-plot for OS fra CARTITUDE-4 99
Figur 23. Glattet plott av hasardraten for OS i cilta-celarmen fra CARTITUDE-4 sammen med predikert hasard for samtlige parametriske funksjoner 100
Figur 24. Glattet plott av hasardraten for OS i PC-armen fra CARTITUDE-4 sammen med predikert hasard for samtlige parametriske funksjoner 100
Figur 25. Hakket plott av hasardraten for OS i cilta-cel-armen fra CARTITUDE-4 sammen med glattet hasard 101
Figur 26. Hakket plott av hasardraten for OS i PC-armen fra CARTITUDE-4 sammen med glattet hasard 101

Figur 27. Kaplan-Meier kurver for OS fra CARTITUDE-4 sammenstilt med parametriske kurver for cilta-cel (heltrukne linjer) og legens valg (stiplede linjer) før justering for mortalitet i den generelle befolkningen 102
Figur 28. Kaplan-Meier kurver for OS fra CARTITUDE-4 sammenstilt med parametriske kurver for cilta-cel (heltrukne linjer) og legens valg (stiplede linjer) etter justering for mortalitet i den generelle befolkningen 102
Figur 29. Log-kumulativ hasardplott for PFS i totalpopulasjonen fra CARTITUDE-4 103
Figur 30. Schoenfeld residualplott for PFS i totalpopulasjonen fra CARTITUDE-4 103
Figur 31. Quantile-Quantile-plot for PFS fra CARTITUDE-4 104
Figur 32. Glattet plott av hasardraten for PFS i cilta-cel--armen fra CARTITUDE-4 sammen med predikert hasard for samtlige parametriske funksjoner 105
Figur 33. Glattet plott av hasardraten for PFS i PC-armen fra CARTITUDE-4 sammen med predikert hasard for samtlige parametriske funksjoner 105
Figur 34. Hakket plott av hasardraten for PFS i cilta-cel-armen fra CARTITUDE-4 sammen med glattet hasard 106
Figur 35. Kaplan-Meier kurver for PFS fra CARTITUDE-4 sammenstilt med parametriske kurver for cilta-cel (heltrukne linjer) og legens valg (stiplede linjer) 106
Figur 36: Glattet plott av hasardraten for OS i DKd-armen sammen med predikert hasard for samtlige parametriske funksjoner 107
Figur 37. Kaplan-Meier kurver for OS fra DKd-armen i CANDOR sammenstilt med parametriske kurver for cilta-cel (heltrukne linjer) og legens valg (stiplede linjer) 108
Figur 38: Modellering av OS (stiplede linjer) sammen med Kaplan-Meier kurver (heltrukne linjer) fra CARTITUDE-4. Cilta-cel er framskrevet med Weibull (som i DMPs hovedanalyse, se kapittel 3.6.1) og IsaKd (DKd) er fremskrevet med lognormal. 112
Figur 39: Modellering av PFS (stiplede linjer) sammen med Kaplan-Meier kurver (heltrukne linjer) fra CARTITUDE-4. Cilta-cel er framskrevet med Weibull (som i DMPs hovedanalyse, se kapittel 3.6.1) og IsaKd (DKd) er fremskrevet med lognormal. 113

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	**Dato/antall dager**
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	19-04-2024
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	21-10-2024
Dokumentasjon mottatt hos DMP	18-03-2025
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	18-02-2025
Saken tildelt saksutreder(e)	18-03-2025
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	31-03-2025
Rapport ferdigstilt	14-11-2025
Total tid hos DMP[1]	241 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	148 dager
Saksbehandlingstid hos DMP[2]	**93 dager**
Herunder[3]:	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	0 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutredere	0 dager

[1] Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.
[2] Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma
[3] Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	
Navn	**Tilknytning**
Øyvind Hjertner	Helse Midt-Norge
Nils Morten Leknes	Helse Nord
Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). DMP er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten	

DMP		
Navn	**Rolle i metodevurderingen**	**Stillingstittel**
Helga Haugom Olsen	Utredningsleder	Overlege
Solveig Bryn	Saksutreder	Seniorrådgiver
Ingrid Albert	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Hilde Røshol	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Anette Grøvan	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

Forkortelser

Forkortelse	Betydning
APT	Absolutt prognosetap
AIC	Akaike Information Criterion
AUP	Apotekenes utsalgspris
BCMA	B-celle-modningsantigen
BIC	Bayesian Information Criterion
BSA	Kroppsoverflate
CAR	Kimær antigenreseptor
CD	Cluster of differentiation
CR	Komplett respons
CRS	Cytokinfrigjøringssyndrom
DKd	Daratumumab, karfilzomib, deksametason
DMP	Direktoratet for medisinske produkter
DPd	Daratumumab, pomalidomid og deksametason
DVd	Daratumumab, bortezomib, deksametason
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Det europeiske legemiddelbyrået
EQ-5D	Et standardisert mål for helserelatert livskvalitet
HMAS	Høydose kjemoterapi med autolog stamcellestøtte
HR	Hasard ratio
HSUV	Health State Utility Value (nyttevekt)
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
IMiD	Immunmodulerende legemidler
IPTW	Inverse Probability of Treatment Weighting
IsaKd	Isatuksimab, karfilzomib, deksametason
MM	Multippelt myelom
MRD	Minimal residual sykdom
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
OOS	Out of specification (utenfor spesifikasjon)
ORR	Total responsrate

OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse (fra start til første progresjon
PFS2	fra start til neste progresjon **etter** at pasienten har fått en ny linje behandling, eller død uansett årsak.
PI	Proteasomhemmer
PR	Partiell respons
PVd	Pomalidomid, bortezomib, deksametason
QALY	Kvalitetsjustert leveår
R/R	Residiverende og refraktært
RDI	Relativ doseintensitet
TTD	Time to Discontinuation (tid til seponering)

1. Bakgrunn

1.1 Oversikt over oppdraget

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at ciltacabtagene autoleucel (heretter: cilta-cel) har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt indikasjonsutvidelse. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Janssen.

1.1.1 Intervensjon

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder

Cilta-cel (Carvykti)	
Indikasjon relevant for metodevurderingen	Behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose, som har fått minst én tidligere behandling, inkludert et immunmodulerende middel og en proteasomhemmer, har vist sykdomsprogresjon under siste behandling og er refraktære overfor lenalidomid.
Andre godkjente indikasjoner og status i Nye Metoder for cilta-cel	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 (ID2021_143 - besluttet ikke innført).
Virkningsmekanisme	Cilta-cel er en BCMA-rettet immunterapi bestående av autologe genmodifiserte T-celler som uttrykker en kimær antigenreseptor (CAR) på celleoverflaten. BCMA uttrykkes primært på overflaten til maligne myelomatose B-linjeceller, samt på senstadium B-celler og plasmaceller. CAR-binding til BCMA, øker CAR T-celleaktivering, ekspansjon og eliminasjon av målcellene.
Dosering ved relevant indikasjon	Behandlingen består av en enkeltdose for infusjon som inneholder en dispersjon av CAR-positive levedyktige T-celler i én infusjonspose. Måldosen er 0,75 × 10^6 CAR-positive levedyktige T-celler/kg kroppsvekt (ikke over 1 × 10^8 CAR-positive levedyktige T-celler). Pasienter som veier 100 kg eller mindre: 0,5 - 1 × 10^6 CAR-positive levedyktige T-celler/kg kroppsvekt. Pasienter som veier over 100 kg: 0,5 - 1 × 10^8 CAR-positive levedyktige T-celler (ikke vektbasert).

1.1.2 Oppdragsramme

Tabellen under oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen. Metoden er en indikasjonsutvidelse og fikk markedsføringstillatelse 19.04.2024. Bestillingen er i samsvar med godkjent indikasjon.

Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen

Oversikt over oppdragsrammen		
Bestilling	ID2024_048*:* En metodevurdering, med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse), basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter for ciltacabtagene autoleucel (Carvykti) til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose, som har fått minst én tidligere behandling, inkludert et immunmodulerende middel og en proteasomhemmer, har vist sykdomsprogresjon under siste behandling og er refraktære overfor lenalidomid. Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.	
Analysetype(r)	Kostnad-per-QALY, budsjettkonsekvensanalyse	
PICO		
	Beskrivelse	**Kapittel for utredning**
Populasjon	Hele populasjonen omfattet av godkjent indikasjon og bestilling	3.3
Intervensjon	Cilta-cel	3.4
Komparator	I DMPs hovedanalyse baserer effektdata seg på en sammenligning av cilta-cel mot klinikers valg av DPd eller PVd. I modellen brukes kostnader av DVd i stedet for DPd, da DPd ikke er innført i Norge. I DMPs tilleggsanalyse baserer effektdata seg på en uankret indirekte sammenligning mot IsaKd.	3.5 4.1.3
Utfallsmål	OS, PFS, EQ-5D (QALYs), ressursbruk	3.6

1.1.3 Kommentar til oppdragsrammen

Metodevurderingen er basert på en randomisert, kontrollert, åpen fase 3 studie (CARTITUDE-4) som sammenligner effekt og sikkerhet av cilta-cel med legens valg av behandling (daratumumab – pomalidomid – deksametason (DPd) eller pomalidomid – bortezomib – deksametason (PVd)). PVd ble av Nye Metoder besluttet innført fra 2 behandlingslinje i juni 2025. DPd er per i dag ikke innført.

I norsk klinisk praksis er isatuksimab – karfilzomib – deksametason (IsaKd) førstevalg i andre behandlingslinje hos pasienter som er refraktære mot lenalidomid men ikke mot et CD38-antistoff Dette utgjorde majoriteten av studiepasientene. Som sin grunnanalyse leverte Janssen derfor en CUA, der relativ effekt var basert på en indirekte sammenligning (ITC) av cilta-cel mot daratumumab – karfilzomib – deksametason (DKd). DKd ble benyttet som proksy for IsaKd, da de to regimene er vurdert som likeverdige av Sykehusinnkjøps spesialistgruppe for onkologi, og fordi Janssen har tilgang til individuelle pasientdata fra den pivotale studien for DKd (CANDOR), noe som i utgangspunktet skulle muliggjøre en ITC av bedre kvalitet enn en ITC mot IsaKd uten tilgang til slike data.

Som tilleggsanalyse leverte Janssen en CUA basert på CARTITUDE-4 studien (mot klinikers valg av DPd og PVd). Denne analysen benytter relative effektdata fra CARTITUDE-4, men erstatter kostnader for komparator med daratumumab – bortezomib – deksametason (DVd), iht. dagens status for innføring.

DMP mener det er flere svakheter ved den innsendte ITC'en av cilta-cel vs. DKd, med resulterende stor usikkerhet knyttet til validiteten av resultatene (se Kapittel 2.3). Den randomiserte CARTITUDE-4 studien gir estimater på relativ effekt som er metodologisk robuste, og er bedre egnet enn Janssens ITC som grunnlag for en CUA i denne metodevurderingen. I tillegg har fagekspertene påpekt at komparatorregimene brukt i CARTITUDE-4-studien, også ville vært relevante for norske forhold, til tross for at IsaKd er førstevalget i Norge. Dette begrunnes med at begge regimene har dokumentert effekt i målpopulasjonen og er i bruk internasjonalt. På denne bakgrunn har DMP valgt å basere sin

hovedanalyse på CARTITUDE-4-studien. Kostnadseffektiviteten av cilta-cel sammenlignet med IsaKd belyses i en tilleggsanalyse (Kapittel 4.1.3).

1.2 Residiverende og refraktær myelomatose (RRMM), som har fått minst én tidligere behandling, inkludert et immunmodulerende middel og en proteasomhemmer, har vist sykdomsprogresjon under siste behandling og er refraktære overfor lenalidomid

Myelomatose (også kalt multippelt myelom (MM) eller benmargskreft) er en form for blodkreft som skyldes ukontrollert vekst av plasmaceller i benmargen, der de danner mange små svulster (multiple myelomer) (1). Plasmaceller er modne B-celler spesialisert for produksjon av antistoffer (immunglobuliner), en viktig del av kroppens immunforsvar. Ukontrollert vekst av en bestemt type plasmaceller fortrenger normal benmarg og bryter ned benvev. Dette leder til benbrudd, hyperkalsemi og benmargssvikt, med resulterende høy infeksjonsrisiko og anemi. I tillegg kan nyrefunksjonen svekkes av proteinavleiringer som blokkerer nyrekanalene. Hyperkalsemi, nyresvikt og infeksjoner er de viktigste komplikasjonene forbundet med sykdommen (1, 2).

Myelomatose er ikke kurabelt og hensikten med behandling er å bremse sykdommen, lindre symptomer, bedre livskvaliteten og forlenge livet. I løpet av de siste tiårene har det tilkommet en rekke nye behandlingsalternativer, og median overlevelse er betydelig forlenget (3). Progresjonsfri overlevelse har en tendens til å forverres med hver påfølgende behandlingslinje, ettersom pasientene blir refraktære til de ulike legemidlene.

Relevante data på refraktæritet overfor lenalidomid fra andre behandlingslinje er vanskelig å framskaffe, da behandlingslandskapet til stadighet endres, og ulike legemidler flyttes fram i behandlingsalgoritmen. Europeiske studier indikerer imidlertid at mellom 48 % og 89 % av pasientene utvikler lenalidomid-refraktær sykdom relativt tidlig i behandlingsforløpet (4-7).

I 2023 fikk 562 mennesker myelomatose i Norge, 335 menn og 227 kvinner. De fleste som får myelomatose er over 60 år. I 2023 var det 30 kvinner og 52 menn som fikk myelomatose (myelomatose) før fylte 60 år (8) .

1.3 Behandling av myelomatose i norsk klinisk praksis

Det foreligger nasjonal faglige retningslinje for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer, sist oppdatert i mars 2025 (9). DMP har også konferert med norske medisinske fageksperter rekruttert av RHF-ene.

Anbefalt førstelinjebehandling for pasienter <70 år er induksjonsbehandling med kombinasjon av bortezomib, lenalidomid og deksametason (VRd), etterfulgt av høydose kjemoterapi med autolog stamcellestøtte (HMAS), etterfulgt av vedlikeholdsbehandling med lenalidomid. For pasienter som ikke er aktuelle for HMAS gis kun kjemoterapi, fortrinnsvis med CD-38 antistoff sammen med lenalidomid, bortezomib og dexametason.

Valg av behandling ved tilbakefall og/eller refraktær sykdom vil avhenge av flere faktorer, som pasientens alder og komorbiditet, benmargsfunksjon, nyrefunksjon, samt respons på og toleranse for tidligere behandling. Legemiddelklasser som er aktuelle for bruk i ulike behandlingsregimer / linjer ved tilbakefall er bl.a.:

- Proteasomhemmere (PI), (bortezomib, karfilzomib, iksazomib)
- Immunmodulerende legemidler (IMiD), (lenalidomid, pomalidomid, talidomid)

- Monoklonale antistoffer (daratumumab, isatuksimab)
- Bispesifikke antistoffer rettet mot CD3-antigener på T-celler og BCMA-antigener på modne B-celler (teklistamab eller elranatamab).

Aktuelle legemidler brukes sammen i en lang rekke ulike kombinasjoner. Handlingsprogrammet anbefaler å bytte eller legge til ny virkningsmekanisme ved tilbakefall av sykdom, og generelt foretrekkes kombinasjonsbehandling i tripletter fremfor dubletter. Per juni 2025 er fire ulike trippelregimer metodevurdert og innført for bruk fra 2. behandlingslinje. Flere andre behandlingsregimer er også innført som dobbeltkombinasjoner eller fra senere behandlingslinjer, se www.nyemetoder.no for fullstendig oversikt.

Tabell 3. Triplett legemiddelkombinasjoner innført fra 2. behandlingslinje.

Forkortelser	Legemiddelkombinasjoner innført fra 2. linje	ID Nye metoder
DVd	Daratumumab/ bortezomib/ deksametason	ID2017_011
KRd	Karfilzomib/ lenalidomid/ deksametason	ID2015_005
IsaKd	Isatuksimab/ karfilzomib/ deksametason	ID2021_009
PVd	Pomalidomid/ bortezomib/ deksametason	ID2019_024

1.4 Forventet plassering av cilta-cel i behandlingsalgoritmen

Cilta-cel er godkjent fra og med andre behandlingslinje og DMP antar at de fleste pasienter aktuelle for cilta-cel i norsk klinisk praksis, vil befinne seg i andre linje. Dette bekreftes av de medisinske fagekspertene rekruttert av RHF-ene. Behandlingen kan imidlertid også være aktuell for noen pasienter i senere linjer, spesielt den første tiden etter innføring. Hvilken andrelinjebehandling som anbefales er avhengig av hva pasientene har mottatt i førstelinje og hvilke medikamenter de er refraktære mot. De nasjonale faglig retningslinjene publisert av Helsedirektoratet (9) er ikke oppdatert med tanke på dagens innføringsstatus. Ifølge de medisinske fagekspertene gis følgende behandling i andre behandlingslinje:

- Til pasienter som ikke er refraktære eller intolerante mot lendalidomid eller CD38-antistoff gis daratumumab-lenalidomid-deksametason (DRd) (som beskrevet under førstelinjebehandling).
- Til pasienter som er refraktære/intolerante mot lenalidomid men ikke mot CD38-antistoff gis isatuksimab-karfilzomib-deksametason (Isa-Kd).
- Til pasienter som er refraktære/intolerante mot både lenalidomid og CD38-antistoff gis karfilzomib-deksametason (Kd).

Fra 3. linje, vil kombinasjonsbehandling med pomalidomid være aktuelt og fra 4. linje benyttes bispesifikke antistoffer rettet mot CD3-antigener på T-celler og BCMA-antigener på modne B celler (teklistamab eller elranatamab).

DMPs konklusjon om forventet plassering av cilta-cel i behandlingsalgoritmen
Cilta-cel antas per nå ikke å ha et kurativt potensial i målpopulasjonen, og vil antagelig i stor utstrekning forskyve, heller enn fortrenge, dagens standardbehandling. Cilta-cel er godkjent fra andre linje i lenalidomidrefraktære pasienter. CAR-T behandling er forbundet med alvorlig toksisitet, og vil trolig reserveres for noe yngre og friskere pasienter. Majoriteten av disse pasientene antas være post-HMAS og således CD38-antistoff-naive i andre behandlingslinje. Innføring av cilta-cel vil dermed primært forskyve behandling med IsaKd. For pasienter som også er CD38-antistoff refraktære er det

Kd som vil forskyves. Få pasienter forventes behandlet med cilta-cel i 3. eller senere linje. Behandlingen kan imidlertid være aktuell for noen pasienter i senere linjer, spesielt den første tiden etter innføring. For disse pasientene er pomalidomidbaserte regimer aktuelle behandlingsalternativer som vil kunne forskyves ved en evt. innføring. BCMA rettede bispesifikke antistoff benyttes fra 4. linje, men forventes ikke administreres sekvensielt til CAR-T. BCMA rettede bisepsifikke antistoff forventes derfor fortrenges ved en evt. innføring av cilta-cel.

For diskusjon knyttet til ekstern validitet av komparatorregimer benyttet i CARTITUDE-4 studien samt i den helseøkonomiske modellen, se kapittel 2 og kapittel 3.5.

2. Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier

Janssen har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser for å identifisere og oppsummere publiserte studier på effekt og sikkerhet av ulike behandlinger hos pasienter med RRMM fra 2. linje. Det systematiske litteratursøket identifiserte totalt to studier som av Janssen ble vurdert som relevante for denne metodevurderingen:

- CARTITUDE-4 (beskrevet i avsnitt 2.2) sammenlikner cilta-cel med legens valg av DPd eller PVd. Denne studien lå til grunn for indikasjonsutvidelsen for cilta-cel og er benyttet i kostnad-per-QALY-analysen.

- CANDOR sammenligner DKd med Kd. Denne studien var pivotal for indikasjonsutvidelsen for DKd og er benyttet i en evidenssyntese (indirekte sammenligning) av cilta-cel mot DKd (der DKd fungerer som proksy for IsaKd).

DMPs konklusjon om innsendt litteratursøk
Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er tilstrekkelig dokumentert.

DMP er enig i at de to studiene identifisert av Janssen utgjør de mest relevante studiene for denne metodevurderingen og har valgt å basere sin hovedanalyse på den pivotale studien for cilta-cel (CARTITUDE-4). Sammenligningen mot DKd (CANDOR) belyses i en tilleggs analyse.

Evidenssynstesen og DMPs vurdering av den indirekte sammenligningen mot DKd er nærmere beskrevet i kapittel 2.3.

2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier

Tabell 4. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen

CARTITUDE-4 (Janssen data on file)	
Studie ID	NCT04181827
Design	Fase 3, randomisert, kontrollert, åpen
Studielokasjon	Global
Populasjon	Voksne pasienter (≥18 år) som har mottatt 1-3 tidligere behandlingslinjer inkludert en PI og en IMiD, som er refraktære mot lenalidomid i henhold til IMWG-konsensusretningslinjer, og har dokumentert sykdomsprogresjon på eller innen 6 måneder etter fullført siste anti-MM-behandling. Eksklusjonskriteriene inkluderte tidligere CAR-T eller BCMA-målrettet terapi, tidligere allogen stamcelletransplantasjon ≤6 måneder før aferese og tidligere autolog stamcelletransplantasjon ≤12 uker før aferese. N = 419 Stratifiseringsfaktorer: legens valg av komparatorregime, International Staging System (ISS; I vs. II vs. III), og antall tidligere behandlingslinjer (1 vs. 2 eller 3).
Intervensjon	Ciltacabtagene autoleucel som en enkeltdose for infusjon. Pasienter randomisert til cilta-cel-gruppen gjennomgikk aferese for cilta-cel-produksjon 3 til 6 dager etter randomisering. Minst én syklus med overgangsterapi med PVd eller DPd ble startet etter aferese, og ikke mer enn syv dager etter randomisering.

	Etter cilta-cel-produksjon og produktfrigjøring fikk pasienter i cilta-cel-gruppen et kondisjoneringsregime med intravenøst syklofosfamid 300 mg/m^2 og intravenøst fludarabin 30 mg/m^2 daglig i tre dager. Fem til syv dager etter starten av kondisjoneringsregimet ble cilta-cel administrert med en total måldose på 0,75 x 10^6 CAR-positive levedyktige T-celler/kg. Behandlingsdag 1 ble ansett for å være dagen da cilta-cel ble administrert til pasienten.
Komparator	Legens valg av PVd eller DPd. Behandling ble gitt til progresjon eller uakseptabel toksisitet. Overkryssing til cilta-cel ved progresjon var ikke tillatt.
Primært endepunkt	Progresjonsfri overlevelse (PFS) vurdert av en uavhengig komité
Viktige sekundære endepunkter	PFS2, total overlevelse (OS), bivirkninger (AEs), livskvalitetsmål (EQ-5D-5L)
Observasjonstid	Median oppfølgingstid 33,6 måneder (cilta-cel-armen: 33,7 måneder; komparatorarmen: 33,5 måneder) i ITT-analysesettet.
Datakutt	Mai 2024.
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av indikasjonsutvidelsen?	Ja
CANDOR (10)	
Studie ID	NCT03158688
Design	Fase 3, randomisert, kontrollert åpen
Studielokasjon	Global
Populasjon	Voksene (≥ 18 år) med relapsert eller refraktær myelomatose (RRMM) som har mottatt 1-3 tidligere behandlinger. N = 466 Stratifiseringsfaktorer: ISS I vs. II vs. III), antall tidligere behandlingslinjer (1 vs. 2 eller 3), tidligere eksponering for PI (ja eller nei) og tidligere eksponering for anti-cd38-antistoff (ja eller nei).
Intervensjon	DKd
Komparator	Kd
Primært endepunkt	PFS
Viktige sekundære endepunkter	OS, bivirkninger, livskvalitet.
Observasjonstid	Median oppfølgingstid 50,5 måneder.
Datakutt	Studiestart dato: 13 juni 2017 Finalt datakutt: 15 april 2022
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse for denne metodevurderingen?	Nei

DMPs vurdering
CARTITUDE-4 studien sammenligner cilta-cel mot legens valg av DPd (87 %) og PVd (13 %). Studien ligger til grunn for indikasjonsutvidelsen av cilta-cel, og er en randomisert fase 3 studie vurdert av EMA. DMP anser at data fra CARTITUDE-4 er egnet som dokumentasjonsgrunnlag i en helseøkonomisk analyse. Det er imidlertid utfordringer knyttet både til intern og ekstern validitet av komparatorregimene i studien:

- De to komparatorregimene i studien var begge basert på pomalidomid, i kombinasjon med bortezomib eller daratumumab. CARTITUDE-4 inkluderte kun lenalidomidrefraktære pasienter. I tillegg var 24 % av pasientene refraktære mot bortezomib, 22 % var refraktære mot CD-38 antistoff og 4 % var refraktære mot pomalidomid (se Kapittel 3.3). Selv om pomalidomid har dokumentert effekt også hos lenalidomidrefraktære pasienter, anses det ikke som optimalt at reintroduksjon av en IMiD var tillatt som eneste behandlingsvalg i en lenalidomidrefraktær populasjon. Videre indikerer data på refraktæritet at en andel av pasientene i studien fikk behandling med monokomponenter de allerede var refraktære mot. Dette taler for at antall mulige komparatorregimer i CARTITUDE-4 var for restriktivt, og at en andel av pasientene mottok suboptimal behandling.

-I norsk klinisk praksis er IsaKd innført fra andre behandlingslinje, og det er dette regimet som anbefales i retningslinjene og trekkes fram som foretrukket av de kliniske ekspertene. PVd er også innført fra 2. behandlingslinje, mens DPd per i dag ikke er innført. Komparatorregimene i studien er derfor ikke fullstendig representative for norske forhold. Det finnes ingen direkte sammenlignende studier av de ulike regimene, og optimal behandling vil avhenge av flere faktorer som pasientkarakteristika og tidligere behandlinger/refraktæritet. Dette vanskeliggjør vurderingen av den eksterne validiteten av effektresultatene i komparatorarmen. I den aktuelle populasjonen av lenalidomidrefraktære pasienter, kan man allikevel ikke utelukke at det PI-baserte IsaKd regimet ville prestert bedre enn det IMiD-baserte DPd regimet.

DMP vurderer derfor at komparatorregimene i CARTITUDE-4 trolig ikke tillot optimal behandling av alle pasienter, og effektresultatene fra studien antas dermed være noe overestimert for norske forhold. DMP mener allikevel CARTITUDE-4 studien gir det beste grunnlaget for en helseøkonomisk vurdering. Rent overordnet representerer direkte sammenlignende data fra studien et bedre evidensgrunnlag enn indirekte sammenligninger, som krever flere antakelser og er utsatt for større metodologisk usikkerhet. I tillegg har fagekspertene påpekt at komparatorregimene brukt i CARTITUDE-4-studien, også ville vært relevante for norske forhold dersom de ble innført, til tross for at IsaKd er førstevalget i Norge. Dette begrunnes med at begge regimene har dokumentert effekt i målpopulasjonen og er i bruk internasjonalt.

I tillegg har framskriving av overlevelse stor påvirkning på IKER, og her mangler langtidsdata fra samtlige komparatorregimer. Usikkerheten introdusert ved umodne data anses som betydelig større en usikkerheten introdusert ved å modellere relativ effekt basert på en noe sub-optimal komparatorarm.

CARTITUDE-4-studiens overførbarhet til norske forhold er videre diskutert i Kapittel 3.
CANDOR studien og validiteten av den indirekte sammenligningen mot DKd, diskuteres i kapittel 2.3.

2.3 Evidenssyntese

De medisinske fagekspertene angir at de fleste pasienter aktuelle for cilta-cel i norsk klinisk praksis, vil befinne seg i andre linje, der IsaKd er det foretrukne behandlingsalternativet for pasienter som er lenalidomidrefraktære men ikke refraktære mot CD38-antistoff (majoriteten av studiepasientene).

Det foreligger ingen direkte sammenliknende studier av cilta-cel mot IsaKd. Janssen har derfor sendt inn en ITC for å belyse relativ effekt. I ITCen benyttes DKd som proksy for IsaKd. Janssen rettferdiggjør dette basert på følgende:

- Sykehusinnkjøps spesialistgruppe for onkologi har, i forbindelse med anbud, vurdert at isatuksimab og daratumumab kan sammenlignes med hverandre der disse legemidlene brukes i kombinasjon med samme legemidler i samme behandlingslinje.
- Jansen har tilgang til individuelle pasientdata fra den pivotale fase 3 studien som lå til grunn for aktuell indikasjonsutvidelse for DKd (CANDOR), noe som muliggjør en ITC basert på individuelle pasientdata for både intervensjon og komparator.

2.3.1 Metodologi

Individuelle pasientdata (IPD) var tilgjengelig fra både CARTITUDE-4 og CANDOR. Pasienter som oppfylte følgende inklusjonskriterier fra CARTITUDE-4 ble identifisert fra CANDOR og inkludert i ITC'en:

- Mottatt 1-3 tidligere behandlingslinjer, inkludert en PI og IMiD.
- Lenalidomidrefraktær.
- ECOG-score <2.
- Ingen tidligere eksponering for anti-CD38-behandling.

For å sikre en balanse mellom cilta-cel-kohorten og DKd, ble det justert for utvalgte baseline-karakteristikker ved bruk av invers sannsynlighet for behandlingsvekting (IPTW). Følgende fem faktorer ble vurdert som relevante av kliniske eksperter konsultert av Janssen: refraktærstatus, cytogenetisk risiko, International Staging System (ISS), tid til progresjon på siste regime og forekomst av plasmacytom/ekstramedullær sykdom. Cytogen risiko kunne ikke inkluderes i analysen, pga. manglende data fra CANDOR.

IPTW med gjennomsnittlig behandlingseffekt i den behandlede gruppen (ATT) ble valgt som hovedanalyse. Denne metoden vekter DKd-kohorten slik at den tilpasses cilta-cel. Vektingene ble skalert for å summere til opprinnelige pasientantall i komparatorkohorten. ATT med trunkering ble valgt for hovedanalysen, for å unngå problem med svært store vekter som følge av lite pasientantall. Vekter ble avkortet (trunkert) ved å tilbakestille verdien av vekter lavere enn 2,5-persentilen og større enn 97,5-persentilen til verdiene på 2,5-persentilen og 97,5-prosentilen.

IPTW med ATT-vekting uten trunkering, IPTW (med og uten trunkering) med gjennomsnittlig behandlingseffekt i kontrollgruppen (ACT) og multivariabel regresjonsanalyse ble utført som sensitivitetsanalyser. Disse tillot justering for ytterligere kovariater (se Tabell 5).

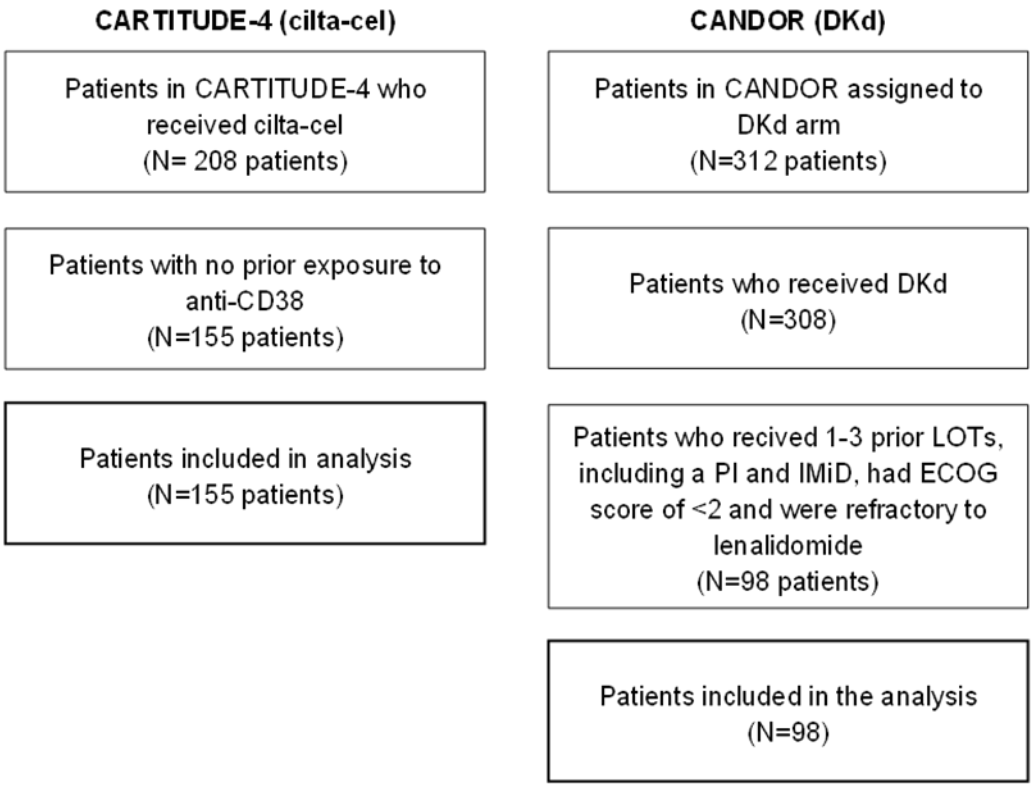
Tabell 5. Oversikt over sensitivitetsanalyser for ITC

	Analytisk spesifikasjon	
	Resultater	**Kovariater**
Hovedanalyse:		
IPTW-ATT-trunkert	ORR, ≥VGPR, ≥CR, PFS, OS	Topp 4 variabler[1]
Sensitivitetsanalyse:		
IPTW-ATC-trunkert	ORR, ≥VGPR, ≥CR, PFS, OS	Topp 4 variabler[1] + antall tidligere linjer, år siden MM-diagnose, alder og hemoglobinnivåer
Multivariabel regresjon	ORR, ≥VGPR, ≥CR, PFS, OS	Topp 4 variabler[1] + antall tidligere linjer, år siden MM-diagnose, alder, hemoglobinnivåer, tidligere stamcelletransplantasjon, ECOG-status, MM-type, kreatininclearance, kjønn og rase
IPTW-ATT uten trunkering	ORR, ≥VGPR, ≥CR, PFS, OS	Topp 4 variabler[1] + antall tidligere linjer, år siden MM-diagnose, alder og hemoglobinnivåer
IPTW-ATC uten trunkering	ORR, ≥VGPR, ≥CR, PFS, OS	Topp 4 variabler[1]

[1]: Refraktært status, International Staging System (ISS), tid til progresjon på tidligere linje, og forekomst av plasmacytom/ekstramedullær sykdom. Forkortelser: ATC = gjennomsnittlig behandlingseffekt i kontrollen, ATT = gjennomsnittlig behandlingseffekt i de behandlede, ≥CR = Komplett respons eller bedre, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, IPTW = inverse probability of treatment weighting, ISS = International Staging System, LOTs = behandlingslinjer, MM = multippelt myelom, ORR = total responsrate, OS = total overlevelse, PFS = progresjonsfri overlevelse, ≥VGPR = veldig god partiell respons eller bedre.

2.3.2 Resultater

Analysene er basert på siste datakutt fra CANDOR studien (15 april 2022), med en median oppfølgingstid på 50,5 måneder. Etter eksklusjon av 53 pasienter med tidligere eksponering for en anti-CD38-behandling, inkluderte ITC'en totalt 155 pasienter fra cilta-cel-armen i CARTITUDE-4 og 98 pasienter fra DKd-armen i CANDOR. Kun 33 % av pasientene i CANDOR var lenalidomidrefraktære (45 % var refraktære mot tidligere IMiD), noe som forklarer den store reduksjonen i pasientantall i DKd-armen.



Figur 1. Flytskjema over pasientseleksjon

DKd = daratumumab, karfilzomib og deksametason, LOT = behandlingslinjer, PI = proteasom hemmer, IMiD = immunmodulerende legemiddel, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group.

Populasjonsforskjellene mellom cilta-cel- og DKd-kohortene for hver faktor før og etter justering med IPTW ved bruk av ATT- og ATC-vekting er vist i Tabell 6.

Tabell 6. Oversikt over baseline-karakteristikker for cilta-cel versus DKd før og etter justering med IPTW ved bruk av ATT og ATC med trunkering.

Variabel	**Kategorier**	**Ujustert sammenligning**			**Base Case – IPTW-ATT Trunkering (4 variabler)**		**IPTW-ATC Trunkering (8 variabler)**		
		Cilta-cel N=155 N(%)	DKd N=98 N%	SMD	DKd N=85 N (%)	SMD	Cilta-cel N=143 N (%)	DKd N=98 N (%)	SMD
Refraktær status	< Dobbelt refraktær ≥ Dobbelt refraktær	82 (52,9%) 73 (47,1%)	54 (55,1%) 44 (44,9%)	0.0441	46 (53,4%) 40 (46,6%)	0.0094	76 (53,4%) 67 (46,6%)	54 (55,1%) 44 (44,9%)	0.0333
ISS stadium	I II III	103 (66,5%) 44 (28,4%) 8 (5,2%)	51 (52%) 28 (28,6%) 19 (19,4%)	0.4588	57 (67,2%) 23 (27,2%) 5 (5,6%)	0.0301	82 (57,1%) 45 (31,5%) 16 (11,4%)	51 (52,0%) 28 (28,6%) 19 (19,4%)	0.2214
Tid til progresjon fra tidligere	<6 måneder ≥6 måneder	22 (14,2%) 133 (85,8%)	20 (20,4%) 78 (79,6%)	0.1649	12 (14,6%) 73 (85,4%)	0.0105	27 (19,1%) 116 (80,9%	20 (20,4%) 78 (79,6%)	0.0336
Forekomst av plasmacytom /ekstramedullær sykdom	Ja Nei	29 (18,7%) 126 (81,3%)	5 (5,1%) 93 (94,9%)	-0.4298	7 (7,7%) 79 (92,3%)	-0.3287	8 (5,8%) 135 (94,2%)	5 (5,1%) 93 (94,9%)	-0.0287
Antall tidligere behandlingslinjer	1-2 3	120 (77,4%) 35 (22,6%)	54 (55,1%) 44 (44,9%)	-0.4857	49 (57,9%) 36 (42,1%)	-0.4261	87 (61,2%) 55 (38,8%)	54 (55,1%) 44 (44,9%)	-0.1236
År fra MM diagnose	< 4 ≥ 4	101 (65,2%) 54 (34,8%)	54 (55,1%) 44 (44,9%)	-0.2065	49 (57,1%) 37 (42,9%)	-0.1670	81 (56,9%) 62 (43,1%)	54 (55,1%) 44 (44,9%)	-0.0359
Alder	< 65 ≥ 65	96 (61,9%) 59 (38,1%)	50 (51%) 48 (49%)	-0.2215	45 (52,3%) 41 (47,7%)	-0.1947	75 (52,3%) 68 (47,7%)	50 (51%) 48 (49%)	-0.0261
Hemoglobin	<10 10-12 >12	40 (25,8%) 55 (35,5%) 60 (38,7%)	25 (25,5%) 39 (39,8%) 34 (34,7%)	0.0969	18 (21,4%) 34 (39,9%) 33 (38,7%)	0.1160	37 (26,2%) 56 (39,5%) 49 (34,3%)	25 (25,5%) 39 (39,8%) 34 (34,7%)	0.0154
Tidligere stam celle transplantasjon	Ja Nei	129 (83,2%) 26 (16,8%)	60 (61,2%) 38 (38,8%)	-0.5067	53 (61,7%) 33 (38,3%)	-0.4961	118 (82,8%) 25 (17,2%)	60 (61,2%) 38 (38,8%)	-0.4949
ECOG status	0 1	85 (54,8%) 70 (45,2%)	46 (46,9%) 52 (53,1%)	-0.1585	43 (50,6%) 42 (49,4%)	-0.0852	80 (55,8%) 63 (44,2%)	46 (46,9%) 52 (53,1%)	-0.1785
Type MM	IgA IgG Other	26 (16,8%) 86 (55,5%) 43 (27,7%)	25 (25,5%) 53 (54,1%) 20 (20,4%)	0.2443	22 (25,7%) 44 (51,9%) 19 (22,4%)	0.2286	19 (13,3%) 82 (57,7%) 42 (29%)	25 (25,5%) 53 (54,1%) 20 (20,4%)	0.3363
Kreatinine clearance	< 60ml/min 60+	20 (12,9%)	16 (16,3%)	0.097	12 (14,5%)	0.0455	26 (18,2%)	16 (16,3%)	-0.0494

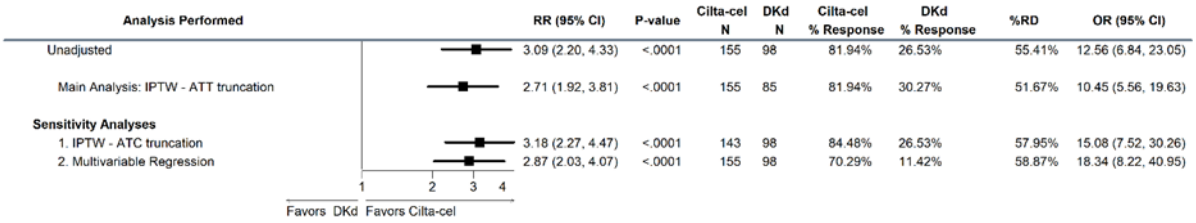
		135 (87,1%)	82 (83,7%)		73 (85,5%)		117 (81,8%)	82 (83,7%)	
Kjønn	Mann Kvinne	86 (55,5%) 69 (44,5%)	54 (55,1%) 44 (44,9%)	-0.0077	44 (52%) 41 (48%)	-0.0697	85 (59,7%) 58 (40,3%)	54 (55,1%) 44 (44,9%)	-0.0921
Rase	Hvit Ikke rapportert / Annen	115 (74,2%) 40 (25,8%)	75 (76,5%) 23 (23,5%)	0.0543	66 (77,3%) 19 (22,7%)	0.0713	115 (80,7%) 28 (19,3%)	75 (76,5%) 23 (23,5%)	-0.1022

Grå celler indikerer at disse variablene ikke ble justert for i den gitte analysen.
Forkortelser: ATC, gjennomsnittlig behandlingseffekt i kontrollen; ATT, gjennomsnittlig behandlingseffekt i behandlede; DKd, karfilzomib i kombinasjon med daratumumab og deksametason; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; IPTW, invers sannsynlighet for behandlingsvekting, ISS = International Staging System; MM, multippelt myelom; SMD, standardisert gjennomsnittsdifferanse.

Multippel imputering var nødvendig for manglende data i følgende variabler fra CANDOR: tid til progresjon av tidligere linje (manglet 4,1 % for DKd) og hemoglobin (manglet 1 % for DKd). Imputering var ikke nødvendig for CARTITUDE-4, da det ikke manglet andre verdier.

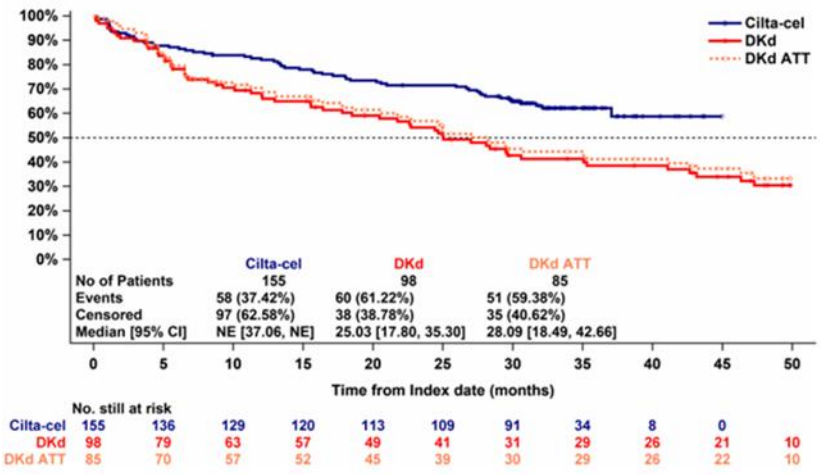
Komplett respons eller bedre
Resultatene fra ITC base-case analysen, ved bruk av IPTW-ATT vekting med trunkering viste en statistisk signifikant forskjell til fordel for cilta-cel, med en relativ risiko (RR) på 2,71 sammenlignet med DKd.

Resultatene var konsistente for de ulike sensitivitetsanalysene.



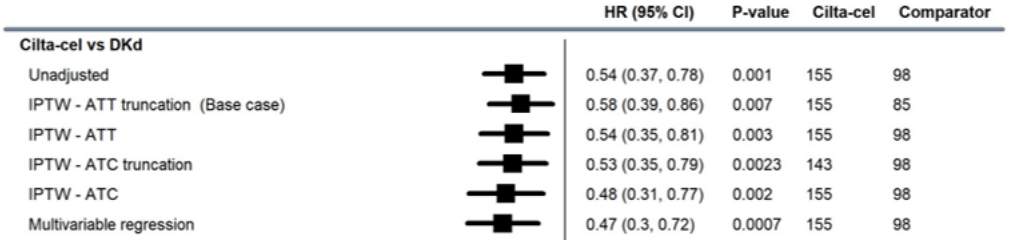
Figur 2. Relativ effekt for ≥CR for cilta-cel versus DKd ved ulike sensitivitetsanalyser. ATC = gjennomsnittlig behandlingseffekt i kontrollen; ATT = gjennomsnittlig behandlingseffekt i behandlede; DKd, karfilzomib i kombinasjon med daratumumab og deksametason; IPTW, invers sannsynlighet for behandlingsvekting, CI = konfidens intervall.

Progresjonsfri overlevelse
Resultatene fra ITC base-case analysen, ved bruk av IPTW-ATT vekting med trunkering viste en statistisk signifikant forskjell i PFS til fordel for cilta-cel, men en HR på 0,58. (95% KI 0,39, 0,86). Median PFS var ikke nådd for cita-cel. For DKd, var median PFS 28,09 måneder (95% KI: 18,49, 42,66).



Figur 3. Observert og ATT-justert Kaplan-Meier kurver for PFS for cilta-cel versus DKd.

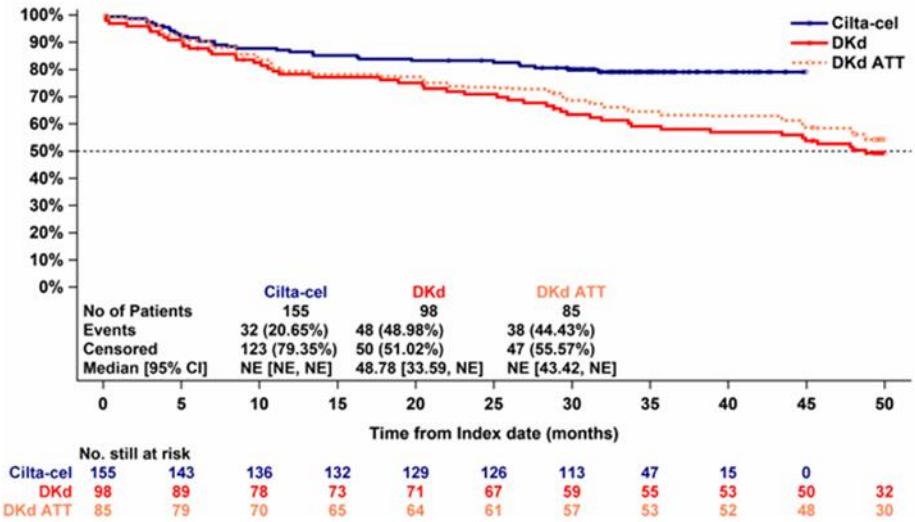
Resultatene var konsistente for de ulike sensitivitetsanalysene.



Figur 4. Relativ effekt for PFS for cilta-cel versus DKd ved ulike sensitivitetsanalyser. ATC = gjennomsnittlig behandlingseffekt i kontrollen; ATT = gjennomsnittlig behandlingseffekt i behandlede; DKd, karfilzomib i kombinasjon med daratumumab og deksametason; IPTW, invers sannsynlighet for behandlingsvekting, CI = konfidens intervall.

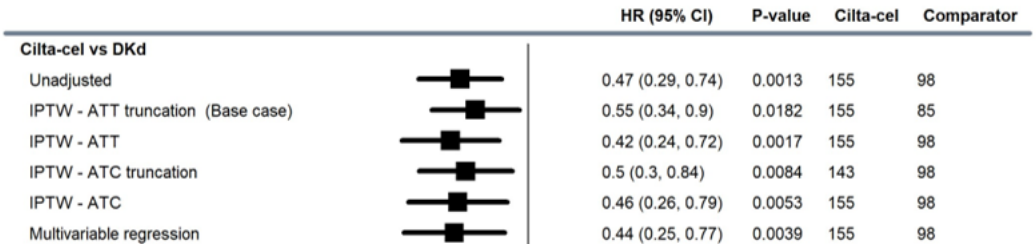
Totaloverlevelse:

Resultatene fra ITC base-case analysen, ved bruk av IPTW-ATT vekting med trunkering viste en statistisk signifikant forskjell i OS til fordel for cilta-cel, med en HR på 0,55. (95% KI 0,34, 0,9). Median OS var ikke nådd hverken for cita-cel eller for DKd.



Figur 5. Observert og ATT-justert Kaplan-Meier kurver for OS for cilta-cel versus DKd.

Resultatene var konsistente for de ulike sensitivitetsanalysene.



Figur 6. Relativ effekt for OS for cilta-cel versus DKd ved ulike sensitivitetsanalyser. ATC = gjennomsnittlig behandlingseffekt i kontrollen; ATT = gjennomsnittlig behandlingseffekt i behandlede; DKd, karfilzomib i kombinasjon med daratumumab og deksametason; IPTW, invers sannsynlighet for behandlingsvekting, CI = konfidens intervall.

Interaksjonstest mellom behandling og anti-CD38 eksponering i CARTITUDE-4

Ujusterte Kaplan-Meier-kurver for PFS- og OS-sammenligning av cilta-cel versus DPd eller PVd i CD38-naive og CD38-eksponerte pasienter fra CARTITUDE-4-studien viste ingen signifikant interaksjon mellom behandling og anti-CD38-eksponering, noe som betyr at de relative effektene av cilta-cel er sammenlignbare blant CD38-naive og CD38-eksponerte pasienter.

Tabell 7. Sammenligning av PFS og OS resultater i CD38 naive og pre-eksponerte individer fra CARTITUDE-4.

PFS	All CARTITIUDE-4 patients	CARTITUDE-4 patients (CD38-naive)	CARTITIUDE-4 patients (CD38-exposed)	*P*-value interaction: treatment effect x CD38 pre-exposure
Ciltacel versus DPd/PVd	0.39 [0.30; 0.51]	0.36 [0.26; 0.51]	0.45 [0.28; 0.73]	0.992

OS	All CARTITIUDE-4 patients	CARTITIUDE-4 patients (CD38-naive)	CARTITIUDE-4 patients (CD38-exposed)	*P*-value interaction: treatment effect x CD38 pre-exposure
Ciltacel versus DPd/PVd	0.55 [0.39; 0.79]	0.52 [0.34; 0.81]	0.59 [0.32; 1.11]	0.769

2.3.3 DMPs vurdering

Den indirekte sammenligningen ble levert for å gi et estimat på relativ effekt mot dagens standardbehandling, da komparator i CARTITUDE-4 studien ikke er i tråd med norsk klinisk praksis.

Gevinsten ved å sammenligne cilta-cel mot IsaKd i en kostnad-per-QALY analyse, må imidlertid veies opp mot usikkerheten introdusert ved å benytte relative effektestimater fra en indirekte sammenligning basert på ikke-randomisert evidens. Forutsetninger for matching/vekting basert på propensity scores (PS) er at antagelsen om betinget utskiftbarhet er møtt (dvs. pasienter i begge grupper må være teoretisk kvalifisert for begge behandlingene (positivitet); distribusjonen av pasienter til ulike PS må være tilstrekkelig like (overlapp); populasjonene i gruppene som sammenlignes må være tilstrekkelig balansert etter justering for konfunderende faktorer (balanse)). DMP mener det er flere aspekter ved den indirekte sammenligningen som taler for at denne antagelsen ikke er oppfylt. Disse inkluderer, men er ikke begrenset til følgende:

- Validiteten av indirekte sammenligninger avhenger av at man kan justere for viktige konfunderende, effektmodifiserende og prognostiske faktorer. Det var relativt stor heterogenitet i baselinjekarakteristikker mellom CARTITUDE-4 studien og CANDOR studien. Blant annet inkluderte CARTITUDE-4 studien en betydelig større andel pasienter som tidligere hadde gjennomgått stamcelletransplantasjon, en høyere andel med ECOG 0, en høyere andel i tidlig behandlingslinje og en høyere andel med lang tid til progresjon på seneste behandling.

Til tross for dette justerte den innsendte hovedanalysen kun for 4 faktorer, hvilket ikke anses gi tilstrekkelig valide estimater på relativ effekt. Sensitivitetsanalysene er justert for opptil 14 faktorer (resultater ikke vist), men også her ble det observert gjenværende ubalanse i flere baselinjekarakteristikker etter justering (SMD >0.1-0.2), og cytogen risiko ble ikke justert for pga. manglende data fra CANDOR studien.

- PS vekting hadde liten påvirkning på de relative effektestimatene, og punktestimatet for HR beveget seg i ulik retning ved de ulike analysene. Multivariabel regresjonsanalyse, som justerte for totalt 14 faktorer, produserte de laveste HRs for PFS og OS (til fordel for cilta-cel), til tross for at majoriteten av de observerte forskjellene i baselinjekarakteristikker var i favør av cilta-cel. Dette kan tale for at kategoriseringen av variablene inkludert i analysen var uhensiktsmessig, at det ikke var oppnådd tilstrekkelig balanse for viktige faktorer, at analysen inkluderte variabler med liten betydning for utfallet, og/eller at det mangler justering for viktige kjente/ukjente variabler. Uansett tilsier manglende sensitivitet ved justering for ulike faktorer, samt ustabilitet i effektestimatet over sensitivitetsanalysene, at resultatene bør tolkes med forsiktighet.

- Pasienter fra de to studiene ble inkludert i ITC'en basert på matchende refraktæritet / eksponeringsstatus for lenalidomid respektive CD-38 hemmer. Dette ledet til eksklusjon av omkring 2/3 av populasjonen fra CANDOR (lenalidomid sensitive) og ca. ¼ av populasjonen fra CARTITUDE-4 (CD-38 pre-eksponerte). Refraktæritet til ulike legemiddelklasser er en viktig prognostisk faktor, og matching basert på disse vil normalt være ønskelig. Det er imidlertid slik at de to studiene ble gjennomført ved forskjellige tidspunkt (CARTITUDE-4 i 2020 og CANDOR i 2017). Under denne perioden har behandlingslandskapet for RRMM endret seg, lenalidomid har blitt benyttet i økende grad som vedlikeholdsbehandling etter HMAS og CD-38 hemmer har blitt flyttet fram i behandlingslinjene. Det er derfor ikke mulig å konkludere hvorvidt en lenalidomid refraktær, CD-38 naiv populasjon fra 2017 vil være direkte sammenlignbar med en tilsvarende populasjon i 2020. Den raske utviklingen innen behandlingslandskapet påvirker også etterfølgende behandlingsmuligheter, hvor pasienter i norsk klinisk praksis i dag har tilgang til nye legemidler og legemiddelklasser (f.eks. bispesifikke BCMA-rettede antistoffer). Ulikheter i tilgjengeligheten av nye og effektive etterfølgende behandlinger mellom CARTITUDE-4 og CANDOR-studiene kan indikere at ITCen overestimerer relativ overlevelsesgevinst sammenlignet med hva som kan forventes ved dagens klinisk praksis.

- DMP godtar i utgangspunktet at den indirekte sammenligningen er gjort mot DKd framfor IsaKd, basert på argumentene presentert av Janssen. Slike analyser basert på individuelle pasientdata, har bedre kontroll på prognostiske faktorer enn en analyse basert på aggregerte data for komparator. Naive sammenligninger av de pivotale studiene som lå til grunn for indikasjonsutvidelsen for de to regimene (DKd og IsaKd) viser imidlertid relativt store forskjeller i PFS (og OS) i både intervensjons og kontrollarm. Eksempelvis rapporterte CANDOR studien en median PFS på 28,4 måneder (95% KI 22,7-36,2) for DKd vs. 15,2 måneder (95% KI 11,1-19,9) for Kd, mens IKEMA studien rapporterte en median PFS på 35,7 måneder (95% kI 25,8-44,0) for IsaKd vs. 19,2 måneder (95% KI 15,8-25,0) for Kd. Dette til tross for at begge studiene inkluderte en liknende populasjon av pasienter med RRMM med 1-3 tidligere behandlingslinjer. Forskjellene i PFS illustrerer betydningen av pasientrelaterte faktorer for tid-til-hendelse endepunkter og understreker dermed viktigheten av at indirekte sammenligninger evner å justere adekvat for samtlige relevante effektmodifiserende og prognostiske faktorer.

DMPs konklusjon:
DMP mener det er flere svakheter ved den indirekte sammenligningen av cilta-cel vs. DKd (benyttet som proksy for IsaKd). Dette gir bias av ukjent størrelse og retning med resulterende stor usikkerhet knyttet til validiteten av resultatene.

Den randomiserte CARTITUDE-4 studien, sammenligner cilta-cel direkte mot to triplettregimer. Studien gir dermed estimater på relativ effekt som er metodologisk robuste. DPd (benyttet av majoriteten av studiepasientene) er per i dag ikke innført, men har dokumentert effekt i målpopulasjonen og benyttes internasjonalt. Videre er et annet CD-38 antistoff (isatuksimab) i kombinasjon med pomalidomid og deksametason nylig innført fra 3. behandlingslinje. De medisinske fagekspertene oppgir at DPd ville vært en relevant komparator dersom den var innført. DMP har derfor valgt å basere sin hovedanalyse på CARTITUDE-4 studien.

DMP anerkjenner at IsaKd, i norsk klinisk praksis, vil være det foretrukne behandlingsvalget for pasienter som er refraktære mot lenalidomid, men ikke mot CD38-antistoff (majoriteten av studiepasientene). DMP velger derfor å presentere en tilleggsanalyse basert på ITC-en mot IsaKd, men understreker at denne analysen gir svært usikre estimater på relativ effekt og kostnader knyttet til komparator og etterfølgende behandling (se Kapittel 4.1.3 og Appendiks 4).

3. Analysemetode og PICO

3.1 Problemstilling

DMP benytter kostnad-per-QALY analysen basert på CARTITUDE-4 studien som hovedanalyse for å belyse kostnadseffektiviteten av cilta-cel (se Kapittel 1.1.3 og 2.3). CARTITUDE-4 sammenligner cilta-cel med legens valg av behandling (DPd eller PVd) hos pasienter med RRMM, som har fått minst én tidligere behandling, inkludert et immunmodulerende middel og en proteasomhemmer, har vist sykdomsprogresjon under siste behandling og er refraktære overfor lenalidomid.

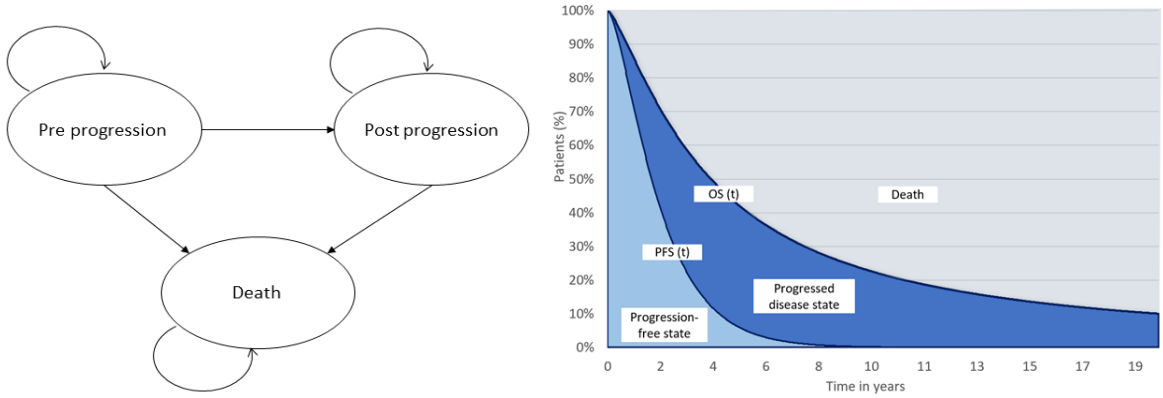
Resultatene fra analysen belyser prioriteringskriteriene nytte og ressursbruk, og ligger til grunn i beregningen av alvorlighet av aktuell sykdom.

Kostnadseffektiviteten av cilta-cel sammenlignet med IsaKdD er belyst i en tilleggsanalyse beskrevet i Kapittel 4.1.3 og Appendiks 4. Denne analysen benytter samme modellstryktur som DMPs hovedanalyse.

3.2 Helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske analysen er en modell av typen partitioned survival model (PSM). Modellen (se figuren under) består av tre uavhengige helsetilstander:

- *Før progresjon (PFS):* I dette stadiet har pasienten progresjonsfri sykdom og starter på behandling med enten cilta-cel eller legens valg. Helsestadiet er informert av andelen pasienter i PFS-kurven fra CARTITUDE-4. Pasientene forblir i PFS frem til progresjon eller toksisitet (i komparatorarmen).
- *Etter progresjon (PD)*: Pasienten beveger seg til dette stadiet ved progresjon, informert av andelen pasienter som er i live minus andelen pasienter som er progresjonsfrie.
- *Død*: Dette stadiet er en absorberende tilstand, informert av andelen som er i live fra studien(e) (1 - %OS).



Figur 7. Illustrasjon av modellstruktur (til venstre) og hvordan disse er modellert med partitioned survival model tilnærmingen (til høyre).

Tabell 8. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen

Tema	Beskrivelse
Modelltype	Partitioned survival model
Halvsykluskorrigering	Ja
Sykluslengde	1 uke
Diskonteringsrate	4 % for både helsegevinster og kostnader de første 39 år, 3 % fra 40 til 74 år.
Perspektiv	Begrenset helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid, 40 år

I den helseøkonomiske modellen inngår effektdata fra CARTITUDE-4. Behandlingsvarighet og de kliniske effektdataene for totaloverlevelse (OS) og progresjonsfri overlevelse (PFS) er framskrevet med parametriske forløpsdatakurver uavhengig av hverandre for å estimere relevante kostnader og andel pasienter i helsestadiene PFS, PD og død gjennom modellens tidshorisont.

Følgende parametriske kurver er tilgjengelig i modellen: Eksponentiell, Weibull, loglogistisk, lognormal, Gompertz, gamma og generalisert gamma.

Janssen sin generelle metode for vurdering av parametrisk kurvetilpasning av forløpsdata til Kaplan-Meierdataene fra CARTITUDE-4, sett opp mot DMPs retningslinjer, er vist i Appendiks 2.

3.2.1 Modellering av etterfølgende behandling

Fordelingen av etterfølgende behandlinger i den helseøkonomiske modellen er basert på data fra CARTITUDE-4-studien, men Janssen har gjort følgende justeringer:

- Andelen pasienter som mottok belantamab mafodotin monoterapi, selineksor med deksametason, og selineksor med bortezomib og deksametason er redistribuert proporsjonalt blant resterende behandlinger, da belantamab monoterapi ikke lenger har markesdføringtillatelse i EU og selineksorkombinasjonene ikke er metodevurdert i Norge.
- Talkvetamab og elranatamab er erstattet med teklistamab.
- CAR-T-behandlinger, representert ved cilta-cel, er ikke ekskludert fra fordelingen, til tross for at de ikke har refusjon i Norge. Dette for å sikre samsvar mellom kostnader og effekt i modellen.
- Andelen pasienter per etterfølgende behandlingsregime (med unntak av CAR-T) er beregnet ut fra tiden pasientene mottok hvert regime delt på den totale tiden pasienten fikk etterfølgende behandling.
- For CAR-T (cilta-cel) er prosentandelen beregnet basert på antallet CAR-T behandlinger gitt i etterfølgende linjer delt på antallet pasienter som mottok etterfølgende behandling.
- Andelene er deretter justert slik at de summerer til 100 %.
- En tre-tilstands Markov-modell ble benyttet for å beregne tid på/av behandling i post progresjon-stadiet. Andelen pasienter som mottok etterfølgende behandling ble estimert basert på antall nye pasienter i progresjon ved hver modellsyklus. Sannsynlighetene som ble brukt til å beregne andelen pasienter som mottok etterfølgende behandlinger ble basert på samlede (ikke behandlingsspesifikke) data fra CARTITUDE-4, fordi modenheten til PFS-dataene varierte mellom de to behandlingsarmene.

Etterfølgende behandling som enkeltkomponenter mottatt i CARTITUDE-4 er vist i Appendiks 1. Andelen pasienter per etterfølgende behandlingsregime før og etter re-vekting er vist i tabellen under.

Den totale andelen pasienter som mottok etterfølgende behandling post progresjon ble estimert til 88,4 %, basert på data fra CARTITUDE-4.

Tabell 9. Etterfølgende behandling i den helseøkonomiske modellen før respektive etter re-vekting

Terapi	Intervensjon	Komparator	Terapi	Intervensjon	Komparator
D	11.1%	1.2%	D	10.9%	0.9%
DKd	9.3%	1.8%	DKd	9.1%	1.4%
DPd	6.4%	0.8%	DPd	6.3%	0.7%
DVd	0.1%	1.6%	DVd	0.1%	1.2%
EloPd	0.0%	1.5%	EloPd	0.0%	1.1%
Cilta-cel	2.0%	31.0%	Cilta-cel	2.0%	24.1%
IsaKd	2.6%	0.0%	IsaKd	2.6%	0.0%
IsaPd	14.0%	0.6%	IsaPd	13.8%	0.5%
PanVd	0.0%	0.4%	PanVd	0.0%	0.3%
PCd	6.0%	3.0%	PCd	5.9%	2.4%
Pd	9.6%	3.0%	Pd	9.5%	2.4%
Vd	0.8%	9.1%	Vd	0.7%	7.1%
Rd	0.0%	1.7%	Rd	0.0%	1.3%
DRd	4.2%	0.0%	DRd	4.1%	0.0%
Kd	4.1%	22.7%	Kd	4.0%	17.7%
PVd	4.1%	0.7%	PVd	4.0%	0.6%
KRd	4.2%	0.0%	KRd	4.1%	0.0%
KPd	0.0%	1.6%	KPd	0.0%	1.3%
Ixad	0.6%	1.1%	Ixad	0.6%	0.8%
Ird	0.6%	0.3%	IRd	0.6%	0.2%
Teclistamab	22.2%	46.1%	Teclistamab	21.8%	35.9%

Forkortelser: D: daratumumab monoterapi, DKd: kombinasjonsbehandling med daratumumab, karfilzomib og deksametason, DVD: kombinasjonsbehandling med daratumumab, pomalidomid og deksametason, EloPd: kombinasjonsbehandling med elotuzumab, pomalidomid og deksametason, Cilta-cel: ciltacabtagene autoleucel, IsaKd: kombinasjonsterapi med isatuksimab, karfilzomib og deksametason, IsaPd: kombinasjonsbehandling med isatuksimab, pomalidomid og deksametason, PanVd: kombinasjonsbehandling med panabinostat, bortezomib og deksametason

Varigheten av etterfølgende behandling per behandlingsarm er beregnet basert på gjennomsnittlige udiskonterte leveår i modellen og justert for behandlingsfrie perioder basert på data fra CARTITUDE-4 (Tabell 10).

Tabell 10. Tid på etterfølgende behandling i Janssen sin grunnanalyse

Treatment arm	PP LYs (undiscounted)	Duration of off-treatment periods (years)	Treatment duration of subsequent therapies (years)
Cilta-cel	5.49	2.97	2.52
PC	5.61	3.10	2.51

For utfyllende informasjon om Janssen sin beregning av varighet av etterfølgende behandling, se Appendiks 1.

DMPs vurdering

Helseøkonomisk modell

PSM er en modelltype som er vanlig å bruke for å belyse kostnadseffektiviteten av behandlinger ved kreftsykdom. Innsendt modell er relativt transparent, og det er enkelt å endre relevante parametere.

Etterfølgende behandling

Fordelingen av etterfølgende behandling

Fordelingen av etterfølgende behandlinger i den helseøkonomiske modellen er beregnet basert på CARTITUDE-4 studien, delvis justert for tilgjengelige behandlinger i norsk klinisk praksis, og tar hensyn til tid per behandlingsregime. Pasienter med RRMM mottar ofte flere etterfølgende behandlinger, og det er gjerne betydelige kostnader knyttet til disse. DMP er derfor i utgangspunktet positive til at etterfølgende behandling modelleres slik at det tas hensyn til total behandlingsvarighet på ulike regimer. Beregningene som ligger til grunn for fordelingen av etterfølgende behandlinger framstår imidlertid som lite transparente og unødvendig komplekse.

I komparatorarmen er cilta-cel som etterfølgende behandling inkludert i modellen, til tross for at denne behandlingen ikke er innført i senere linje i Norge. I studien mottok 37 pasienter (17,5 %) CAR-T behandling post-progresjon, hvorav 19 pasienter mottok kommersielt tilgjengelig produkt (ide-cel eller cilta-cel). Janssen modellerer imidlertid at 24 % har fått CAR-T som etterfølgende behandling i komparatorarmen. Pga. manglende transparens er det vanskelig å forstå hvordan Janssen har kommet fram til denne andelen, men siden kostnader ved etterfølgende behandling justeres for en gjennomsnittlig behandlingsvarighet, blir kostnadene ved CAR-T justert ned, som kan anses å være konservativt. DMP er i utgangspunktet enig i at modellerte kostnader bør henge sammen med modellert effekt, men mener også det kan være problematisk å modellere inn svært kostbare legemidler som ikke benyttes i norsk klinisk praksis. Virkningen på IKER av å kun legge til grunn kostnader av legemidler som er besluttet innført i Norge som etterfølgende behandling er imidlertid ikke så stor, og DMP legger derfor til grunn fordelingen av etterfølgende behandling slik modellert av Janssen i sin hovedanalyse som en proksy for etterfølgende behandling fra CARTITUDE-4. Det presenteres en scenarioanalyse av etterfølgende behandling slik forventet administrert i norsk klinisk praksis (se kapittel 4.1.3).

Varigheten av etterfølgende behandling

DMP vurderer at Janssen sin modellering av varigheten av etterfølgende behandling er unødvendig komplisert og lite transparent. Det er usikkerhet knyttet til estimert behandlingsfri periode (med imputering av manglende sluttdatoer) og overførbarheten av denne til norsk klinisk praksis (modellert behandlingsfri tid oppgår til ca. 55 %, mens pasienter i klinisk praksis gjerne behandles til progresjon). Videre er det vanskelig å vurdere relevansen av etterfølgende behandling fra studien (med median oppfølgingstid på ca. 34 måneder) for ekstrapolert behandling over livstid. Likevel noteres det at både varigheten av etterfølgende behandling og de totale udiskonterte kostnadene ved etterfølgende behandling er modellert tilnærmet likt i begge armene. Dette anses klinisk plausibelt, da cilta-cel i all utstrekning forventes forskyve og ikke fortrenge etterfølgende regimer (med unntak av annen BCMA-rettet behandling som trolig i liten utstrekning vil administreres sekvensielt til CAR-T i norsk klinisk

praksis). Det er allikevel stor usikkerhet knyttet til kostnadene ved etterfølgende behandling i de to armene. F.eks. kan kostnadene være høyere enn estimert i intervensjonsarmen, ettersom cilta-cel representerer en ny behandlingsklasse og antallet behandlingsalternativer etter progresjon utvides. Videre kan forsinket tid-til progresjon gjøre at en større andel vil tolerere etterfølgende behandling ved progresjonstidspunktet. På den annen side, ved å forsinke tiden til progresjon, kan flere pasienter dø før progresjon, noe som vil redusere antallet pasienter som mottar (og dermed kostnader knyttet til) etterfølgende behandling. DMP har valgt å anvende Janssen sin modellering av etterfølgende behandling, men undersøkt sensitiviteten av å endre på ulike antagelser ved modelleringen. Antagelsene for behandlingsvarighet ved etterfølgende behandling er ikke vurdert inngående. Merk at en tilsvarende tilnærming for implementering av etterfølgende behandling ikke nødvendigvis vil bli akseptert i fremtidige saker.

DMPs konklusjon om helseøkonomisk modell
DMP vurderer at den innsendte helseøkonomiske modellen er egnet for å belyse kostnadseffektiviteten av cilta-cel, hos aktuelle pasienter. Analyseperspektivet, diskonteringsraten og halvsykluskorrigering er i tråd med DMPs retningslinjer. Sykluslengde og tidshorisont er rimelig. Janssen har i innsendelsen levert tilstrekkelig med dokumentasjon til å kunne vurdere modellen videre med hensyn til framskrivning av relevante effektendepunkter.

Kostnader for etterfølgende behandling er unødvendig komplisert og lite transparent, der beregningene er vanskelige å forstå. Disse kostnadene har stor betydning for IKER. DMP vurderer at kostnadene totalt sett trolig er underestimert, da behandlingsfritt intervall anses lengre enn hva som forventes i norsk klinisk praksis. Effekten av kostnader for etterfølgende behandling på kostnadseffektiviteten til cilta-cel forblir svært usikker og et hvert estimat avledet fra den innsendte modellen vil være misvisende, da modellen ikke adekvat gjenspeiler et behandlingsforløp ved myelomatose, og da data for etterfølgende behandling fra CARTITUDE-4 er umodne.

Data på etterfølgende behandling fra studien er ikke representative for norsk klinisk praksis. DMP vil derfor presentere en scenarioanalyse der type og fordeling av etterfølgende behandling modelleres som forventet i norsk klinisk praksis.

3.3 Pasientpopulasjon

3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

Tabellen under viser en oversikt over pasientkarakterstikker fra CARTITUDE-4.

Tabell 11. Pasientkarakterstikker ved studiestart fra CARTITUDE-4 (Kilde: firma)

Baseline Characteristic	Cilta-cel, n (%)	SOC (DPd, PVd) n (%)	Total, n (%)
Total number of patients	***208***	***211***	***419***
Age, years			
< 65	126 (60.6)	131 (62.1)	257 (61.3)
Mean (SD)	59.7 (10.09)	60.4 (9.09)	60.1 (9.60)
Median (range)	61.5 (27; 78)	61.0 (35; 80)	61.0 (27; 80)
Sex			
Male	116 (55.8)	124 (58.8)	240 (57.3)
Female	92 (44.2)	87 (41.2)	179 (42.7)

Race			
White	157 (75.5)	157 (74.4)	314 (74.9)
Not reported	28 (13.5)	26 (12.3)	54 (12.9)
Other	23 (11.11)	28 (13.3)	51 (12.2)
Weight, kg			
Mean (SD)	78.45 (18.496)	76.64 (15.322)	77.54 (16.976)
Median (range)	79.00 (40.4; 147.3)	77.10 (42.8; 118.1)	78.00 (40.4; 147.3)
Body surface area, m^2			
Mean (SD)	1.91 (0.259)	1.89 (0.225)	1.90 (0.242)
Median (range)	1.92 (1.3; 2.5)	1.88 (1.3; 2.4)	1.90 (1.3; 2.5)
Baseline ECOG score[a]			
0	114 (54.8)	121 (57.3)	235 (56.1)
1	93 (44.7)	89 (42.2)	182 (43.4)
2	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
ISS Staging at baseline[b]			
Stage I	136 (65.4)	132 (62.6)	268 (64.0)
Stage II	60 (28.8)	65 (30.8)	125 (29.8)
Stage III	12 (5.8)	14 (6.6)	26 (6.2)
Time since initial MM diagnosis to randomization, years			
Mean (SD)	3.94 (2.862)	4.27 (3.195)	4.11 (3.035)
Median (range)	3.02 (0.3; 18.1)	3.44 (0.4; 22.1)	3.22 (0.3; 22.1)
Number of lytic bone lesions			
None	41 (19.7)	64 (30.3)	105 (25.1)
1-3	46 (22.1)	35 (16.6)	81 (19.3)
4-10	33 (15.9)	41 (19.4)	74 (17.7)
>10	88 (42.3)	71 (33.6)	159 (37.9)
Presence of soft tissue plasmacytomas			
Yes	44 (21.2)	35 (16.6)	79 (18.9)
Cytogenetic risk at study baseline[d]			
Standard risk	69 (33.3)	70 (33.3)	139 (33.3)
High risk	123 (59.4)	132 (62.9)	255 (61.2)
del17p	49 (23.7)	43 (20.5)	92 (22.1)
t(4;14)	30 (14.5)	30 (14.3)	60 (14.4)
t(14;16)	3 (1.4)	7 (3.3)	10 (2.4)
gain/amp(1q)	89 (43.0)	107 (51.0)	196 (47.0)
Unknown	15 (7.2)	8 (3.8)	23 (5.5)

Number of prior treatment lines			
1	68 (32.7)	68 (32.2)	136 (32.5)
2	83 (39.9)	87 (41.2)	170 (40.6)
3	57 (27.4)	56 (26.5)	113 (27.0)
Mean (SD)	1.9 (0.78)	1.9 (0.77)	1.9 (0.77)
Median (range)	2.0 (1; 3)	2.0 (1; 3)	2.0 (1; 3)
Prior transplant			
Autologous	171 (82.2%)	185 (87.7%)	356 (85.0%)
Allogeneic	3 (1.4%)	1 (0.5%)	4 (1.0%)
Prior PI			
Any	208 (100.0)	211 (100.0)	419 (100.0)
Bortezomib	203 (97.6)	205 (97.2)	408 (97.4)
Carfilzomib	77 (37.0)	66 (31.3)	143 (34.1)
Ixazomib	21 (10.1)	21 (10.0)	42 (10.0)
Prior ImiD			
Any	208 (100.0)	211 (100.0)	419 (100.0)
Lenalidomide	208 (100.0)	211 (100.0)	419 (100.0)
Pomalidomide	8 (3.8)	10 (4.7)	18 (4.3)
Thalidomide	100 (48.1)	82 (38.9)	182 (43.4)
Refractory at any point to prior therapy			
Yes	208 (100.0)	211 (100.0)	419 (100.0)
Refractory to last line of therapy			
Yes	205 (98.6)	208 (98.6)	413 (98.6)
Refractory to any PI			
Yes	103 (49.5)	96 (45.5)	199 (47.5)
Refractory to any IMiD			
Yes	208 (100.0)	211 (100.0)	419 (100.0)
Refractory to any anti-CD38 antibody			
Yes	50 (24.0)	46 (21.8)	96 (22.9)
Refractory to any PI and IMiD			
Yes	103 (49.5)	96 (45.5)	199 (47.5)
Refractory to bortezomib			
Yes	55 (26.4)	48 (22.7)	103 (24.6)
Refractory to carfilzomib			
Yes	51 (24.5)	45 (21.3)	96 (22.9)
Refractory to ixazomib			
Yes	15 (7.2)	17 (8.1)	32 (7.6)

Refractory to lenalidomide			
Yes	208 (100.0)	211 (100.0)	419 (100.0)
Refractory to pomalidomide			
Yes	8 (3.8)	9 (4.3)	17 (4.1)
Refractory to thalidomide			
Yes	17 (8.2)	11 (5.2)	28 (6.7)
Refractory to daratumumab			
Yes	48 (23.1)	45 (21.3)	93 (22.2)
Refractory to isatuximab			
Yes	2 (1.0)	2 (0.9)	4 (1.0%)
Refractory to elotuzumab			
Yes	1 (0.5)	6 (2.8)	7 (1.7%)

[a] The latest non-missing ECOG score on or prior to Apheresis/Cycle 1 Day 1 (C1D1) is used. All patients met the inclusion criteria of ECOG score of 0 or 1 prior to randomization; [b] ISS staging is derived based on serum B2-microglobulin and albumin; [c] Maximum value from bone marrow biopsy and bone marrow aspirate is selected if both the results are available; [d] Cytogenetic risk abnormalities are based on central fluorescence in situ hybridization (FISH) testing, or local FISH and karyotype testing if central FISH not available.
Abbreviations: cilta-cel = ciltacabtagene autoleucel; DPd = daratumumab-pomalidomide-dexamethasone; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EMD = extramedullary disease; FISH = fluorescence in situ hybridization; Ig = immunoglobulin; IMiD = immunomodulatory drug; ISS = International Staging System; PI = proteasome inhibitor; PL = prior lines; PVd = pomalidomide-bortezomib-dexamethasone, SOC = standard of care.

3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell

Pasientpopulasjonen i den helseøkonomiske modellen er basert på populasjonen i CARTITUDE-4. Pasientkarakteristika inkludert i den helseøkonomiske analysen er vist i tabellen under.

Tabell 12. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen.

Variabel	Inputvariabel	Kilde
Startalder (år)	60,1	Gjennomsnittsalder i CARTITUDE-4
Andel menn (%)	57,3	CARTITUDE-4
Kroppsvekt (kg)	77,5	CARTITUDE-4
Kroppsareal (m^2)	1,90	CARTITUDE-4

3.3.3 Norsk klinisk praksis

Ifølge medisinske fageksperter rekruttert av RHF-ene vil behandlingskapasiteten initialt være begrenset og det forventes at seleksjonen av pasienter i norsk klinisk praksis i all utstrekning vil skje i tråd med inklusjonskriteriene i den pivotale CARTITUDE-4 studien. Dvs. at behandlingen vil reserveres for yngre pasienter i god allmenntilstand, med adekvat organfunksjon og lite komorbiditet. Funksjonsstatus vi primært begrenses til ECOG 0-1, selv om pasienter med ECOG status 2 sekundært til sykdommen også vil kunne vurderes for behandling. Ettersom kapasiteten øker og man får mer erfaring med behandlingen kan seleksjonskriteriene bli noe mindre strenge. Det er per nå ikke implementert en absolutt øvre aldersgrense for behandling med CAR-T, og ved økt kapasitet vil også selekterte pasienter over 70 år kunne vurderes for behandling. Forventet median alder i norsk klinisk praksis antas dermed på sikt å kunne ligge noe høyere enn median alder i studien (61 år). CARTITUDE-4 studien inkluderte pasienter med median 2 tidligere behandlingslinjer, mens cilta-cel

primært forventes gis i 2. linje i norsk klinisk praksis. Videre inkluderte studien kun pasienter med målbar sykdom. Pasienter uten målbar sykdom vil trolig behandles i norsk klinisk praksis. De medisinske fagekspertene antar også at andelen med høy cytogen risiko vil være noe mindre hos norsk populasjon, mens andelen med ISS III vil ligge noe høyere. Pasienter med kjent ekstramedullær sykdom, høyrisk cytogenetikk eller tidligere BCMA-rettet behandling gjør det dårligere med CAR-T, og i en situasjon med begrenset kapasitet vil slike pasienter ikke prioriteres.

3.3.4 DMPs vurdering

CAR-T behandling er ressurskrevende og forbundet med betydelig toksisitet. Pasienter aktuelle for behandling må derfor oppfylle visse helsemessige krav, og behandlingen vil i all utstrekning reserveres for yngre pasienter med lite komorbiditet. Gjennomsnittsalderen på 60 år samsvarer trolig med alderen hos pasientene som vil motta cilta-cel i starten etter en eventuell innføring, da det vil være strenge seleksjonskriterier på grunn av begrensninger i kapasitet. Etter noen år vil alderen rapportert i studien trolig være noe lavere enn forventet alder i norsk klinisk praksis. Dette bekreftes av de medisinske fagekspertene samt av data fra myelomregisteret der pasienter i 2-4 behandlingslinje etter HMAS har en median alder på 62.5-63.5 år. Endring av alder har liten innvirkning på IKER. DMP legger til grunn en alder i tråd med studien i sin hovedanalyse. For beregning av alvorlighet har endring av alder en større betydning. DMP vil derfor vise beregning med 60 år, i tråd med studien og forventet gjennomsnittsalder i starten av en eventuell innføring, i tillegg til en beregning med en alder på 63 år, som best gjenspeiler alderen i klinisk praksis noen år etter en innføring. BSA ligger også mulig noe lavere i studien enn forventet i norsk klinisk praksis. Endring av BSA og vekt gir imidlertid lite utslag på IKER. Det er trolig at man på sikt vil behandle en noe bredere populasjon enn den inkludert i CARTITUDE-4 studien (pasienter med høyere ECOG status, høyere alder osv). Hvilke pasienter som vil prioriteres for behandling vil imidlertid avhenge av kapasitet og klinisk erfaring med behandling. Det forventes at flertallet pasienter i norsk klinisk praksis vil motta cilta-cel i 2 behandlingslinje, sammenlignet med ca. 30% i studien. Subgruppeanalyser viser konsistente effektresultater uavhengig av behandlingslinje, og dette anses dermed ha liten betydelse for den eksterne validiteten av effektestimatene fra studien.

DMPs konklusjon om pasientpopulasjon
Pasientpopulasjonen i CARTITUDE-4 anses i all utstrekning være overførbar til forventet pasientpopulasjon i norsk klinisk praksis. Ved at pasientpopulasjonen i den legemiddeløkonomiske analysen gjenspeiler populasjonen fra den kliniske studien, sikres også intern validitet der det er samsvar mellom pasientpopulasjon og effektestimater. DMP legger derfor til grunn det samme som Janssen for modellering av pasientpopulasjon.

3.4 Intervensjon

3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabellen under beskriver behandling med cilta-cel fra CARTITUDE-4, i helseøkonomisk modell og norsk klinisk praksis.

Tabell 13. Karakteristikker ved intervensjon (Kilde: firma og preparatomtale)

	Klinisk dokumentasjon	**Helseøkonomisk modell**	**Norsk klinisk praksis**
Dosering	Enkel infusjon på 0,5 x 1,0 x 10^6 CAR-positive levedyktige T-celler/ kg kroppsvekt opp til maksimum 1 x 10^8 CAR-positive levedyktige T-celler suspendert i enten 30 eller 70 ml infusjonspose. For pasienter over 100 kg er dosen, 0,5-1,0 × 10^8 CAR-positive levedyktige T-celler (ikke vektbasert).	Enkel infusjon på 0,5 x 1,0 x 10^6 CAR-positive levedyktige T-celler/ kg kroppsvekt opp til maksimum 1 x 10^8 CAR-positive levedyktige T-celler suspendert i enten 30 eller 70 ml infusjonspose. For pasienter over 100 kg er dosen, 0,5-1,0 × 10^8 CAR-positive levedyktige T-celler (ikke vektbasert).	Det antas at cilta-cel vil doseres i henhold til preparatomtalen. Anbefalt dosering er 0,75 × 10^6 CAR-positive levedyktige T-celler/kg kroppsvekt (ikke over 1 × 10^8 CAR-positive levedyktige T-celler). Pasienter som veier 100 kg eller mindre: 0,5 - 1 × 10^6 CAR-positive levedyktige T-celler/kg kroppsvekt. Pasienter som veier over 100 kg: 0,5 - 1 × 10^8 CAR-positive levedyktige T-celler (ikke vektbasert)
Administrasjons-form	Infusjon	Infusjon	Infusjon
Relativ doseintensitet (%)	Inkludert produkter utenfor spesifikasjon (OOS): 94,2 % Uten OOS produkter: 90,4 %	Inkludert OOS produkter: 94,2 % Uten OOS produkter: 90,4 %	Ikke kjent
Overgangs-behandling	DPd (87,5 %) og PVd (12,5 %) <u>Relativ doseintensitet:</u> Daratumumab: 80,8 % Pomalidomid: 80,8 % Bortezomib: 84,4 % Deksametason: 83,6 %	DPd (87,5 %) og PVd (12,5 %) <u>Antall doser hoppet over:</u> Daratumumab: 90,0 % Pomalidomid: 86 % Bortezomib: 76,5 % Deksametason: 100 %	Overgangsbehandling skal vurderes basert på behandlende leges valg før infusjon av CARVYKTI, for å redusere tumormengden eller stabilisere sykdommen. Ikke alle pasienter vil få overgangsbehandling. Regime vil selekteres ut fra tidligere behandling, og behandlingslinje.
Gjennomsnittlig varighet av overgangs-behandling	7,75 uker	7,75 uker	Ikke kjent, det avhenger av hvor lang tid det vil ta å framstille CAR-T produktet og hvor mye det haster med behandling.
Forbehandling (lymfo-depleterende regime)	94,2 % mottok forbehandling: 300 mg/m^2 og intravenøst fludarabin 30 mg/m^2 administrert daglig i 3 dager	94,2 % mottok forbehandling: 300 mg/m^2 og intravenøst fludarabin 30 mg/m^2 administrert daglig i 3 dager	Intravenøst syklofosfamid 300 mg/m^2 og intravenøst fludarabin 30 mg/m^2 skal administreres daglig i 3 dager. CARVYKTI-infusjon skal administreres 5 til 7 dager etter oppstart av det lymfodepleterende regimet. Dersom reduksjon av bivirkninger forårsaket av det lymfodepleterende regimet til grad 1 eller lavere tar mer enn

			14 dager, og dermed forårsaker forsinket CARVYKTI-dosering, skal det lymfodepleterende regimet administreres på nytt tidligst 21 dager etter første dose av første lymfodepleterende regime
Samtidig behandling	Profylaktisk intravenøst immunglobulin (25%), profylakse mot virusinfeksjoner (1,5%), profylakse mot bakterielle infeksjoner (27,8%) og profylakse mot sopp (45,9%).	Profylaktisk intravenøst immunglobulin (25%), profylakse mot virusinfeksjoner (1,5%), profylakse mot bakterielle infeksjoner (27,8%) og profylakse mot sopp (45,9%).	Profylaktiske antimikrobielle midler skal administreres i henhold til lokale retningslinjer. Immunglobulinnivåer skal overvåkes etter behandling med CARVYKTI, og IVIG bør administreres ved IgG < 400 mg/dl.
Etterfølgende behandling	Se kapittel 3.2.1 og Appendiks 1.	Se kapittel 3.2.1 og Appendiks 1.	Se kapittel 3.2.1.

DPd: daratumumab, pomalidomid og deksametason, PVd: pomalidomid, bortezomib og deksametason), OOS: out of specification som er tilfeller der cilta-cel ikke møtte prespesifiserte produksjonskrav, men at produktet fremdeles var innenfor en grense som tilsa at behandlingen kunne være trygg og effektiv

3.4.2 DMPs vurdering

Behandling med cilta-cel krever et sekvensielt regime med leukaferese, overgangsbehandling, lymfodepleterende behandling og til slutt selve infusjonen med cilta-cel.

Overgangsbehandling

I CARTITUDE-studien fikk 100 % av pasientene overgangsbehandling. Studien benyttet DPd og PVd, og behandlingen ble gitt i gjennomsnitt 7,75 uker (tilsvarer ca. 2 behandlingssykler). I norsk klinisk praksis antas det at ikke alle pasientene vil ha behov for overgangsbehandling og valg av regime vil avhenge av pasientfaktorer og tidligere behandling (refraktæritet og antall linjer). For pasienter i 2. behandlingslinje, antas overgangsregime samsvare med dagens standard behandling i 2. linje, dvs. IsaKd, eventuelt Kd. Det er usikkert hvordan forskjeller i andelen pasienter som har mottatt overgangsbehandling og behandlingsregime vil slå ut på effekten av cilta-cel. For å bevare intern validitet, dvs. at modellerte kostnader henger sammen med effekten fra studiedata, gjør DMP ingen endringer i overgangsbehandling. I innsendt modell er det ikke mulig å skille mellom relativ doseintensitet for overgangsbehandlingen og for komparator. Se kapittel 3.5 for DMPs vurdering av relativ doseintensitet.

Forbehandling og cilta-cel infusjon

Det antas at dosering av forbehandling med lymfodepleterende behandling etterfulgt av cilta-cel vil gis i overenstemmelse med preparatomtalen og at samtlige pasienter som gjennomgår lymfodepleterende behandling også vil motta cilta-cel. Medisinske fageksperter bekrefter at re-behandling med cilta-cel ikke vil være aktuelt i norsk klinisk praksis, og cilta-cel vil dermed kun gis som en enkelt dose. DMP gjør ingen endringer i modelleringen av lymfodepleterende behandling + cilta-cel.

Relativ doseintensitet
Relativ doseintensitet tar hensyn til andelen pasienter som mottok cilta-cel (196 av 208) og inkluderer pasienter som fikk cilta-cel utenfor spesifikasjon (8 av 208), samt totalt 20 pasienter som fikk cilta-cel som neste behandling etter progresjon på overgangsbehandlingen. Kostnader for OOS produktene er ekskludert fra modellen, da Janssen oppgir at de vil bære kostnadene for slike produkter. Ved produksjon av OOS produkter vil behandlende senter ta stilling til hvorvidt OOS produktet skal benyttes eller det skal gjøres forsøk til ny produksjon. Ifølge medisinske fageksperter vil dette avhenge av pasientens kliniske situasjon og en avveining av fordeler og ulemper ved å forsøke ny høsting og ny produksjon av celleproduktet. DMP aksepterer antagelsen om at andelen OOS i norsk klinisk praksis vil være i tråd med den som ble observert i studien, og godtar derfor at kostnadene ekskluderes i modellen. Om OOS blir inkludert i estimatet for RDI eller ikke har imidlertid stor innvirkning på IKER. Endringer i relativ doseintensitet utforskes derfor gjennom scenarioanalyser. Kostnader knyttet til cilta-cel administrering til de 20 pasientene som progredierte på overgangsbehandling er inkludert i modellen, slik at modellerte kostnader henger sammen med effektresultatene fra studien. Relativ doseintensitet i norsk klinisk praksis er ikke kjent. Trolig vil den ligge noe lavere enn i studien, da man på sikt antas bli mindre restriktiv mht. faktorer som alder og funksjonsstatus, noe som kan gjøre at en lavere andel går videre til infusjon.

Samtidig behandling
Produktomtalen anbefaler profylaktisk behandling med antimikrobiell terapi iht. lokale retningslinjer og intravenøst immunglobulin ved IgG < 400 mg/dl. DMP antar at behandlingsvarighet samt andelen pasienter som mottar slik behandling i norsk klinisk praksis vil samsvare med CARTITUDE-4. DMP beholder derfor Janssen sin modellering av profylaktisk behandling.

DMPs konklusjon om intervensjon
DMP legger til grunn det samme som Janssen, men relativ doseintensitet ved overgangsbehandling er endret i tråd med komparator (se kapittel 3.5).
Usikkerhet knyttet til modellert etterfølgende behandling er diskutert i Kap. 3.2.1.

DMP vil presentere følgende scenarioanalyser:
-Relativ doseintensitet på 94,2 % som inkluderer OOS produkter.

3.5 Komparator

I CARTITUDE-4 var sammensetningen av legens valg DPd (87 %) og PVd (13 %). Janssen har benyttet DVd for beregning av kostnader framfor DPd i den helseøkonomiske modellen.

3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabellen under viser behandling med legens valg fra CARTITUDE-4, helseøkonomisk modell og norsk klinisk praksis.

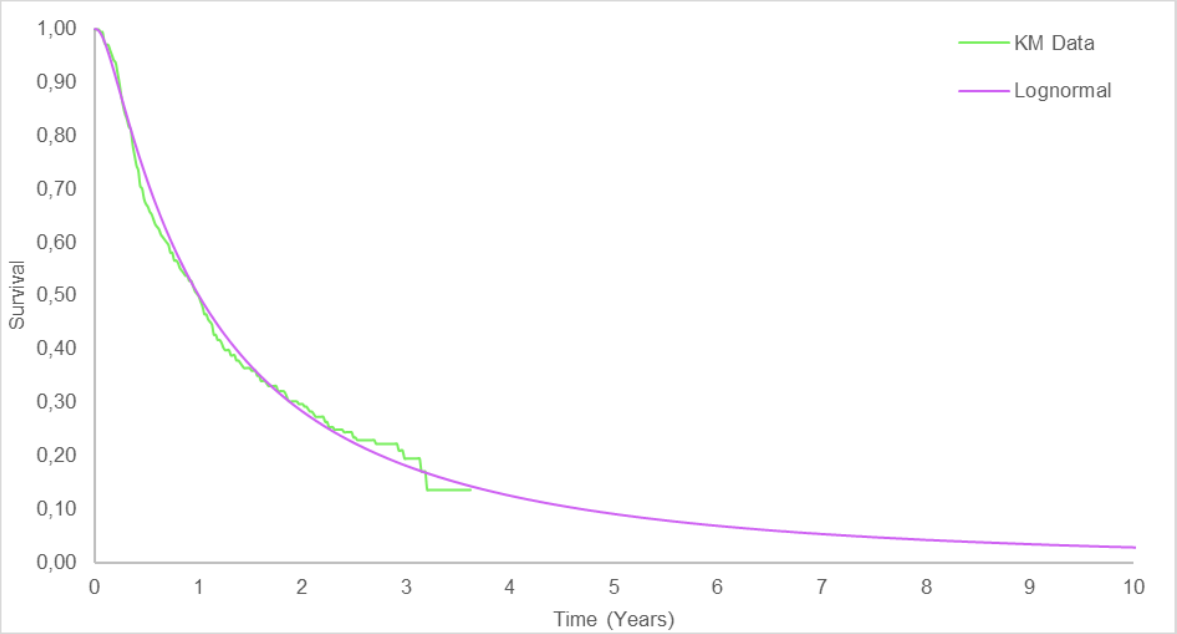
Tabell 14. Karakteristikker ved komparatorer (Kilde: firma og preparatomtale)

	Klinisk dokumentasjon	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis
Dosering	**DPd – 28 dagers behandlingssykluser** 1800 mg daratumumab ukentlig (syklus 1 og 2), hver andre uke syklus 3 til 6 og hver fjerde uke fra syklus 7. 4 mg pomalidomid daglig dag 1 til 21	**DVd - 21 dagers behandlingssykluser** 1800 mg daratumumab ukentlig (syklus 1 og 2), hver andre uke syklus 3 til 6 og hver fjerde uke fra syklus 7. 1,3 mg/m^2 bortezomib to ganger ukentlig i to uker	I klinisk praksis benyttes hovedsakelig 28 dagers behandlingssykluser av DVd. Ellers er doseringen i klinisk praksis i samsvar med studien og den helseøkonomiske modellen

	40 mg deksametason på samme dager som daratumumab. **PVd – 21 dagers behandlingssykluser** 4 mg pomalidomid daglig på dag 1 til 14 i hver syklus. 1,3 mg^2 bortezomib på dag 1, 4, 8 og 11 (syklus 1 til 8) og på dag 1 og 8 (fra syklus 9). 20 mg deksametason på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12 (syklus 1 til 8) og dag 1, 2, 8 og 9 (fra syklus 9).	etterfulgt av 1 ukes hvileperiode i 24 uker 20 mg deksametason fire ganger ukentlig i to uker etterfulgt av en ukes hvileperiode i 24 uker. **PVd – 21 dagers behandlingssykluser** 4 mg pomalidomid daglig på dag 1 til 14 i hver syklus. 1,3 mg^2 bortezomib på dag 1, 4, 8 og 11 (syklus 1 til 8) og på dag 1 og 8 (fra syklus 9). 20 mg deksametason på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12 (syklus 1 til 8) og dag 1, 2, 8 og 9 (fra syklus 9).	
Administrasjons-form	**DPd** Daratumumab: SC Pomalidomid: oral Deksametason: oral eller IV **PVd** Pomalidomid: oral Bortezomib: SC Deksametason: oral	**DVd** Daratumumab: SC Bortezomib: SC Deksametason: oral **PVd** Pomalidomid: oral Bortezomib: SC Deksametason: oral	Administreringen i klinisk praksis er i samsvar med studien og den helseøkonomiske modellen
Behandlingsvarighet	DPd: median 12,3 måneder PVd: median 4,8 måneder	Se kapittel 3.5.2	Fram til progresjon eller manglende toleranse
Relativ doseintensitet (median, %)	Daratumumab: 95,8 % Pomalidomid: 76,2 % Bortezomib: 91,7 % Deksametason: 78,9 %	Andelen doser administrert (1 – andelen doser hoppet over): Daratumumab: 90,0 % Pomalidomid: 86 % Bortezomib: 76,5 % Deksametason: 100 %	Ikke kjent
Premedisinering og/eller samtidig behandling		Ingen	Paracetamol, antihistamin, Infeksjonsprofylakse
Etterfølgende behandling	Se kapittel 3.2.1 og Appendiks 1	Se kapittel 3.2.1 og Appendiks 1	Se kapittel 3.2.1

3.5.2 Implementering av komparatorer i den helseøkonomiske modellen

Janssen har i sin grunnanalyse antatt at behandlingsvarigheten følger PFS-kurven. Modellen muliggjør også at behandlingsvarigheten følger TTD-kurvene fra CARTITUDE, hvor lognormal er Janssen sitt foretrukne valg for behandlingsvarighet. Figuren under viser TTD-kurven fra CARTITUDE-4 sammen med Janssen sin framskriving med lognormal.



Figur 8. KM-kurve for behandlingsvarighet (TTD) av legens valg i CARTITUDE-4 sammen med framskriving av behandlingsvarighet med lognormal.

3.5.3 DMPs vurdering

Dosering
Modelleringen av doseringen av PVd er i tråd med studien og klinisk praksis. Kostnader for DPd i studien er tilegnet DVd i modellen, iht. dagens refusjonsstatus. Dette aksepteres som en pragmatisk tilnærming, da DVd er det regimet som ligger nærmest DPd mht. monokomponenter og pris. For DVd er det modellert med 21 dagers behandlingssykluser, mens det i klinisk praksis hovedsakelig anvendes 28-dagers behandlingssykluser. DMP endrer derfor modelleringen av DVd i samsvar med kurbiblioteket til OUS (11). Dette gir lite utslag på IKER.

Behandlingsvarighet
DMP foretrekker vanligvis at behandlingsvarighet følger TTD-kurvene fra studien og endrer derfor på modellering av behandlingsvarighet deretter. Lognormal passer de observerte dataene og de ulike funksjonene for framskriving ligger relativt likt. DMP beholder derfor framskrivning med lognormal.

Relativ doseintensitet
Janssen har fremfor relativ doseintensitet lagt inn andelen doser som er hoppet over for samtlige legemidler i analysen. De hevder at dette gir presis modellering av kostnader siden de har antatt at hele hetteglass benyttes. Ved dosereduksjoner kan noen pasienter potensielt gå ned i størrelse på hetteglass over tid, som vil reduserer kostnadene. Tallene Janssen har levert for relativ doseintensitet og for andelen doser administrert er ikke konsekvente. For relativ doseintensitet har DMP mottatt tall avhengig av behandlingsgruppe i CARTITUDE (dvs. for legens valg og cilta-cel separat), mens for andelen doser hoppet over har Janssen sendt inn uavhengig av behandlingsarm (dvs. for legens valg og cilta-cel samlet). DMP mener det er rimelig at tall for legemiddelbruk er avhengig av behandlingsarm og endrer derfor fra andelen doser administrert til relativ doseintensitet for beregning av legemiddelbruk i komparatorarmen. Dette gjør at IKER går ned.

DMPs konklusjon om komparator
DMP legger til grunn det samme som Janssen, men endrer følgende:
-Modellering av dosering av DVd baseres på 28-dagers behandlingssykluser fremfor 21-dagers behandlingssykluser
-Modellering av behandlingsvarighet baseres på TTD-kurver framfor PFS-kurver
-Beregning av legemiddelbruk er basert på relativ doseintensitet fremfor andelen doser hoppet over

3.6 Kliniske utfallsmål

Relativ effekt, sikkerhet og helserelatert livskvalitet i den helseøkonomiske modellen for cilta-cel sammenlignet med legens valg (Physician's Choice, PC) av DPd eller PVd, er basert på resultater for totalpopulasjonen fra CARTITUDE-4. Studien er presentert i Kapittel 2.

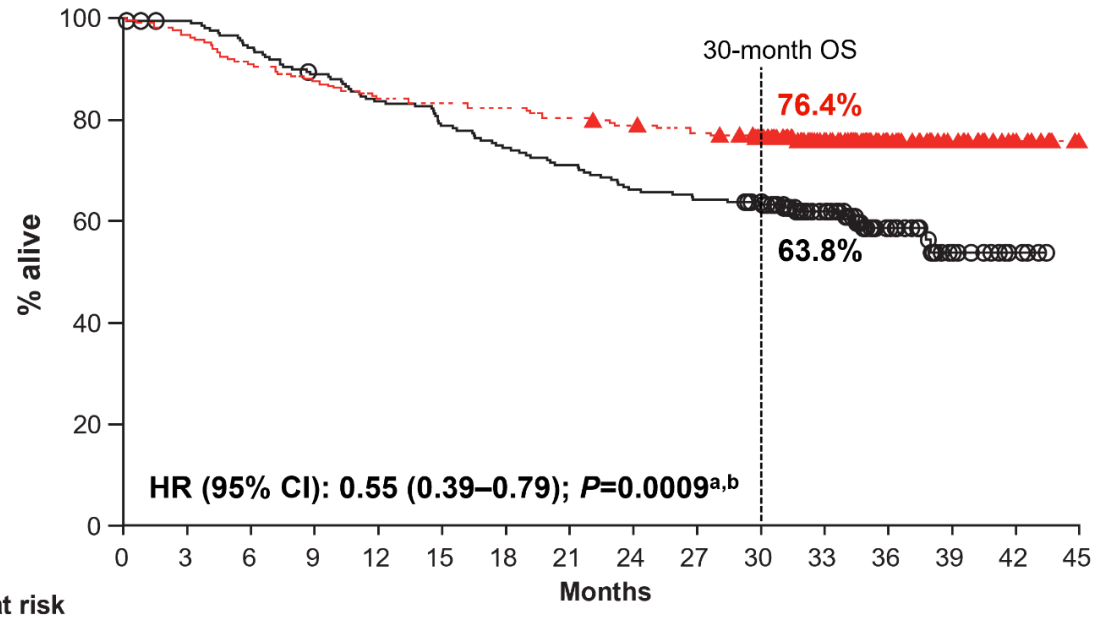
3.6.1 Relativ effekt

Datakutt for analysen av effektdata var 01.05.2024. Median oppfølgingstid var da 33,6 måneder (33,7 måneder for cilta-cel- og 33,5 måneder for PC-armen). I den helseøkonomiske modellen inngår PFS og OS som utfallsmål for relativ effekt. Sammenhengen mellom relativ effekt i klinisk dokumentasjon og modellert relativ effekt i helseøkonomisk modell er beskrevet og vurdert for hvert av utfallsmålene under.

3.6.1.1 Totaloverlevelse (OS)

Innsendt klinisk dokumentasjon

En signifikant OS-fordel ble observert i cilta-cel-gruppen (HR på 0,55; 95 % KI: 0,39, 0,79; p = 0,0009), noe som indikerer en 45 % reduksjon i hasard for død sammenlignet med PC-gruppen. Median OS ble ikke nådd verken i cilta-cel-gruppen (95 % KI: NE, NE) eller PC-gruppen (95 % KI: 37,75, NE).



No. at risk																
Cilta-cel	208	201	190	183	175	173	171	167	163	159	146	93	44	24	9	0
SOC	211	207	196	184	173	163	154	147	137	133	127	71	35	13	4	0

Figur 9. Kaplan-Meier kurver for totaloverlevelse (OS) fra CARTITUDE-4 (datakutt: 01 mai 2024)
Notat: Arm A = PVd eller DPd; Arm B = Sekvens av leukaferese, overgangsbehandling (PVd eller DPd) lymfodepleterende regime (syklofosfamid og fludarabin) og cilta-cel infusjon. DPd = daratumumab-pomalidomid-deksametason; HR = hasard ratio; KI = konfidens intervall; PVd: pomalidomid-bortezomib-daratumumab.

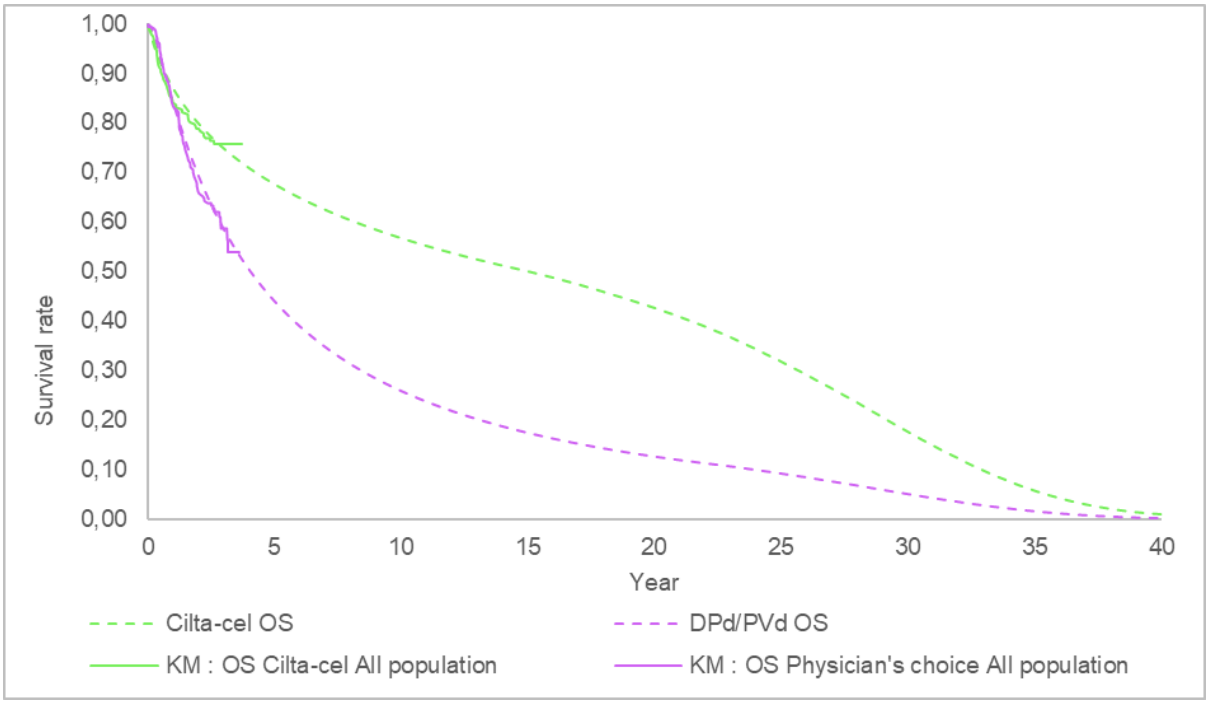
Implementering av totaloverlevelse i helseøkonomisk modell

Ved siste datakutt hadde 24 % (n=50) og 39,3 % (n=83) av pasientene i henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen dødd. Tabellen under viser hvilke undersøkelser Janssen har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av OS utover den observerte studieperioden:

Tabell 15. Framskrivning av OS i Janssen sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).

Janssen sin analyse	
Grunnanalyse	Behandlingsarmer modellert uavhengig av hverandre ved full parametrisering av KM-data ved bruk av lognormal funksjon i begge armer.
Kurvevalg basert på:	
Proporsjonal hasard (PH)	Testing av proporsjonal hasard-antagelsen gjennom log-kumulativt hasardplott og Schoenfeld residualplott. Antagelsen er ikke oppfylt. Plottene er vist i Appendiks 2.
Accelerated failure time (AFT)	Testing av om accelerated failure time (AFT) modell er passende gjennom Quantile-Quantile-plot. Antagelsen er i hovedsak ikke oppfylt. Plott er vist i Appendiks 2.
Vurdering av ekstrapolering	Statistisk tilpasning basert på AIC, BIC, glattet hasardsplott, visuell inspeksjon og klinisk plausibilitet. Verdier for statistisk tilpasning, plott og KM-kurver sammenstilt med de ulike kurvene for modellering av OS er vist i Appendiks 2.

Figuren under viser KM-kurvene for OS sammen med Janssen sitt valg for framskrivning. Janssen har valgt lognormal for framskriving av OS i begge behandlingsarmer basert på verdier for statistisk tilpasning (AIC og BIC), glattet hasard, plausibilitet og en preferanse om å velge lik funksjon for framskriving i begge armer.



Figur 10. Modellering av OS (stiplede linjer) i Janssen sin grunnanalyse sammen med Kaplan-Meier kurver (heltrukne linjer) fra CARTITUDE-4. Lognormal brukes for framskriving i begge behandlingsarmer.

Tabell 16. Modellering av OS med funksjoner for parametrisering sammenlignet med studiedata fra CARTITUDE-4. Fete verdier indikerer funksjon for framskriving av OS i Janssen sin grunnanalyse.

	1 år	2 år	3 år	5 år	10 år
Cilta-cel					
KM CARTITUDE-4	84 %	79 %	76 %	-	-
Weibull	88 %	81 %	75 %	66 %	50 %
Exponential	91 %	82 %	74 %	61 %	37 %
Lognormal	**87 %**	**80 %**	**75 %**	**68 %**	**57 %**
Loglogistic	87 %	80 %	75 %	66 %	54 %
Gompertz	85 %	79 %	76 %	73 %	69 %
Gamma	88 %	81 %	76 %	65 %	48 %
Generalised Gamma	86 %	80 %	75 %	70 %	62 %
Physician's choice					
KM CARTITUDE-4	84 %	66 %	59 %	-	-
Weibull	86 %	71 %	57 %	37 %	11 %
Exponential	84 %	70 %	58 %	41 %	17 %
Lognormal	**84 %**	**69 %**	**58 %**	**44 %**	**26 %**
Loglogistic	85 %	69 %	57 %	41 %	21 %
Gompertz	84 %	70 %	58 %	40 %	14 %
Gamma	86 %	70 %	57 %	37 %	11 %
Generalised Gamma	85 %	70 %	58 %	41 %	20 %

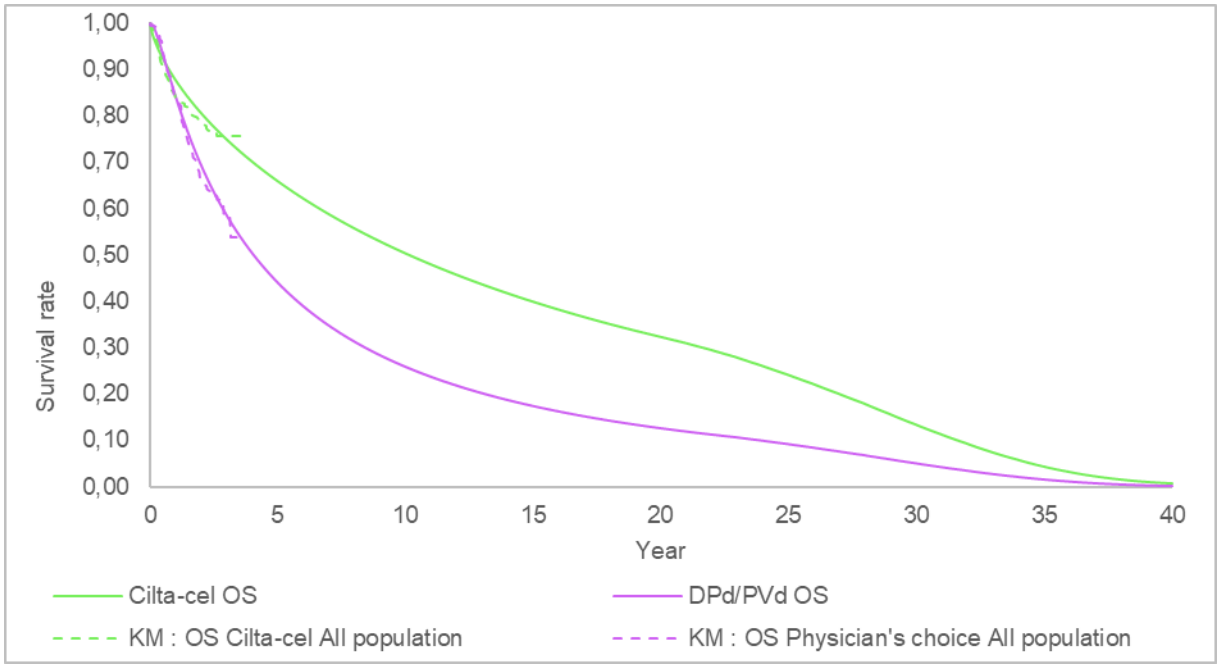
DMPs vurdering

KM-plottet for OS viser kryssende kurver, der OS fordelen for cilta-cel observeres først fra måned 12 og utover. Dødsfall i løpet av de første 3 månedene var hovedsakelig pga. sykdomsprogresjon og inntraff før deltakerne fikk cilta-cel. I den Europeiske utredningsrapporten (EPAR) (12) skriver EMA at det ikke er noen åpenbare underliggende forskjeller knyttet til de to studiearmene som kan forklare dette funnet. Fullparametrisering av OS underestimerer den negative forskjellen vist for OS hos pasientene som mottok cilta-cel i CARTITUDE-4 i starten av studieperioden noe. DMP mener likevel at fullparametrisering av OS er hensiktsmessig som foreslått av Janssen fordi det ikke er snakk om mye underestimering og det er fordelaktig å bruke informasjon om alle målepunktene for modellering av OS over tid.

Janssen har basert valg for framskriving hovedsakelig på intern validitet (hvorvidt studiedata er tilpasset de parametriske funksjonene). Basert på intern validitet er lognormal, loglogistisk og generalisert gamma gode valg både med tanke på statistisk tilpasning og observert hasard i begge behandlingsarmer. Av disse har Janssen lagt seg på den parametrisering som ligger i midten, som en rimelig tilnærming. Dataene for OS fra CARTITUDE-4 er imidlertid umodne og alle sensureringene fra måned 30 gir et kunstig platå i cilta-cel armen som vil påvirke formen på de parametriske funksjonene. Vurdering av ekstern validitet (hvorvidt modellert effekt samsvarer med sykdommens forløp fra andre studier og hva som anses å være klinisk plausibelt) er derfor vel så viktig som intern validitet. DMP har derfor etterspurt data for ekstern validitet av Janssen. Langtidsdata fra CARTITUDE-1, en enarmet studie av cilta-cel hos pasienter med myelomatose i senere linje (13), viser en median OS på 5 år for de pasientene som mottok cilta-cel (86 % av studiepopulasjonen). Siden CARTITUDE-4 undersøker effekten av cilta-cel hos pasienter i minst en tidligere linje er det rimelig å anta modellert overlevelse er høyere enn 50 % etter fem år. Samtlige parametriske funksjoner gir en høyere overlevelse enn dette, så ingen av funksjonene kan utelukkes basert på data fra CARTITUDE-1. Framskriving med lognormal

i begge behandlingsarmer gir en relativ effektstørrelse som øker over tid. Ifølge medisinske fageksperter er det ikke ventet at CAR-T behandling i vil gi kurasjon hos pasienter med residiverende myelomatose. DMP vurderer derfor at det ikke er plausibelt med en økende relativ effektstørrelse over tid. Funksjonene Weibull, Gamma og eksponentiell produserer en relativ effektstørrelse som ikke øker over tid. Eksponentiell kan utelukkes på grunn av sine statistiske egenskaper med konstant hasard. Weibull og gamma gir relativt like resultater. DMP velger Weibull i sin hovedanalyse og vil vise Gamma i en scenarioanalyse.

DMP har valgt å beholde lognormal som framskrivningsfunksjon for komparatorarmen. Gitt at cilta-cel og legens valg har ulike virkningsmekanismer, kan det være rimelig å velge ulike framskrivningsfunksjoner for de to armene dersom de tilgjengelige statistiske tester og plott tilsier ulikt forløp og forventet langtidsoverlevelse kan forventes å følge et annet forløp. Samtidig påpeker DMP at det mangler eksterne langtidsdata som kan støtte valg av framskrivningsfunksjon for OS i komparatorarmen. Dette både fordi det mangler studier i en sammenlignbar populasjon med tilstrekkelig lang oppfølgingstid, og fordi behandlingslandskapet i RRMM endres i en slik takt at historiske data raskt blir irrelevante for dagens praksis. Modellering av OS i DMP sin hovedanalyse er vist i figuren under.



Figur 11. Modellering av OS i DMP sin hovedanalyse sammen med Kaplan-Meier kurver (heltrukne linjer) fra CARTITUDE-4. Lognormal er brukt for framskriving av legens valg og Weibull for framskriving av cilta-cel

Siden data for OS er umodne, er valg av framskrivningskurve usikkert. DMP vil derfor vise en scenarioanalyse med gamma som framskriving av OS i cilta-cel armen. Merk at endring av framskrivning isolert likevel ikke gir store utslag på IKER. Dette til tross for at det gir relativt stort utslag på modellerte leveår og QALY. Dette er fordi en økt OS-gevinst også øker kostnadene ved etterfølgende behandling, noe som gjør at endringen på IKER ikke er stor. Motsatt, ved reduksjon i OS-gevinst, reduseres kostnadene til etterfølgende behandling.

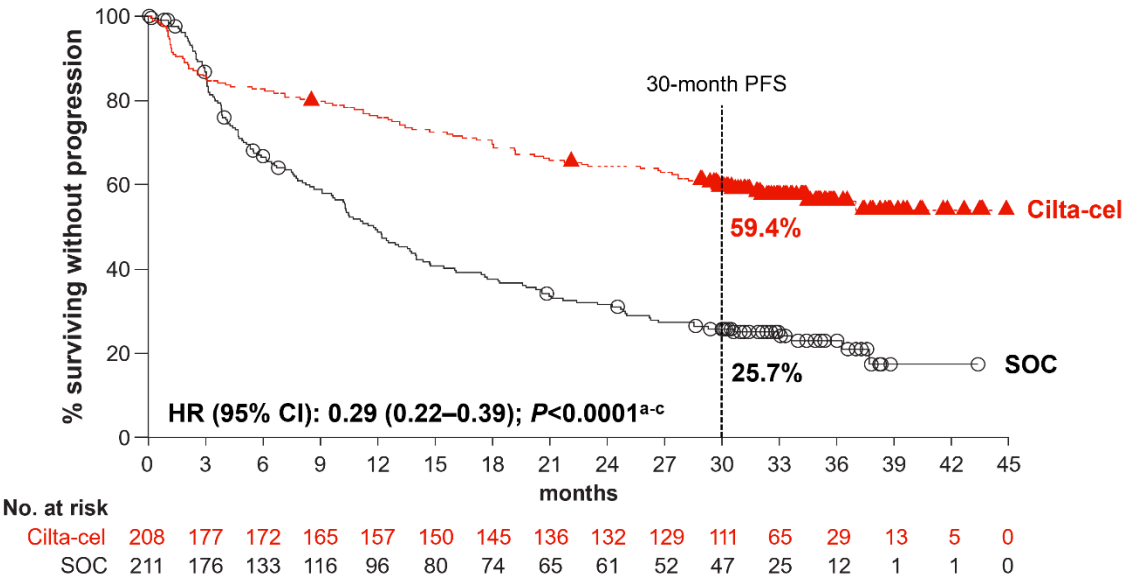
DMPs konklusjon om framskrivning av totaloverlevelse
DMP endrer på framskriving av OS fra lognormal til Weibull i cilta-cel armen og beholder lognormal for framskriving av OS i komparatorarmen.

DMP vurderer at data for OS er umodne og at framskrivingen av OS er usikker og vil derfor presentere et scenario med Gamma for framskriving av OS i cilta-cel armen.

3.6.1.2 Progresjonsfri overlevelse (PFS)

Innsendt klinisk dokumentasjon

En signifikant PFS fordel ble observert i cilta-cel gruppen (hasard ratio (HR) 0,29 (95 % KI: 0,22, 0,39, P < 0,0001)), noe som indikerer en 71 % reduksjon i hasard for progresjon fra cilta-cel-gruppen sammenlignet med PC-gruppen. Median PFS var ikke nådd i cilta-cel gruppen (95% KI: 34,5, ikke estimerbart (NE)), sammenlignet med 11,8 måneder (95% KI: 9,7, 14,0) i PC gruppen.



Figur 12. Kaplan-Meier kurver for PFS fra CARTITUDE-4

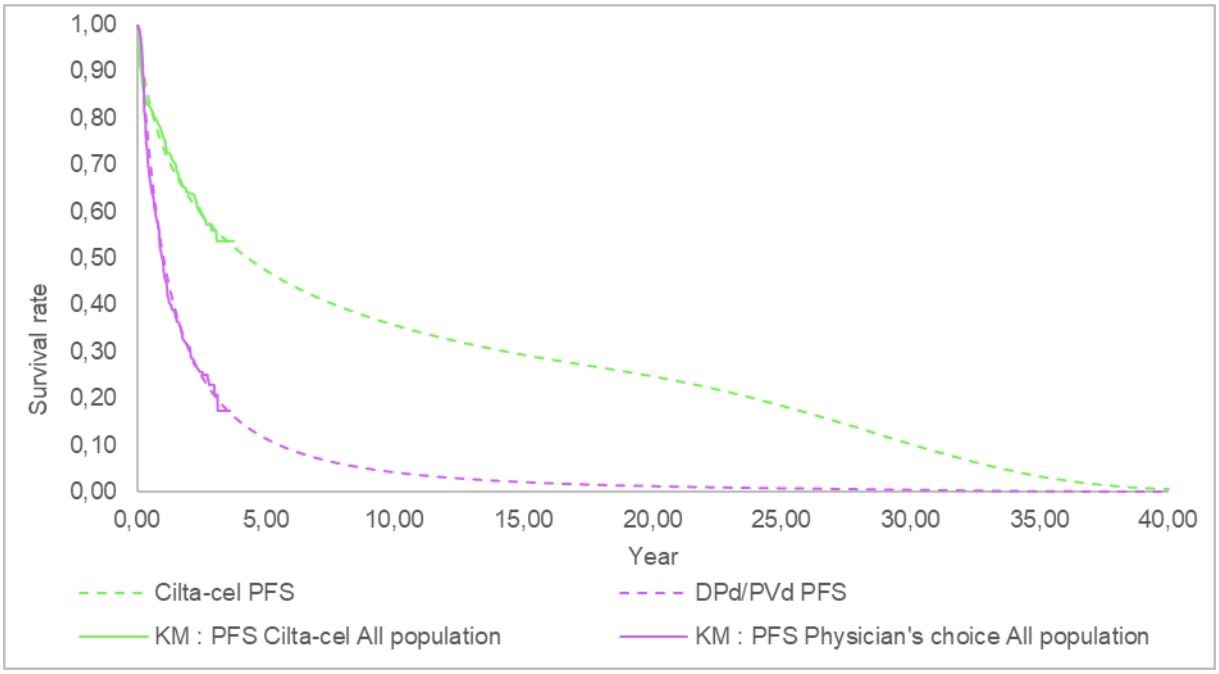
Implementering av progresjonsfri overlevelse (PFS) i helseøkonomisk modell

Ved siste datakutt hadde 42,8% (n=89) og 72,5% (n=153) av pasientene i henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen progrediert eller dødd. Tabellen under viser hvilke undersøkelser Janssen har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av PFS utover den observerte studieperioden:

Tabell 17. Framskrivning av PFS i Janssen sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).

Janssen sin analyse	
Grunnanalyse	Behandlingsarmer modellert uavhengig av hverandre ved fullparametrisering av KM-data ved bruk av lognormal funksjon i begge armer.
Kurvevalg basert på:	
Proporsjonal hasard (PH)	Testing av proporsjonal hasard-antagelsen gjennom log-kumulativt hasardplott og Schoenfeld residualplott. Antagelsen er ikke oppfylt. Plottene er vist i Appendiks 2.
Accelerated failure time (AFT)	Testing av om accelerated failure time (AFT) modell er passende gjennom Quantile-Quantile-plot. Antagelsen er ikke oppfylt. Plott er vist i Appendiks 2.
Vurdering av ekstrapolering	Statistisk tilpasning basert på AIC/ BIC, glattet hasardplott, visuell inspeksjon og klinisk plausibilitet. Verdier for statistisk tilpasning, plott og KM-kurver sammenstilt med de ulike kurvene for modellering av PFS er vist i Appendiks 2.

Figuren under viser KM-kurvene for PFS sammen med Janssen sin modellering av framskrivning. Janssen har valgt lognormal for framskriving av PFS i begge behandlingsarmer basert på verdier for statistisk tilpasning (AIC og BIC), glattet hasard, plausibilitet og en preferanse om å velge lik funksjon for framskriving i begge armer.



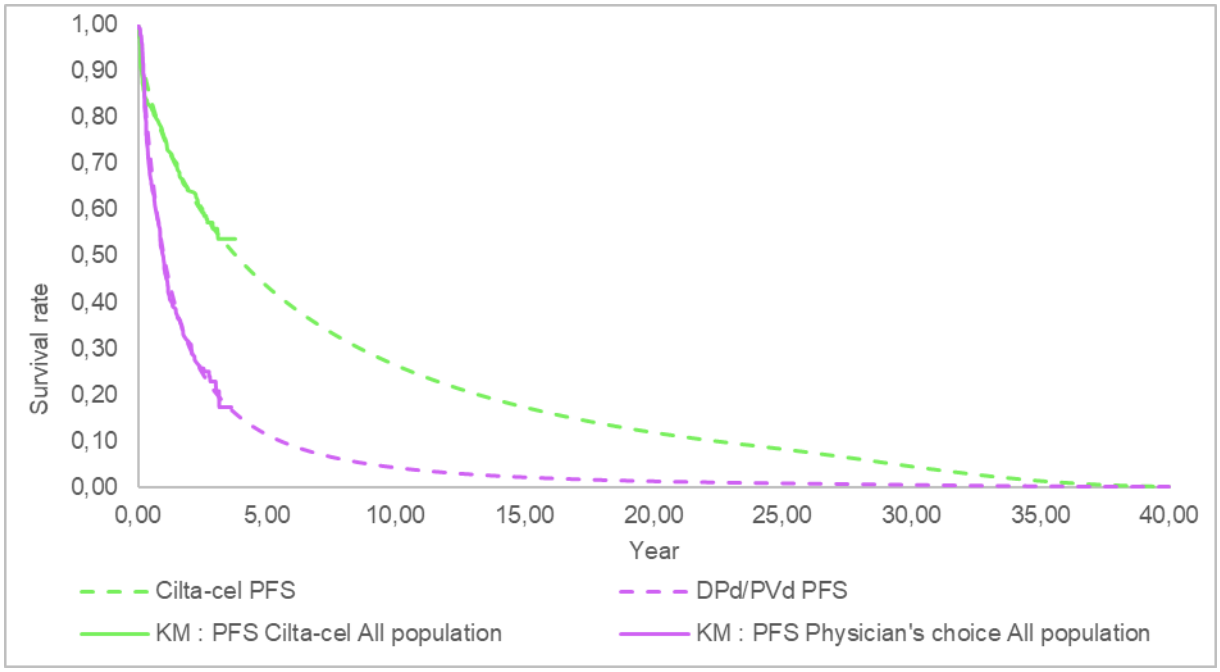
Figur 13. Modellering av PFS (stiplede linjer) i Janssen sin grunnanalyse sammen med Kaplan-Meier kurver (heltrukne linjer) fra CARTITUDE-4. Lognormal er brukt for framskriving i begge behandlingsarmer

DMPs vurdering

Som for OS er også data for PFS i cilta-cel armen umodne, mens komparatorarmen har mer modenhet og intern validitet kan vektlegges i større grad. Lognormal har lavest verdier for statistisk tilpasning og modellert hasard passer observert hasard godt. De ulike parametriske funksjonene gir relativ lik modellering av PFS for komparatorarmen. DMP godtar derfor lognormal som funksjon for modellering av PFS i komparatorarmen. De ulike funksjonene produserer imidlertid svært ulike kurver for PFS i cilta-cel armen. Som for OS, er derfor ekstern validitet vel så viktig som intern validitet for kurvevalg av PFS ved cilta-cel. I CARTITUDE-1 var 33 % av pasientene progresjonsfrie etter fem år. Alle kurvene utenom eksponentiell produserer en PFS godt over dette etter fem år.

I henhold til innspill fra de medisinske fagekspertene anses cilta-cel ikke å være en kurativ behandling hos aktuelle pasienter. Cilta-cel forlenger tid til progresjon, men forventes ikke ha noen vedvarende effekt etter progresjon. Ved modellering med lognormal i cilta-cel armen overskrives hasarden (risikoen for en hendelse) ved PFS av risikoen for å dø i den generelle befolkningen etter omtrent 8 år. Implisitt indikerer dette at cilta-cel er kurativt, som ikke er plausibelt. Av de ulike funksjonene, gir Weibull og gamma en hasard som er mer plausibel over tid. Weibull og gamma reduserer effektforskjellen. Weibull og gamma gir ganske like resultater. DMP velger derfor å endre framskriving av PFS fra lognormal til Weibull i cilta-cel armen og vil vise en scenarioanalyse med gamma. Modelleringen i DMPs hovedanalyse er vist i figuren under. Denne endringen i PFS alene, gir isolert sett stort utslag på IKER selv om inkrementelle QALYs kun reduseres med 0,05. Endringen drives av at kostnader ved etterfølgende behandling i cilta-cel armen øker med nesten en million NOK fordi tid på etterfølgende behandling blir lengre.

I CARTITUDE-4 var 60 % av pasientene i PFS i cilta-cel armen ved 30 måneder. Pasienter som er progresjonsfrie i en lengre periode vil ha lavere risiko for progresjon over tid. DMP vil derfor også vise et scenario med lognormal for framskriving av PFS. Dette scenarioet vil illustrere hva IKER er hos en andel pasienter som er progresjonsfrie over tid og vi vet ikke med sikkerhet hvor mange dette gjelder på grunn av umodne data. Det er med andre ord ikke et plausibel scenario for alle pasientene som inngår i modellen.



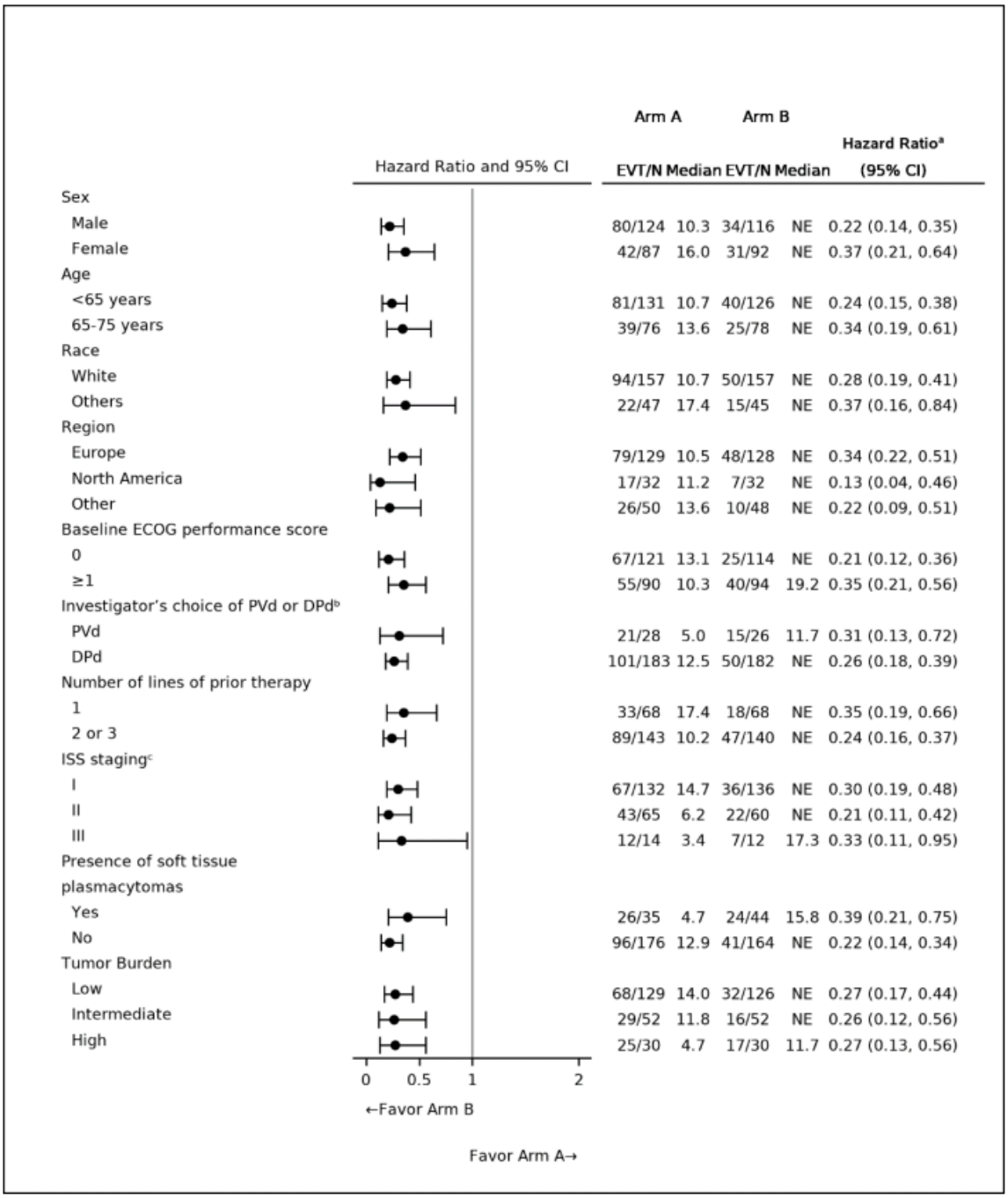
Figur 14. Modellering av PFS (stiplede linjer) i DMPs hovedanalyse sammen med Kaplan-Meier kurver (heltrukne linjer) fra CARTITUDE-4. Lognormal er brukt for framskriving av legens valg og Weibull for framskriving av cilta-cel.

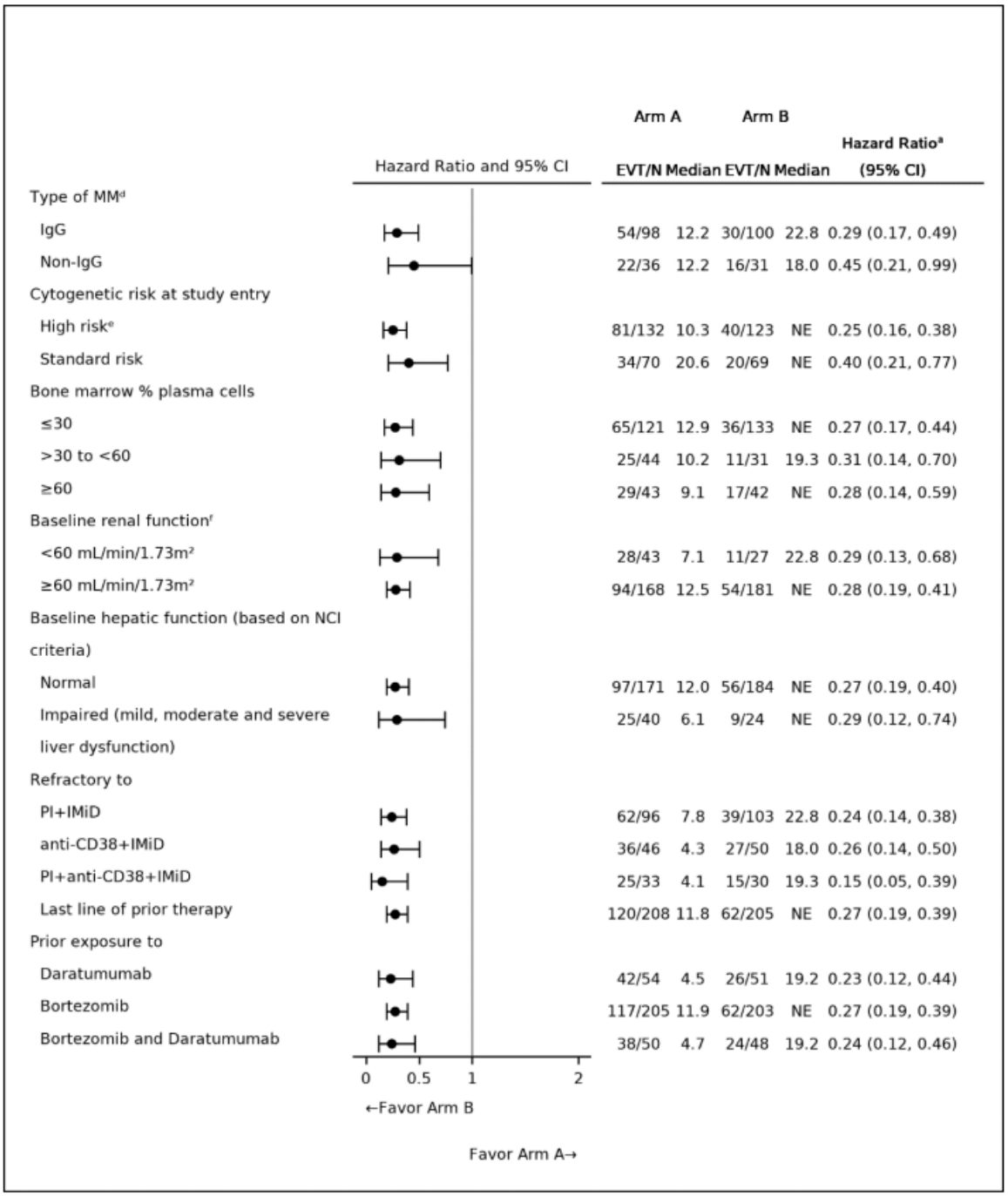
DMPs konklusjon om framskrivning av progresjonsfri overlevelse
DMP legger til grunn det samme som Janssen for modellering av PFS i komparatorarmen (fullparametrisering med lognormal). For cilta-cel-armen endrer DMP fra lognormal til Weibull.

DMP vurderer at data for PFS i cilta-cel armen er umodne og at framskrivingen av PFS er usikker og vil derfor presentere to ytterligere scenarier for framskriving av PFS i cilta-cel armen:
1. Med gamma som også er klinisk plausibel.
2. Med lognormal som viser hva IKER kan være hos pasienter som har vært progresjonsfrie over tid.

3.6.1.3 Subgrupper

Subgruppeanalyser for PFS er vist i figuren under.





Figur 15. Forest plott av subgruppeanalyser for PFS fra CARTITUDE-4. Hentet fra EPAR (12).

DMPs vurdering

Behandlingseffekten av cilta-cel sammenlignet med PC var konsistent på tvers av alle forhåndsspesifiserte subgrupper for PFS. Som beskrevet i kapittel 3.3 mener de medisinske fagekspertene at man ved begrenset produksjonskapasitet vil prioritere pasienter der man forventer størst nytte av behandlingen. De trekker fram pasienter med langsomt-voksende sykdom, de som ikke har ekstramedullær sykdom, de som ikke har fått BCMA-rettet behandling tidligere og pasienter uten høy-risiko sykdom.

3.6.2 Uønskede medisinske hendelser

Innsendt klinisk dokumentasjon

Sikkerhetsdata ble analysert ved hjelp av sikkerhetsanalysesettet (datakutt fra mai 2024), som inkluderte alle 416 pasienter som fikk noen del av studiebehandlingene (definert som en sekvens av leukaferese, overgangsterapi, lymfodeplesjon og cilta-cel-infusjon for cilta-cel-armen og standardterapi [PVd/DPd] for PC-armen).

Alle pasientene i studien opplevde minst 1 bivirkning, og de fleste pasientene i begge armer opplevde bivirkninger av grad 3 eller høyere (cilta-cel: 96,6 %, PC: 97,1 %). Omtrent halvparten av pasientene i begge armer hadde en alvorlig bivirkning (cilta-cel: 47,1 %, PC: 47,1 %). De hyppigst rapporterte grad 3/4 bivirkningene var cytopenier: nøytropeni (cilta-cel: 89,9 %; PC: 85,6 %), trombocytopeni (cilta-cel: 41,3 %, PC: 19,7 %), anemi (cilta-cel: 35,6 %; PC: 19,7 %), lymfopeni (cilta-cel: 20,7 %; PC: 12,0 %) og leukopeni (cilta-cel: 12,0 %; PC: 4,8 %). De vanligste alvorlige bivirkningene rapportert hos ≥5 % av pasientene var COVID-19 lungebetennelse (cilta-cel: 5,8 %; PC: 4,3 %) og lungebetennelse (cilta-cel: 6,7%, PC: 3,8%).

Tabell 18 gir en oversikt over sikkerhetsdata knyttet til behandlingsoppståtte bivirkninger (TEAE). Uønskede hendelser av grad 3 eller høyere som oppstod hos minst 5 % av pasientene er presentert i Tabell 19.

Tabell 18. Oversikt over sikkerhetsdata knyttet til behandlingsoppståtte bivirkninger (TEAE) i CARTITUDE-4.

	Cilta-cel (n = 208)	**PC (n = 208)**
Antall og andel pasienter med ≥1 TEAE, n (%)	208 (100.0)	208 (100.0)
Antall og andel pasienter med ≥ 1 alvorlige bivirkninger*, n (%)	98 (47.1)	98 (47.1)
Antall og andel pasienter med TEAE-hendelser grad ≥ 3**, n (%)	201 (96.6)	202 (97.1)
Antall og andel pasienter som opplever en TEAE som resulterer i død, n (%)	15 (7.2)	9 (4.3)
Antall og andel pasienter som avbrøt behandling med cilta-cel på grunn av TEAE, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Antall og andel pasienter som avbrøt behandling med daratumumab på grunn av TEAE, n (%)	1 (0.5)	12 (5.8)
Antall og andel pasienter som avbrøt behandling med bortezomib på grunn av TEAE, n (%)	0 (0.0)	1 (0.5)
Antall og andel pasienter som avbrøt pomalidomidbehandling på grunn av TEAE, n (%)	5 (2.4)	20 (9.6)
Antall og andel pasienter som avbrøt deksametasonbehandling på grunn av TEAE, n (%)	2 (1.0)	41 (19.7)

Innsendt helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske modellen inkluderer uønskede hendelser av grad 3 eller høyere som oppstod hos minst 5 % av pasientene fra CARTITUDE-4. Cytokinfrigjøringssyndrom (CRS) er inkludert også for grad 1 og 2. Janssen har inkludert nyttetap (se kapittel 3.6.3) og kostnader (se kapittel 3.6.3) som følge av uønskede hendelser i den helseøkonomiske modellen.

Tabell 19. Uønskede hendelser av grad 3 eller høyere som oppstod hos minst 5 % av pasientene i CARTITUDE-4

Event	**Cilta-cel**	**PC**
CRS, Grade 1-2	63.5%	0.5%
Neurotoxicity, Grade 1-2	14.9%	0.0%
Anemia	35.6%	14.9%
Fatigue	1.9%	1.9%
Febrile neutropenia	5.3%	4.3%
Leukopenia	12.0%	4.8%
Lymphopenia	21.2%	12.0%
Neutropenia	89.9%	82.2%
Pneumonia	4.3%	5.8%
Thrombocytopenia	41.8%	19.7%
Hypogammaglobulinemia	7.7%	1.0%

Abbreviations: cilta-cel = ciltacabtagene autoleucel; CRS = cytokine release syndrome.

DMPs vurdering

EMA har vurdert at sikkerhetsprofilen til cilta-cel er akseptabel sett opp mot forventet nytte gjennom prosedyren for innvilgelse av markedsføringstillatelse. Forskjeller mellom intervensjon og komparator i forekomst av bivirkninger med særlig betydning for livskvalitet og/eller ressursbruk, og hvordan dette ivaretas i den helseøkonomiske modellen, er det som er mest relevant for metodevurderingen.

Endringer i uønskede hendelser gir lite utslag på IKER, så DMP legger derfor til grunn modellerte bivirkninger uten å ha vurdert dem inngående.

DMPs konklusjon om uønskede medisinske hendelser

DMP legger til grunn det samme som Janssen i sin hovedanalyse for modellering av uønskede hendelser.

3.6.3 Livskvalitet

Innsendt klinisk dokumentasjon

Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Janssen, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet, er vist i Appendiks 3.

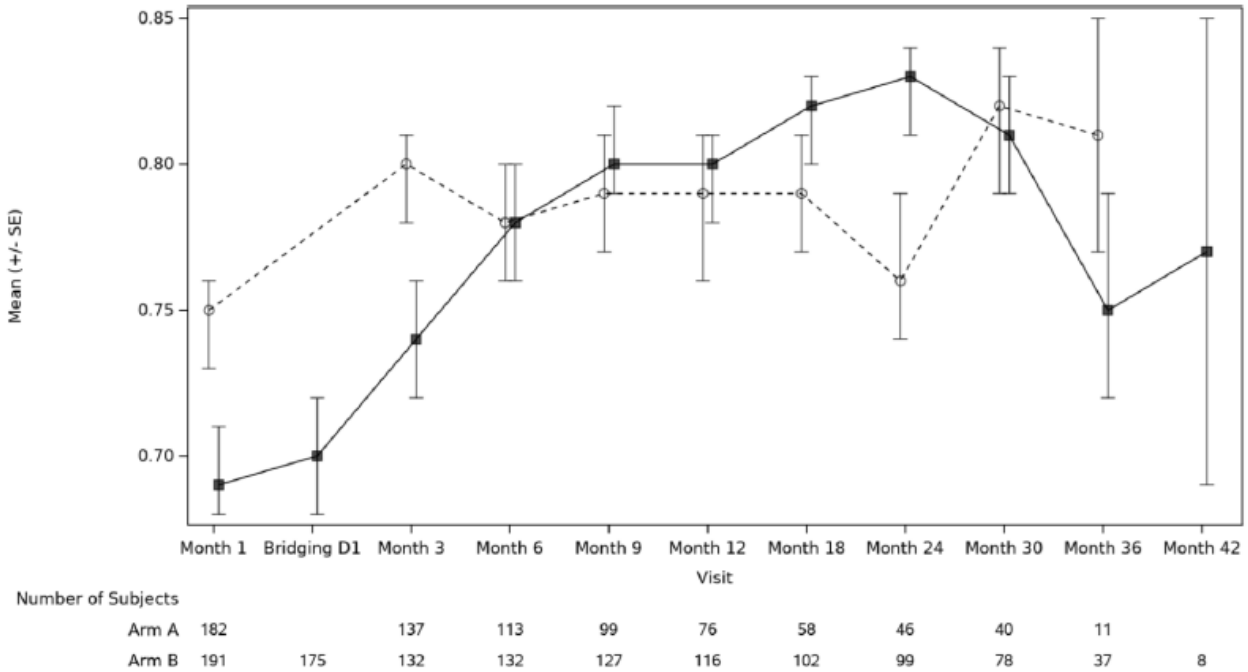
Pasientrapporterte utfallsmål var inkludert blant de sekundære endepunktene i CARTITUDE-4 og data ble samlet inn med utfallsinstrumentene MySIm-Q, Patient Global Impression of Symptom Severity (PGIS), Patient-Reported Outcomes-versjon av Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE), EORTC QLQ-C30, og EQ-5D-5L. DMP benytter EQ-5D i sine metodevurderinger og vil derfor kun presentere data for dette utfallsmålet. Både den visuelle analoge skalaen (VAS) og det beskrivende systemet til EQ-5D-5L ble fanget opp i CARTITUDE-4-studien

EQ-5D ble administrert ved baseline og hver 3. måned (dvs. måned 3, 6, 9, 12, 18, 24 og 30) til sykdomsprogresjon. Pga. ulike behandlingsregimer i de to armene, er resultatene rapportert ved bruk av tidspunkt som korresponderer til omtrent samme studiedag for hver behandlingsarm (Tabell 57). Tid til forverring ble definert som tiden fra randomisering til det første tidspunktet hvor en reduksjon i skår var minst halvparten av et standardavvik fra baseline-verdier og uten påfølgende forbedring til en skår over dette nivået. Standardavvik ble beregnet fra skårene ved baseline og kombinerte begge behandlingsgruppene.

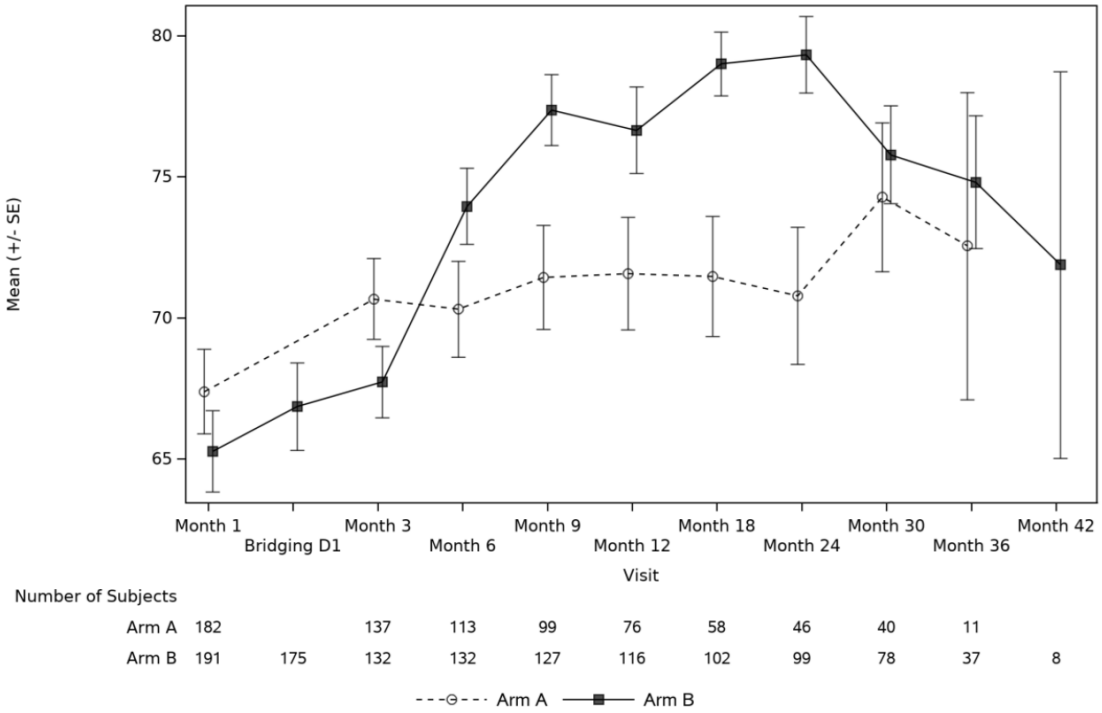
Etterlevelsesrater er presentert i appendiks 3,Tabell 58. Generelt var etterlevelsen god ved studiestart, men gikk ned over tid.

Baseline-score for EQ-5D-5L var generelt lik i cilta-cel og PC-gruppen. Pasienter i begge gruppene rapporterte dårligere score for fysisk og sosial funksjon samt smerte- og tretthetssymptomer ved baseline sammenlignet med befolkningen generelt.

Gjennomsnittlig EQ-5D-5L og EQ-VAS (visuell analog skala, ikke benyttet i den helseøkonomiske modellen) målt i CARTITUDE-4 score er presentert i henholdsvis Figur 16 og Figur 17.



Figur 16. Gjennomsnittlig EQ-5D-5L målt i CARTITUDE-4. Arm A: legens valg, arm B: cilta-cel



Figur 17. Gjennomsnittlig EQ VAS målt i CARTITUDE-4. Arm A: legens valg, arm B: cilta-cel

Innsendt helseøkonomisk modell

Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Janssen, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell, er vist i Appendiks 3.

Modellen har to stadier hvor det er benyttet nyttevekter for å modellere helserelatert livskvalitet:

1. Livskvalitetsvekter knyttet til helsetilstanden progresjonsfri (PF) i modellen, uavhengig av behandling.

2. Livskvalitetsvekter knyttet til helsetilstanden progrediert (PD) i modellen, uavhengig av behandling.

Nyttevektene i den helseøkonomiske modellen er vist i tabellen under. Janssen har beregnet nyttevekter i modellen med to metoder. Den ene, er en mixed-model repeated measures (MMRM) metode som har beregnet nytten ved PFS og PD med to ulike modeller. Den andre, er med en MMRM modell for PFS og PD med én modell, ettersendt på forespørsel av DMP.

Det er også inkludert nyttetap knyttet til uønskede hendelser, se Tabell 21.

Tabell 20. Nyttevekter per helsestadium i innsendt helseøkonomisk modell. Fete verdier representerer nyttevektene benyttet i Janssen sin grunnanalyse.

Helsestadie	Nyttevekt (SE)	Instrument	Metode	Tariff
Progresjonsfri	**0.86 (0.004)**	EQ-5D-5L	MMRM modell separat for PFS og PD med «unstructured covariance matrix» for PFS og “compound symmetry correlation” for PD	Norsk
Progrediert	**0.80 (0.015)**	EQ-5D-5L		Norsk
Progresjonsfri	0,79 (0,004)	EQ-5D-3L	MMRM modell separat for PFS og PD med «unstructured covariance matrix» for PFS og “compound symmetry correlation” for PD	Britisk
Progrediert	0,71 (0,016)	EQ-5D-3L		Britisk
Progresjonsfri	0,82 (0,008)	EQ-5D-5L	En MMRM modell for PFS og PD, på etterspørsel av DMP	Norsk
Progrediert	0,81 (0,010)	EQ-5D-5L		Norsk
Progresjonsfri	0,75 (0,009)	EQ-5D-3L	En MMRM modell for PFS og PD, på etterspørsel av DMP	Britisk
Progrediert	0,74 (0,012)	EQ-5D-3L		Britisk

Tabell 21. Nyttetap og varigheten av uønskede hendelser i innsendt helseøkonomisk modell

Adverse events	Duration of AEs (days)	Reference	Disutility	Reference	AE-related utility decrement
CRS, Grade 1-2	3.58	CARTITUDE-4	-0.0500	Howell 2022 (14)	-0.0005
CRS, Grade 3+	5.00	CARTITUDE-4	-0.7639	Howell 2022 (14)	-0.0105
Neurotoxicity, Grade 1-2	131.52	CARTITUDE-4	0.0000	Assumed to be captured as part of CRS disutility	0.0000
Neurotoxicity, Grade 3+	16.20	CARTITUDE-4	0.0000	Assumed to be captured as part of CRS disutility	0.0000
Anaemia	16.78	CARTITUDE-4	-0.3100	Partial Review TA171 (15)	-0.0139
Fatigue	95.75	CARTITUDE-4	-0.1150	TA 897 (16)	-0.0150
Febrile neutropenia	6.90	CARTITUDE-4	-0.3900	TA 510 (Launois 1996) (17)	-0.0071
Hypertension	36.20	CARTITUDE-4	0.0000	TA 573 (assume no QoL impact, controlled by medication) (18)	0.0000
Infusion-related reaction	4.25	CARTITUDE-1	0.0000	Placeholder	0.0000
Leukopenia	37.31	CARTITUDE-4	-0.0650	Partial Review TA171 (15)	-0.0019
Lymphopenia	65.26	CARTITUDE-4	-0.0650	Partial Review TA171 (15)	-0.0114
Neutropenia	45.56	CARTITUDE-4	-0.1500	Partial Review TA171 (15)	-0.0162
Pneumonia	16.10	CARTITUDE-4	-0.1900	Partial Review TA171 (15)	-0.0054
Respiratory infection	9.25	CARTITUDE-4	-0.1900	Assumed the same as infection	-0.0048
Sepsis	33.00	CARTITUDE-4	-0.2000	TA 510 (Tolley 2013)(17)	-0.0170
Thrombocytopenia	51.36	CARTITUDE-4	-0.3100	Partial Review TA171 (15)	-0.0412
Viral infection	7.00	Placeholder	-0.1900	TA559 (2018) (19)	-0.0036
Hypogamma-globulinemia	136.44	CARTITUDE-4	0.0000	Placeholder	0.0000

DMPs vurdering

DMP mener det er en styrke at det er brukt livskvalitetsdata direkte fra studien som ligger til grunn for modellert effekt, CARTITUDE-4, med det foretrukne måleinstrumentet, EQ-5D. Studien var åpen, som kan føre til skjevheter i målinger mellom de to behandlingsarmene. DMP støtter derfor at det benyttes nyttevekter uavhengig av hva slags behandling pasientene mottar i modellen. Dette minsker normalt risikoen for bias og øker den interne validiteten av disse målingene. PRO målinger var inkludert som et sekundært endepunkt. Etterlevelsen av spørreskjemaene var generelt god og lik mellom behandlingsarmene.

Janssen har benyttet seg av norske tariffer i sin grunnanalyse. DMP ender til britiske tariffer i tråd med gjeldene praksis på innsendingstidspunktet. For saker mottatt fra 1. september 2025 vil DMP imidlertid gå over til en praksis der norske tariffer hovedsakelig benyttes, derfor presenteres en scenarioanalyse med norske tariffer i denne rapporten.

Nyttevektene i Janssen sin grunnanalyse er beregnet med mixed-model repeated measures (MMRM) modeller for helsestadiene separat, fremfor én modell for helsestadiene samlet. Janssen hevder at sistnevnte gjør at nytten for PFS blir påvirket av målingene av pasienter som progredierer tidlig fordi metoden antar at observasjoner over tid fra samme pasienter er korrelert. DMP mener at Janssens foretrukne metode fører til at nyttevektene er overestimerte og at forskjellen i nytte mellom PFS og PD er overestimert fordi de har gjort regresjoner per syklus som i praksis ikke vil justere for repeterte målinger. DMP etterspurte derfor beregning av nyttevekter for PFS og progrediert tilstand basert på én modell. Som vist i Tabell 20, gir denne metoden en forskjell i nytte mellom PFS og progrediert på 0,01, som ikke er klinisk plausibelt og gir en minimal forskjell mellom PFS og progrediert sykdom sammenlignet med tidligere metodevurderinger av myelomatose (20, 21). Myelomatose er en kronisk sykdom pasientene lever lenge med. Dette kan tale for at nytten fluktuerer mer enn modellen klarer å fange opp. Ved progresjon vil man typisk se et fall i livskvalitet, som vil gå opp igjen over tid på behandling og stabilisering av sykdommen som kan tale for en tilnærmet lik nytte mellom PFS og første progresjon over tid. Noen av disse pasientene vil igjen progrediere og få et ytterligere fall i livskvalitet. Dette taler for at forskjellen mellom PFS og progrediert sykdom over tid vil være større enn beregnet med metoden DMP etterspurte for beregning av nyttevekter. Hva den reelle nytten ved progrediert sykdom vil være finnes det ikke gode data på fordi en begrenset andel progredierte i CARTITUDE-4, og nytten er ikke målt mer enn 3 år. Siden Janssen sin metode med to MMRM-modeller trolig overestimerer forskjellen mellom PFS og PD, og MMRM-metoden for PFS og PD med en modell underestimerer forskjellen, velger DMP å benytte et gjennomsnitt i sin hovedanalyse.

Nyttevektene i DMP sin hovedanalyse er vist i tabellen under.

Tabell 22. Nyttevekter benyttet i DMPs hovedanalyse

Helsestadie	Nyttevekt (SE)	Instrument	Metode	Tariff
Progresjonsfri	0,770	EQ-5D-3L	Et gjennomsnitt av to ulike metoder benyttet for beregning av nyttevekter (se Tabell 20).	Britisk
Progrediert	0,725	EQ-5D-5L		Britisk

Endringer i nyttetap knyttet til uønskede hendelser har liten innvirkning på resultatet i analysen, så DMP legger til grunn det samme som Janssen uten å ha vurdert dem inngående.

DMPs konklusjon om livskvalitet.
DMP legger til grunn det samme som Janssen, men endrer følgende:
-Tariff for å verdsette nyttevektene er britisk, konvertert til 3L fra 5L etter gjeldene praksis.
-Et gjennomsnitt av Janssen sine to metoder for beregning av nyttevekter ved PFS og PD.

3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell

Legemiddelprisene i Janssen sin innsendte grunnanalyse er basert på apotekets maksimale utsalgspris (maksimal AUP) uten merverdiavgift (mva.) for samtlige legemidler i analysen, slik gjeldende retningslinjer krever. DMP har oppdatert legemiddelpriser og pakninger etter gjeldende bruk.

3.7.1 Kostnader for intervensjonen cilta-cel

Innsendt dokumentasjon

Behandling med cilta-cel inkluderer kostnader knyttet til leukaferese, overgangsbehandling, forbehandling, samtidig behandling, legemiddelkostnader og sykehusinnleggelse. Disse er vist i tabellene under.

Tabell 23. Kostnader for leukaferese

Enhetskostnad	Kilde	Antall leukafereser	Kilde	Totale kostnader for leukaferese
61 719	Metodevurdering av axi-cel (22). KPI justert til 2024 verdi	1,07	CARTITUDE-4	66 039

Tabell 24. Kostnader for overgangsbehandling

Antagelser	Verdi	Kilde
Gjennomsnittlig varighet (uker)	7,75	CARTITUDE-4
Andel pasienter som mottar overgangsbehandling	100 %	CARTITUDE-4
Type overgangsbehandling og fordeling		CARTITUDE-4
DPd	87,5 %	
PVd	12,5 %	
Legemiddelkostnader	465 682	Som beregnet for komparator
Administrasjon	1 741	Som beregnet for komparator
Reise	10 241	Som beregnet for komparator
Totale kostnader	**477 665**	

Tabell 25. Kostnader for forbehandling

Antagelser	Verdi	Kilde
Andelen pasienter som mottar forbehandling	94,2 %	CARTITUDE-4
Varighet	3 dager	CARTITUDE-4
Legemiddelkostnader (syklofosfamid og fludarabin)	6 417	Dosert som beskrevet i kapittel 3.4
Administrasjon	20 716	Som beskrevet i kapittel 3.7.4
Reise	4 489	Som beskrevet i kapittel 3.7.7
Totale kostnader	**31 622**	

Tabell 26. Kostnader for samtidig behandling

Behandling	Preparat	Pris per pakning	Insidens	Kilde/ antagelse	Kostnad per behandling
Profylaktisk intravenøst immunglobulin	Privigen 20 g Hetteglass for intravenøs administrering	16 369	47 %	CARTITUDE-4	81 298
	Xembify 10 g Hetteglass for subkutan administrering	8 397	3,5 %		
Profylakse mot virusinfeksjoner	Valaciclovir Sandoz 500 mg 42 tabletter	338	1,5 %	CARTITUDE-4	225
Profylakse mot bakterielle infeksjoner	Levofloxacin Macure 500 mg 10 tabletter	845	27,8 %	CARTITUDE-4	1 183
Profylakse mot sopp	*Fluconazol Krka 200 mg 28 tabletter	1 269	45,9 %	CARTITUDE-4	1 112
Totale kostnader					**82 141**

*Oppdatert preparat etter gjeldene bruk i foretakene
** Andelen pasienter som mottok profylaktisk intravenøst immunglobulin i cilta-cel armen minus andelen som mottok profylaktisk intravenøst immunglobulin i legens valg armen

Tabell 27. Legemiddelkostnader for cilta-cel i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva.

Behandling	Paknings-størrelse og form	Dosering	Pris per pakning	Relativ dose-intensitet (RDI)	Kostnad per administrasjon
Cilta-cel (Carvykti)	1 pose med infusjonsvæske	Engangs-behandling	4 369 553	90,4 %	3 949 403

Tabell 28. Kostnader for sykehusinnleggelse ved behandling med cilta-cel

	Antall dager	Kilde	Enhetskostnad	Kilde	Totale kostnader
Sykehusinnleggelse	16,6	CARTITUDE-4	21 531	Liggedøgn – DMPs Enhetskostnader 2024, KPI juster til 2024 kostnader	357 415
Reisekostnader					3 176
Totale kostnader					**360 591**

DMPs vurdering

Leukaferese

Kilden for leukaferese i metodevurderingen av axi-cel er basert på et estimat fra Oslo universitetssykehus, og i tråd med tidligere metodevurderinger av CAR-T behandling (23). DMP beholder Janssen sin modellering av leukaferese.

Overgangsbehandling

Se kapittel 3.4.2 for DMPs vurdering av modellering av overgangsbehandling. For modellering av kostnadene for legemiddelbehandlingen, se kapitel 3.7.2. DMP beholder Janssen sin modellering av overgangsbehandling.

Forbehandling

Modelleringen av kostnader ved forbehandling er i tråd med CARTITUDE-4 og preparatomtalen for cilta-cel. DMP beholder derfor Janssen sin modellering av forbehandling.

Samtidig behandling

Modelleringen av samtidig behandling er i tråd med CARTITUDE-4. For administrering av profylaktisk immunglobulin mottok majoriteten av pasientene intravenøs infusjon, men Janssen har ikke lagt inn kostnader for administrering og reisevei. I klinisk praksis etterstrebes det at pasienter på langvarig behandling med immunglobuliner skal administrere dette selv hjemme. Dessuten gir et tillegg av kostnader ved administrering og reisevei lite utslag på IKER, så DMP beholder Janssen sin modellering av profylaktisk immunglobulin. Endringer i øvrige antagelser for modelleringen av samtidig behandling gir lite utslag på IKER, så DMP beholder Janssen sin modellering av samtidig behandling uten å vurdere den inngående.

Sykehusinnleggelse

Antall dager pasientene er innlagt er basert på CARTITUDE-4 i tillegg er andelen pasienter som blir lagt inn justert med 94,2 % i tråd med andelen som gjennomgikk forbehandling. I henhold til OUS sin metodebok av standardisert pasientforløp ved behandling med CAR-T hos pasienter med lymfom er følgende innleggelser inkludert (24):

- 2-3 dagers innleggelse ifm. høsting av T-celler

- 1 dag innleggelse ifm. forbehandling med lymfodepleterende behandling
- Minst 7 dager innleggelse etter infusjon med CAR-T. Etter dette skal pasienten være i nærheten (reiseavstand ikke mer enn 2 timer) av radiumhospitalet 4 uker etter infusjon.

Dette tilsvarer totalt sykehusinnleggelser på minst 10 til 11 dager, mens noen pasienter vil ha flere innleggelsesdager enn dette. Antall sykehusinnleggelser fra CARTITUDE sammenfaller med innspill fra en medisinsk fagekspert som anslår at pasientene blir lagt inn i omtrent 14 dager. DMP mener derfor at Janssen sin modellering av sykehusinnleggelser synes å være et rimelig anslag.

Janssen har uoppfordret ettersendt dokumentasjon der de hevder at sine opprinnelig anslag for sykehusinnleggelser er overestimert. Både med tanke på antall innleggelser på sykehus versus sykehushotell og med tanke på enhetskostnaden. De henviser til tidligere metodevurderinger av CAR-T-behandling hos andre pasientgrupper der kilden for liggedøgn er Lindemark 2017 (25). Denne er omtalt i dokumentasjonsrapporten for enhetskostnader (26), men ikke den anbefalte kilden til liggedøgn, som er basert på Samdata fra Helsedirektoratet. DMP mener kostnaden fra enhetskostnadsdatabasen er basert på et mer robust tallgrunnlag enn Lindemark. Førstnevnte er basert på Samdata fra Helsedirektoratet, som er landsdekkende, mens Lindemark er basert på tall fra et begrenset antall sykehus. DMP beholder derfor enhetskostnaden i Janssen sin opprinnelige innsendelse.

Janssen hevder også at pasientene først er lagt inn i 7 dager ifm. infusjon og at resterende dager er pasientene lagt inn på sykehushotell, men de har ikke tatt hensyn til innleggelsene ifm. høsting av T-celler og lymfodeplesjon samt de eventuelle ukene pasientene er nødt til å oppholde seg i nærheten av Radiumhospitalet etter infusjon. En endring til minimumsdager med sykehusinnleggelser som angitt over på 11 dager og resterende dager på sykehushotell gir ikke stort utslag på IKER. DMP velger derfor å beholde modelleringen av sykehusinnleggelser som opprinnelig innsendt av Janssen.

3.7.2 Legemiddelkostnader for komparator

Innsendt dokumentasjon

Tabellen under viser legemiddelkostnader for legens valg i innsendt analyse.

Tabell 29. Kostnader relatert til komparator i innsendt modell

Behandling	Administrering, legemiddelform og pakningsstørrelse	Dosering	Kostnad pr. pakning (NOK)	Relativ dose-intensitet (RDI)*	Ukentlig kostnad (NOK)
DVd - 28 dagers behandlingssyklus					**65 334**
Daratumumab	Subkutan, hetteglass 1800 mg	1800 mg ukentlig uke 1-8	58 216	96 %	58 216
		1800 mg hver andre uke fra uke 9-25			29 108
		1800 mg hver fjerde uke fra uke 26			14 554
Bortezomib	Subkutan, hetteglass 3,5 mg	1,3 mg per m^2 ukentlig på dag 1, 8 og 15 inntil 8 behandlingssykluser	9 201	92 %	6 901
Deksametason	Tablett, 100 stk a 1 mg	40 mg ukentlig på dag 1, 8 og 15 opp til 8 behandlingssykluser	543	79 %	217
PVd - 21 dagers behandlingssyklus					
Pomalidomid	Oral, kapsel, 21 stk a 4 mg	4 mg daglig med en uke opphold hver behandlingssyklus	4 018	77 %	687
Bortezomib	Subkutan, hetteglass 3,5 mg	1,3 mg/ m^2 to ganger ukentlig i to uker, med en uke opphold, de første 24 ukene	9 201	92 %	11 287
		Fra uke 25: 1,3 mg/ m^2 en gang ukentlig i to uker, med en uke opphold			5 643
Deksametason	Tablett, 100 stk a 4 mg	20 mg de samme dagene som bortezomib	705	79 %	47

DMPs vurdering

For legemiddelkostnader har Janssen tatt hensyn til svinn, dvs. at hele hetteglass benyttes. Dette er i tråd med DMP sin praksis i tidligere metodevurderinger. DMP beholder Janssen sin modellering av legemiddelkostnader for komparator, foruten relativ doseintensitet, se kapittel 3.4.

3.7.3 Legemiddelkostnader for etterfølgende behandling

Innsendt dokumentasjon

Legemiddelkostnader for etterfølgende behandling er basert på andelen etterfølgende behandling vist i Tabell 9 og dosering og beregningen av de ulike behandlingsregimene som benyttes som etterfølgende behandling vist i Tabell 50, Appendiks 1. Tabellen under viser totale ukentlige kostnader ved etterfølgende behandling per behandlingsarm. I DMPs hovedanalyse er gjennomsnittlig behandlingsvarighet 146 uker og 131 uker for de som mottar henholdsvis cilta-cel og legens valg.

Tabell 30. Totale ukentlige kostnader ved etterfølgende behandling, per pasient, i de to behandlingsarmene (kilde:)

	Ukentlig kostnad (NOK)
Cilta-cel	32 315
Legens valg	31 973

DMPs vurdering

Som for beregning av legemiddelkostnader ved komparator har Janssen tatt hensyn til svinn. De fleste kombinasjonsbehandlingene er modellert i tråd med forventet bruk i klinisk praksis, utenom DVd, teklistamab og karfilzomib. For etterfølgende behandling med DVd endrer DMP på modellert dosering som beskrevet i kapittel 3.5. For teklistamab endrer DMP på doseringen i tråd med doseringen som ligger til grunn for beslutning om innføring:

- Første syklus (28 dager): Step-up-doser første uken, og deretter ukentlig.
- Andre syklus (28 dager): Hver 14. dag. 1,5 mg/kg.
- Tredje syklus og videre: Hver 28. dag. 3 mg/kg

Dette innebærer omtrent en halvering av kostnadene til teklistamab siden anbefalt vedlikeholdsdose (i preparatomtalen) er 1,5 mg/kg ukentlig.

I klinisk praksis doseres karfilzomib en gang i uken framfor to ganger ukentlig. Karfilzomib inngår i kombinasjonsbehandlingene DKd, IsaKd, Kd, KRd og KPd. For de tre førstnevnte endrer DMP fra 56 mg/m^2 to ganger i uken til 70 mg/m^2 en gang i uken, i tråd med handlingsprogrammet. For KRd og KPd endrer DMP fra 27 mg/m2 to ganger i uken til 56 mg/m2 en gang i uken som beskrevet i kurbiblioteket for KRd (27).

DMP legger også inn doseintensitet for isatuksimab i tråd med RDI for daratumumab i modellen.

3.7.4 Administrasjonskostnader

Innsendt dokumentasjon

Administrasjonskostnader er lagt ved per produkt som administreres enten subkutant eller som intravenøs infusjon. Enhetskostnadene er vist i tabellen under.

Tabell 31. Enhetskostnader for administrasjon av legemidler

Type administrasjon	Enhetskostnad (NOK)	Kilde
Infusjon	3 662	DMPs enhetskostnadsdatabase, KPI justert til 2024 verdier
Subkutan	270	
Oral	0	Antagelse

DMPs vurdering

Endring av kostnader for administrering av legemidler har liten innvirkning på IKER. DMP beholder derfor Janssen sin modellering av administrasjonskostnader uten å ha vurdert det inngående.

3.7.5 Kostnader ved uønskede hendelser

Innsendt dokumentasjon

Janssen har hovedsakelig benyttet seg av ulike DRG koder for å beregne enhetskostnaden ved uønskede hendelser. For kostnader ved CRS av grad 3 eller høyere, er det antatt kostnaden av tre hetteglass med tocilizumab og innleggelse ved sykehus i tre dager. Kostnader ved uønskede hendelser er modellert som en engangskostnad ved behandlingsstart per behandlingsarm. Disse er presentert i tabellen under.

Tabell 32. Totale kostnader relatert til uønskede behandlingsrelaterte hendelser, per pasient, i de to behandlingsarmene (kilde:)

	Total kostnad (NOK)
Cilta-cel	107 967
Legens valg	69 536

DMPs vurdering

Endringer av kostnader knyttet til uønskede hendelser har liten innvirkning på IKER. DMP beholder derfor Janssen sin modellering av kostnader uten å ha vurdert dem inngående.

3.7.6 Kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomiske modell

Innsendt dokumentasjon

For beregning av ressursbruk ved helsestadiene i modellen, har Janssen brukt legebesøk og undersøkelser og deres respektive andeler fra en metodevurdering av DVd i NICE (National Institute for Health and Care Excellence)(28). Enhetskostnadene er hentet fra DMPs enhetskostnadsdatabase.

Tabell 33. Enhetskostnader og frekvenser ved oppfølging ved helsestadiene i modellen

Item	**Unit Cost (NOK)**	**PFS**			**PPS, All Treatment Arms**
		Cilta-cel post infusion monitoring (Day 17-112)	**Cilta-cel (Day 113 onward)**	**PC**	
Haematologist visit	1,023	0.29	0.23	0.23	0.23
Full blood count	145	0	0.21	0.21	0.21
Biochemistry	145	0.29	0.19	0.19	0.19
Protein electrophoresis	145	0.29	0.25	0.13	0.13
Quantitative immunoglobulin	145	0.29	0.25	0.12	0.12
Urinary light chain excretion	145	0	0.25	0.05	0.05
Vital signs, including oxygen saturation	145	0.29	0	0	0
Serum calcium corrected for albumin	145	0	0.25	0	0
24-hour urine protein electrophoresis sample	145	0.29	0	0	0
Weekly cost by health state (NOK)	N/A	**499**	**438**	**337**	**337**

DMPs vurdering

Det er rimelig at det vil medføre noe ekstra kostnader for oppfølging av sykdommen etter behandling med cilta-cel sammenlignet med legens valg når pasientene er progresjonsfrie de første 112 dagene. Medisinske fageksperter har gitt innspill om at det vil være tett poliklinisk oppfølging de tre første månedene etter behandlingen. Anslagsvis vil dette gjelde ukentlig besøk i poliklinikken initialt, med

gradvis mindre oppfølging. Etter et års tid kan pasientene få oppfølging typisk hver tredje måned. DMP har derfor undersøkt en endring i ressursbruken dag 17 til 112 fra 0,29 besøk hos hematolog ukentlig til 1 hematolog i uken som monitorering etter infusjon med cilta-cel. Dette ga minimalt utslag på IKER. DMP har ikke validert øvrig bruk av helsetjenester ved monitorering av sykdommen inngående, da endringer i disse heller ikke gir stort utslag på IKER. DMP beholder derfor Janssen sin modellering av frekvenser i helsetjenestebruk.

DMP endrer imidlertid på enhetskostnaden for hematolog til DRG-kode 9160 Poliklinisk konsultasjon vedr sykdommer ved bloddannelse eller i immunsystemet.

3.7.7 Øvrige kostnader

Innsendt dokumentasjon

Andre kostnader i den helseøkonomiske analysen er knyttet til livets sluttfase og pasientreise, vist i tabellen under.

Tabell 34. Øvrige kostnader i innsendt modell

Type administrasjon	Enhetskostnad (NOK)	Kilde
Livets sluttfase	62 907	DRG kode 959W Palliativ dagbehandling i regi av palliativt senter multiplisert med 14 (dager)
Pasientreise	1 588	DMPs enhetskostnadsdatabase, en pasientreise multiplisert med 2.

DMPs vurdering

Kostnadene er hentet fra DMPs enhetskostnadsdatabase. DMP beholder derfor Janssen sin modellering av øvrigkostnader.

3.7.8 DMPs konklusjon om ressursbruk og kostnader i helseøkonomisk modell

DMPs konklusjon

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som Janssen, men endrer følgende:
-Legemiddelpriser og -pakninger er oppdatert
-Dosering og relativ doseintensitet ved etterfølgende behandling er oppdatert etter forventet bruk i klinisk praksis
-Enhetskostnad for poliklinisk konsultasjon er basert på DRG kode 9160 fremfor Legebesøk - Spesialist (unntatt i allmennmedisin) fra enhetskostnadsdatabasen

4. Analyseresultater

4.1 Kostnad-per-QALY analyse

Her presenteres resultater basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater med konfidensielle priser er i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

4.1.1 Firmaets grunnanalyse

Tabell 35. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse med legens valg som komparator. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Cilta-cel	Legens valg	Differanse
Totale kostnader (NOK)	**7 668 287**	**5 236 769**	**2 431 518**
Kostnader ved PFS	*5 210 491*	*2 239 759*	*2 970 732*
Kostnader ved progrediert sykdom	*2 457 796*	*2 997 010*	*-539 214*
Totale QALYs	**8,50**	**4,77**	**3,73**
PFS	*5,96*	*1,75*	*4,21*
Progrediert sykdom	*2,58*	*3,05*	*-0,47*
Helsetap (bivirkninger)	*-0,04*	*-0,03*	*-0,02*
Totale leveår	**10,34**	**5,92**	**4,42**
PFS	*7,03*	*2,05*	*4,98*
Progrediert sykdom	*3,30*	*3,87*	*-0,57*
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			**652 378**
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			550 371

4.1.2 DMPs hovedanalyse: legens valg som komparator

Basert på DMPs vurderinger i kapitlene over har DMP gjort en egen hovedanalyse. Forutsetningene er som i Janssen sin analyse bortsett fra følgende:

- Dosering av DVd i legens valg som 28-dagers behandlingssykluser fremfor 21-dagers behandlingssykluser.
- Behandlingsvarighet av legens valg som behandlingsvarighet (TTD)-kurver fremfor PFS-kurver
- For legemiddelbruk ved legens valg legges det til grunn relativ doseintensitet fremfor andelen doser hoppet over
- Framskriving av OS i cilta-cel armen er Weibull fremfor lognormal
- Framskriving PFS i cilta-cel armen er Weibull fremfor lognormal
- Instrumentet for beregning av nyttevekter er EQ-5D-3L med britiske tariffer framfor -5L med norske tariffer
- Metode for beregning av nyttevekter er et vektet snitt av de to innsendte metodene
- Legemiddelpriser og -pakninger er oppdatert
- Dosering og relativ doseintensitet ved etterfølgende behandling er oppdatert etter forventet bruk i klinisk praksis
- Enhetskostnad for poliklinisk konsultasjon er basert på DRG kode 9160 fremfor Legebesøk - Spesialist (unntatt i allmennmedisin) fra enhetskostnadsdatabasen

I tabellen under presenteres effekten av de ulike endringene DMP har gjort med utgangspunkt i Janssen sin grunnanalyse. Effekten av de ulike endringene presenteres enkeltvis, ikke aggregert. Endring i de ulike forutsetningene kan påvirke hverandre i samme retning eller motvirke hverandre. Det er dermed ikke mulig å summere alle endringene i tabellen under.

Tabell 36. Enkeltvis virkning på IKER av endringene DMP gjør i Janssen sin grunnanalyse, og som inngår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

Forutsetning	**Janssen sin grunnanalyse**	**DMPs hovedanalyse**	**Begrunnet i kapittel**	**IKER (± endring) (NOK)**
IKER i Janssen sin grunnanalyse				652 378
Dosering av komparator DVd	21-dagers behandlingssykluser	28-dagers behandlingssykluser	3.5	649 638 (-2 739)
Behandlingsvarighet komparator	PFS-kurver	TTD-kurver	3.5	692 875 (+43 237)
Relativ doseintensitet komparator	Antall doser hoppet over	Relativ doseintensitet	3.5	647 645 (-45 230)
Framskriving OS i cilta-cel armen	Lognormal	Weibull	3.6.1.1	578 319 (-69 325)
Framskriving PFS i cilta-cel armen	Lognormal	Weibull	3.6.1.2	992 546 (+414 227)
Instrument for beregning av nyttevekter	Norsk tariff EQ-5D-5L	Britisk tariff EQ-5D-3L	3.6.3	1 079 634 (+87 088)
Metode for beregning av nyttevekter	MMRM modell separat for PFS og PD	Et vektet snitt av de to innsendte metodene	3.6.3	1 107 194 (+27 560)
Legemiddelpriser og -pakninger er oppdatert			3.7	1 106 904 (-289)
Dosering og RDI for etterfølgende behandling er oppdatert etter gjeldende bruk i klinisk praksis			3.7.3	1 230 355 (+123 451)
Enhetskostnad hematolog	1 023	3 972	3.7.6	1 274 461 (+44 106)
Dosering av karfilzomib som etterfølgende behandling	Dosering to ganger i uken	Dosering en gang i uken	3.7.4	1 296 925 (+22 464)

Resultater fra DMPs hovedanalyse:

Tabell 37. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Cilta-cel	Legens valg	Differanse
Totale kostnader (NOK)	**7 778 674**	**4 468 719**	**3 309 955**
Kostnader ved PFS	*5 381 612*	*2 283 311*	*3 098 301*
Kostnader ved progrediert sykdom	*2 397 061*	*2 185 408*	*211 654*
Totale QALYs	**6,87**	**4,32**	**2,55**
PFS	*4,35*	*1,58*	*2,77*
Progrediert sykdom	*2,57*	*2,78*	*-0,2*
Helsetap (bivirkninger)	*-0,04*	*-0,03*	*-0,02*
Totale leveår	**9,3**	**5,92**	**3,38**
PFS	*5,68*	*2,05*	*3,63*
Progrediert sykdom	*3,62*	*3,87*	*-0,25*
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			**1 296 925**
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			978 939

4.1.3 DMPs tilleggsanalyse: IsaKd som komparator

Basert på DMPs vurderinger i kapitlene over og i Appendiks 4 har DMP gjort en tilleggsanalyse med IsaKd som komparator. Forutsetningene er i all utstrekning de samme som i DMPs hovedanalyse. For komparatorarmen (IsaKd) legger DMP til grunn de samme forutsetningene som Janssen sin analyse bortsett fra følgende:

- Dosering av karfilzomib er oppdatert etter forventet bruk i klinisk praksis
- Andelen av type etterfølgende behandling er endret fra CARTITUDE-4 til klinisk praksis (se avsnittet om «Etterfølgende behandling» i Appendiks 4).

Resultater fra DMPs tilleggsanalyse:

Tabell 38. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs tilleggsanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

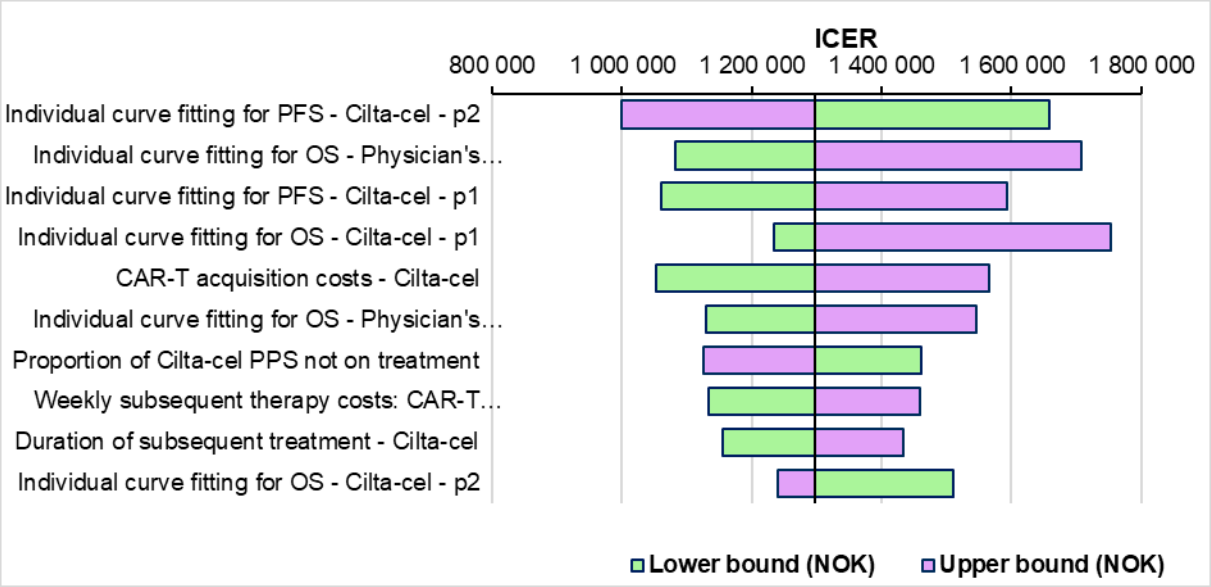
	Cilta-cel	IsaKd	Differanse
Totale kostnader (NOK)	**7 780 433**	**9 022 807**	**-1 242 374**
Kostnader ved PFS	*5 383 372*	*8 034 811*	*-2 651 439*
Kostnader ved progrediert sykdom	*2 397 061*	*987 996*	*1 409 065*
Totale QALYs	**6,87**	**4,74**	**2,14**
PFS	*4,35*	*2,59*	*1,76*
Progrediert sykdom	*2,57*	*2,17*	*0,40*
Helsetap (bivirkninger)	*-0,05*	*-0,02*	*-0,03*
Totale leveår	**9,30**	**6,41**	**2,88**
PFS	*5,68*	*3,37*	*2,31*
Progrediert sykdom	*3,62*	*3,04*	*0,58*
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			**-581 662**
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			-430 697

4.1.4 Analyser av usikkerhet

Sensitivitetsanalyser

I enveis sensitivitetsanalyser basert på DMPs hovedanalyse betyr følgende parametere mest for modellresultatene:

- Effektparametere for PFS
- Effektparametere for OS
- Legemiddelkostnader for cilta-cel
- Antagelser ved etterfølgende behandling



Figur 18: Tornadodiagram over enveissensitivitetsanalyser på DMPs hovedanalyse

Scenarioanalyser på DMPs hovedanalyse

DMP ønsker å belyse usikkerhet knyttet til forutsetningene i analysen av kostnadseffektivitet som kan tenkes å ha betydning for beslutningen om cilta-cel skal innføres eller ikke. I tabellen under presenteres ulike plausible scenarioanalyser knyttet til DMPs hovedanalyse. Dette er scenarioer som representerer alternative, godt mulige varianter for aktuelle antagelser. Foruten scenario 4, se beskrivelse under tabellen.

Tabell 39. Scenarioanalyser på DMPs hovedanalyse basert på maksimal AUP uten mva.

	Parameter/forutsetning	DMPs hovedanalyse	Scenario-analyse	IKER (± endring fra hovedanalyse) (NOK)	APT (± endring fra hovedanalyse) (QALY)
Resultat i DMPs hovedanalyse				1 274 461	14,1*, 12,1**
1	Fordeling av etterfølgende behandling	I tråd med studien	I tråd med norsk klinisk praksis	1 287 382 (+12 921)	Ingen endring
2	RDI cilta-cel	OOS inkludert	OOS ekskludert	1 352 536 (+78 075)	Ingen endring
3	Framskriving OS og PFS cilta-cel armen	Weibull for OS og PFS	Gamma for OS og PFS	1 494 021 (+219 560)	Ingen endring
4	Framskriving PFS cilta-cel armen	Weibull	Lognormal	949 242 (-325 219)	Ingen endring
5	Tariff for beregning av nyttevekter	Britisk, EQ-5D-5L	Norsk, EQ-5D-3L	1 186 413 (-88 048)	15,2 (+1,2) *, 13,0 (+1,2) **

*Ved gjennomsnittsalder på 60 år

**Ved gjennomsnittsalder på 63 år

Beskrivelse av scenarioanalyser

Følgende alternative plausible scenarier DMP har testet har størst innvirkning på IKER:

1. **Fordeling av etterfølgende behandling:** Modellert etterfølgende behandling er en proksy for hva pasientene mottok i CARTITUDE-4. Det er imidlertid en del av behandlingene som ikke er innført i norsk klinisk praksis, hovedsakelig CAR-T behandling. DMP har gjort en forenkling av hvordan etterfølgende behandling vil se ut i norsk klinisk praksis basert på hvor mange behandlingslinjer pasientene i studien hadde mottatt. I cilta-cel armen mottar 32 % legens valg (DVd/ PVd), 41 % karfilzomib og deksametason (Kd) og 27 % pomalidomid, syklofosfamid og deksametason (PomSd). I legens valg mottar 32 % Kd, 41 % teklistamab og 27 % PomSd. Merk at det kun er kostnader som er endret på og ikke effekt.

2. **Relativ doseintensitet cilta-cel:** Det er usikkert om Janssen vil gi ut OOS produkter fremfor å produsere nytt produkt og i tillegg er det uvisst om andelen OOS fra CARTITUDE-4 er overførbar til norsk klinisk praksis. Ved å ekskludere OOS fra studien (4 %) øker IKER med 50 000 NOK.

3. **Framskriving OS og PFS:** Data for OS og PFS er umodne og resultatene i modellen er dermed usikre. Gamma er vel så plausibelt som Weibull som framskriving for PFS og OS i cilta-cel armen. IKER øker med 200 000 siden effekten ved PFS og OS går ned.

4. **Framskriving PFS cilta-cel:** En andel pasienter vil trolig ha lavere risiko for progresjon over tid. Dette scenariet er ment å speile PFS-andelen hos disse pasientene og anses ikke som et plausibelt scenario for totalpopulasjonen.

5. **Tariff for beregning av nyttevekter**: I sin hovedanalyse har DMP benyttet britiske tariffer for beregning av nyttevekter, i tråd med gjeldende praksis på innsendingstidspunktet. For saker mottatt fra 1. september vil vi imidlertid gå over til en praksis der norske tariffer hovedsakelig benyttes, og denne IKER-en kan derfor være relevant i beslutningssammenheng i framtiden.

Scenarioanalyse på DMPs tilleggsanalyse

Tabell 40. Scenarioanalyse på DMPs tilleggsanalyse basert på maksimal AUP uten mva.

	Parameter/forutsetning	DMPs hovedanalyse	Scenario-analyse	IKER (± endring fra hovedanalyse) (NOK)	APT (± endring fra hovedanalyse) (QALY)
Resultat i DMPs hovedanalyse				-581 662	13,3*, 11,4**
1	Tariff for beregning av nyttevekter	Britisk, EQ-5D-5L	Norsk, EQ-5D-3L	-529 604 (+52 058)	14,3 (+1,0) *, 11,4 (+0,8) **

*Ved gjennomsnittsalder på 60 år

**Ved gjennomsnittsalder på 63 år

4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten av den aktuelle tilstanden. Alvorlighetsgraden påvirker om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet.

DMP benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter behandlet med legens valg. Nærmere omtale finnes i Appendiks 4.

Tabell 41. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT) ved DMPs hovedanalyse

Alder	**A**	**60 år**	**63 år**
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	$QALYs_A$	19,9	17,7
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P_A	5,8	5,6
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	**APT**	**14,1**	**12,1**

Tabell 42. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT) ved DMPs tilleggsanalyse

Alder	**A**	**60 år**	**63 år**
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	$QALYs_A$	19,9	17,7
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P_A	6,6	6,3
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	**APT**	**13,3**	**11,4**

Beregning av alvorlighetsgrad varier fra 11,4 til 14,1 QALYs med hvilken alder og hvilken komparator som legges til grunn. En gjennomsnittsalder på 60 år vil speile gjennomsnittsalderen hos pasientene som mottar cilta-cel i starten etter en eventuell innføring (gitt kapasitetsbegrensninger), mens en gjennomsnittsalder på 63 år vil speile alderen noen år etter innføring.

4.3 DMPs vurdering av analyseresultater

I hovedanalysen er merkostnad for cilta-cel sammenlignet med legens valg, basert på maksimal AUP uten mva., om lag:
1,3 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
960 000 NOK per vunnet leveår

DMP har utført scenarioanalyser for å belyse usikkerheten knyttet til DMPs hovedanalyse.
Endringer i PFS og OS har størst innvirkning på IKER. Ved å benytte Gamma som framskriving av OS og PSF i cilta-cel armen fremfor Weibull, øker IKER med 200 000. I tillegg vurderer DMP at modelleringen av etterfølgende behandling er unødvendig kompleks og lite transparent. En endring i ukentlige kostnader av etterfølgende behandling i cilta-cel armen på +/- 5 000 gjør at IKER endres med + 280 000 og – 180 000. Å endre varigheten på etterfølgende behandling i cilta-cel armen med +/- 29 dager gjør at IKER endres med + 150 000 og – 160 000.

I DMPs tilleggsanalyse er merkostnad for cilta-cel sammenlignet med IsaKd, basert på maksimal AUP uten mva., om lag:
-580 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
-430 000 NOK per vunnet leveår

Tilleggsanalysen har flere begrensninger. For det første er estimatene for relative effekt usikre, da de er basert på en indirekte sammenligning som har bias av ukjent størrelse og retning. I tillegg er behandlingskostnadene ved IsaKd trolig overestimerte. I modellen er behandlingsvarigheten basert på PFS-kurven fra CANDOR, ettersom DMP ikke har tilgang til TTD-kurvene fra studien. Det er imidlertid verdt å merke seg at median TTD var betydelig kortere enn median PFS i studien (en forskjell på 10 måneder), noe som tyder på at PFS overestimerer behandlingsvarigheten for DKd (DKd er proksy for Isakd). Isolert sett taler dette for at IKER er høyere enn beregnet. De samme usikkerhetsmomentene som for hovedanalysen gjelder også for tilleggsanalysen.

5. Budsjettberegninger

5.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med cilta-cel ved myelomatose i Norge

Pasienter aktuelle for behandling med cilta-cel er voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose, som har fått minst én tidligere behandling, inkludert et immunmodulerende middel og en proteasomhemmer, har vist sykdomsprogresjon under siste behandling og er refraktære overfor lenalidomid.

Rundt 2 800 pasienter lever med myelomatose. I 2023 ble det diagnostisert 562 nye tilfeller av myelomatose i Norge. De fleste som får myelomatose er over 60 år, i 2023 var det 30 kvinner og 52 menn som fikk myelomatose før fylte 60 år (11).

En fagekspert har i saksdokumentene for møte for aktuell sak i Bestillerforum (29) anslått at 180 pasienter årlig vil være aktuell for behandling med cilta-cel, med følgende algoritme: Hvis ca. 560 pasienter får diagnosen årlig i Norge, vil ca. 90 % av disse ha behandlingskrevende myelomatose, av disse igjen vil kun 72 % nå 2. linje behandling (resten dør før). I studien på cilta-cel med denne indikasjonen er populasjonen relativt ung og sprek. Tar vi utgangspunkt i dette kan man anslå at halvparten av de som når 2. linje er kandidater for CAR-T og vi ender da med rundt 180 pasienter årlig i Norge.

Pasientgrunnlaget i Janssen sine beregninger baseres på estimert kapasitet på norske sykehus, framfor aktuelt pasientantall innenfor godkjent indikasjon. Medisinske fageksperter konsultert av Janssen estimerer at ca. 75 pasienter per år vil være aktuelle for behandling innen godkjent indikasjon med hensyn til tilgjengelig kapasitet. Det forventes en innledende periode med oppskalering i løpet av de første årene. Følgelig forventes kun 25 pasienter å motta cilta-cel-behandling i 2026, med mål om å nå kapasiteten til å behandle 75 pasienter innen 2029.

Medisinske fageksperter rekruttert av RHF-ene mener det per i dag er vanskelig å sikkert si noe om forventet kapasitet i Norge. Det antas at flere hundre pasienter kan ha blitt akkumulert og er aktuelle for behandling initialt. Dette vil kreve strenge seleksjonskriterier for å sikre behandling til pasienter med størst nytte.

DMP vil presentere budsjetter som både tar hensyn til totalt antall pasienter det er ønskelig å behandle med cilta-cel og et budsjett som tar høyde for begrensninger i kapasitet. I budsjettet for totalt antall pasienter antas det 180 pasienter per år, mens budsjettet for begrensninger i kapasitet antas det i tråd med Janssen 25 - 75 per år dersom cilta-cel innføres, se tabellen under.

Komparator i DMPs kostnad-per-QALY analyse består av legens valg med DVd og DPd. I klinisk praksis vil det imidlertid være flere aktuelle komparatorer, avhengig av hva den individuelle pasient har mottatt i tidligere linje. En stor andel pasienter vil motta IsaKd. Janssen har gjennomført en spørreundersøkelse av norske hematologer om hva slags behandling de gir myelomatosepasienter ved ulike behandlingslinjer. Undersøkelsen vise at 81 % av pasientene mottar IsaKd/ DKd, 9 % mottar DVd/ DPd og resterende 10 % mottar ulike relevante kombinasjoner. Basert på disse tallene legger DMP til grunn at 81 % mottar IsaKd og 19 % mottar legens valg.

Tabell 43. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.

	År 1	**År 2**	**År 3**	**År 4**	**År 5**
Budsjett som tar høyde for begrensninger i kapasitet ved behandling med cilta-cel					
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med cilta-cel, dersom cilta-cel blir innført	25	50	75	75	75
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med komparatorer, dersom cilta-cel blir innført	0	0	0	0	0
Antall pasienter som vil bli behandlet med IsaKd dersom cilta-cel IKKE blir innført	20	41	61	61	61
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med legens valg, dersom cilta-cel IKKE blir innført	5	10	14	14	14
Budsjett som tar høyde for totalt antall pasienter som er aktuelle for behandling med cilta-cel					
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med cilta-cel, dersom cilta-cel blir innført	180	180	180	180	180
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med legens valg, dersom cilta-cel blir innført	0	0	0	0	0
Antall pasienter som vil bli behandlet med IsaKd dersom cilta-cel IKKE blir innført	146	146	146	146	146
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med legens valg, dersom cilta-cel IKKE blir innført	34	34	34	34	34

5.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

DMP har hentet utgifter per pasient per år for de første fem årene fra den helseøkonomiske modellen som representerer DMPs hovedanalyse for legemiddelkostnader av cilta-cel og legens valg. For legemiddelkostnader ved IsaKd har DMP hentet utgifter fra DMPs tilleggsanalyse. Kostnadene er inkludert merverdiavgift (mva.), er udiskonterte og inkluderer kun legemiddelkostnader. For behandling med cilta-cel inkluderer dette overgangsbehandling, forbehandling og samtidig behandling.

Her presenteres resultater basert på maksimal AUP inkludert mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Det foreligger konfidensielle, rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene, og resultater med disse prisene er i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen

Tabell 44. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for cilta-cel og komparatoren legens valg. Legens valg består av DVd (87 %) og PVd (13 %). Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert.

	År 1	**År 2**	**År 3**	**År 4**	**År 5**
Cilta-cel, totalt	**6 471 455**	**399 489**	**278 408**	**215 546**	**173 882**
Legemiddelkostnader 2. L	5 638 126	0	0	0	0
Etterfølgende behandling	833 329	399 489	278 408	215 546	173 882
IsaKd	**2 608 656**	**1 556 647**	**1 104 011**	**849 129**	**681 404**
Legemiddelkostnader 2. L	2 201 858	1 350 313	991 464	777 640	632 438
Etterfølgende behandling	406 798	206 335	112 547	71 489	48 966
Legens valg, totalt	**2 843 674**	**847 614**	**431 773**	**257 125**	**167 292**
Legemiddelkostnader 2. L	1 504 323	344 744	214 392	142 788	101 238
Etterfølgende behandling	1 339 351	502 871	217 381	114 337	66 054

5.3 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
- Kostnader for spesialisthelsetjenesten samlet
- Kostnader i helse- og omsorgstjenesten samlet

I det øverste punktet listet over, inkluderes kun de direkte legemiddelkostnadene for cilta-cel og komparatorer i analysen. DMP velger å kun beregne legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten i denne saken fordi vi mener at virkningen utover legemiddelkostnader ikke vil være av stor budsjettmessig betydning sammenlignet med legemiddelkostnadene.

5.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inkludert merverdiavgift. DMP har lagt til grunn pasientantall som vist i tabellen i kapittel 5.1, mens legemiddelkostnadene per pasient er som vist i tabellen i kapittel 5.2.

De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av cilta-cel til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose, som har fått minst én tidligere behandling, inkludert et immunmodulerende middel og en proteasomhemmer, har vist sykdomsprogresjon under siste behandling og er refraktære overfor lenalidomid er presentert i tabellene under.

Tabell 45. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av cilta-cel ved begrensninger i kapasitet (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	År 1	**År 2**	**År 3**	**År 4**	**År 5**
Cilta-cel blir innført	161 786 373	333 559 972	512 293 761	534 629 833	551 325 728
Cilta-cel blir ikke innført	66 332 731	168 213 742	294 501 900	372 873 528	430 289 938
Budsjettvirkning av anbefaling	**95 453 642**	**165 346 231**	**217 791 860**	**161 756 304**	**121 035 790**

Tabell 46. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av cilta-cel ved innføring for totalt pasiententantall innenfor aktuell indikasjon (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	År 1	**År 2**	**År 3**	**År 4**	**År 5**
Cilta-cel blir innført	1 164 861 883	1 236 769 918	1 286 883 277	1 325 681 600	1 356 980 366
Cilta-cel blir ikke innført	477 595 664	733 543 276	909 274 742	1 041 871 386	1 146 941 427
Budsjettvirkning av anbefaling	**687 266 219**	**503 226 642**	**377 608 535**	**283 810 215**	**210 038 938**

Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

De totale budsjettvirkningene er estimert til omtrent 220 millioner NOK i det tredje budsjettåret ved å ta hensyn til begrensninger i kapasitet, basert på maksimal AUP inkludert mva. Dersom det tas hensyn til alle pasientene som omfattes av indikasjonen i beregningene, blir budsjettkonsekvensene omtrent 690 millioner NOK (maksimal AUP inkludert mva.) i det første budsjettåret. Dette er imidlertid ikke et realistisk estimat på kort sikt, altså innenfor DMPs beregninger av budsjettkonsekvenser de første fem årene, men presenteres for å vise potensialet dersom alle pasienter som omfavnes av indikasjonsordlyden hadde hatt mulighet til å motta behandling med cilta-cel. Budsjettberegningene er usikre og forenklede, og er avhengig av hvor mange pasienter som legges til grunn.

Referanser

1. Benmargskreft (myelomatose). https://www.helsenorge.no/sykdom/kreft/benmargskreft-myelomatose/. Helsenorge.; 2021 [
2. Myelomatose. https://nhi.no/sykdommer/blod/beinmargssykdommer/myelomatose/?page=1.: Helseinformatikk. ; 2024. [
3. Langseth Ø O, Myklebust T, Johannesen TB, Hjertner Ø, Waage A. Incidence and survival of multiple myeloma: a population-based study of 10 524 patients diagnosed 1982-2017. Br J Haematol. 2020;191(3):418-25.
4. Lecat CSY, Taube JB, Wilson W, Carmichael J, Parrish C, Wallis G, et al. Defining Unmet Need Following Lenalidomide Refractoriness: Real-World Evidence of Outcomes in Patients With Multiple Myeloma. Front Oncol. 2021;11:703233.
5. Rodriguez-Otero P, Sirvent M, González-Rodríguez AP, Lavilla E, de Coca AG, Arguiñano JM, et al. Pomalidomide, Cyclophosphamide, and Dexamethasone for the Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Real-World Analysis of the Pethema-GEM Experience. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2021;21(6):413-20.
6. Wester R, Dinmohamed AG, van der Holt B, Zweegman S, Minnema M, Croockewit S, et al. Pomalidomide in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma: A Prospective Study Within the Nationwide Netherlands Cancer Registry. Hemasphere. 2022;6(2):e683.
7. Charlinski G, Grzasko N, Jurczyszyn A, Janczarski M, Szeremet A, Waszczuk-Gajda A, et al. The efficacy and safety of pomalidomide in relapsed/refractory multiple myeloma in a "real-world" study: Polish Myeloma Group experience. Eur J Haematol. 2018;101(3):354-61.
8. Cancer in Norway.: Kreftregisteret.; 2023. [
9. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer. https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer--handlingsprogram.: Helsedirektoratet. ; Last updated 2024. [
10. Usmani SZ, Quach H, Mateos MV, Landgren O, Leleu X, Siegel D, et al. Final analysis of carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab vs carfilzomib and dexamethasone in the CANDOR study. Blood Adv. 2023;7(14):3739-48.
11. OUS H.
CMS kurbibliotek. Blod 515-517 Daratumumab sc/bortezomib sc/deksametason.
2025. [Available from: https://kurbibliotek.metodebok.no/index.php?action=topic&topic=Ab2Hd4q4.
12. Agency EM. EMEA/H/C/005095/II/0021. EPAR Carvykti- Assessment report - Variation2024. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/carvykti-h-c-005095-ii-0021-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
13. Jagannath S, Martin TG, Lin Y, Cohen AD, Raje N, Htut M, et al. Long-Term (≥5-Year) Remission and Survival After Treatment With Ciltacabtagene Autoleucel in CARTITUDE-1 Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. Journal of Clinical Oncology.0(0):JCO-25-00760.
14. Howell TA, Matza LS, Jun MP, Garcia J, Powers A, Maloney DG. Health State Utilities for Adverse Events Associated with Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Large B-Cell Lymphoma. Pharmacoecon Open. 2022;6(3):367-76.
15. Matrix Knowledge Peninsula Technology Assessment Group (PenTAG). The clinical and cost-effectiveness of lenalidomide for people who have received at least one prior therapy with bortezomib (partial review of TA171). 2014.
16. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. Br J Cancer. 2006;95(6):683-90.
17. National Health Service Dudley Joint Medicines Formulary. Daratumumab monotherapy for treating relapsed and refractory multiple myeloma - NICE TAG TA510.
18. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Daratumumab with bortezomib and dexamethasone for previously treated multiple myeloma - Technology appraisal guidance [TA573] 2019 [Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/TA573.
19. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Axicabtagene ciloleucel for treating diffuse large B-cell lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies - Technology appraisal guidance [TA559], 2019 [Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ta559.
20. Statens Legemiddelverk. Hurtig metodevurdering. Isatuksimab (Sarclisa) i kombinasjon med deksametason og pomalidomid ved behandling av tilbakevendende og refraktær myelomatose fra tredje linje. ID2019_137. 2022 [Available from: https://www.nyemetoder.no/4915e3/siteassets/documents/rapporter/id2019_137_isatuksimab_sarclisa_kombinasjon_myelomatose-3-linje_metodevurdering_offentlig-versjon.pdf.

21. Statens Legemiddelverk. Hurtig metodevurdering. Daratumumab ved tredjelinjebehandling av tilbakevendende og refraktær myelomatose. ID2016_026. 2017. [Available from: https://www.dmp.no/globalassets/documents/Offentlig-finansiering-og-pris/Metodevurderinger/D/Darzalex_myelomatose_2017.pdf.
22. Agency. NM. Single technology assessment. Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) for the treatment of adult patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and high-grade B-cell lymphoma (HGBL) that relapses within 12 months from completion of, or is refractory to, first-line chemoimmunotherapy. ID2022_020. 2023. [Available from: https://www.nyemetoder.no/4a2634/siteassets/documents/rapporter/id2022_020_axicabtagene-ciloleucel_yescarta_beh.-av-voksne-med-dlbcl-og-hgbl_subgruppe---hurtig-metodevurdering-kun-offentlig-versjon.pdf.
23. Agency. NM. Single Technology Assessment. 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). ID2017_105. 2019. [Available from: https://www.dmp.no/globalassets/documents/Offentlig-finansiering-og-pris/Metodevurderinger/A/Axicabtagene-ciloleucel-Yescarta_ID2017_105--hurtig-metodevurdering-oppdatert.pdf.
24. universitetssykehus. O. E-håndboken. Kreftklinikken (KRE)/Avdeling for kreftbehandling/Seksjon for lymfom, sarkom og indremedisin, CAR-T lymfom - Standardisert pasientforløp. 2025. [Available from: https://ehandboken.ous-hf.no/document/146933.
25. Lindemark F, Haaland Ø A, Kvåle R, Flaatten H, Norheim OF, Johansson KA. Costs and expected gain in lifetime health from intensive care versus general ward care of 30,712 individual patients: a distribution-weighted cost-effectiveness analysis. Crit Care. 2017;21(1):220.
26. Produkter. DfM. Dokumentasjon av enhetskostnader. Versjon 1.4 2025. [Available from: https://www.dmp.no/globalassets/documents/offentlig-finansiering-og-pris/dokumentasjon-til-metodevurdering/dokumentasjon-av-enhetskostnader-v1.4.pdf.
27. OUS H. CMS kurbibliotek, Blod 304-306 COBRA Karfilzomib/lenalidomid/deksa (KRd) 2025 [Available from: https://metodebok.no/emne/91a1ff5d/blod-304-306-cobra-karfilzomiblenalidomiddeksa-(krd)/cms---kurbibliotek-og-brukerveiledninger.
28. (NICE). NIfHaCE. Daratumumab with bortezomib and dexamethasone for previously treated multiple myeloma - Technology appraisal guidance [TA573]. 2019. [Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/TA573.
29. Metoder. N. Bestillerforum, 21.10.2024. Offentlige sakspapirerer. 2024. [Available from: https://www.nyemetoder.no/4aa74a/contentassets/02c4d8c8cdba4ea28f9d586cf3d46d50/2024/bestillerforum-21.10.2024.-sakspapirerer_offentlige.pdf.
30. legemiddelverk. S. Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten.Isatuksimab (Sarclisa) i kombinasjon med karfilzomib og deksametason for behandling av voksne med myelomatose som har fått minst en tidligere behandling. Hurtig metodevurdering. ID2021_009. 2023 [Available from: https://www.dmp.no/globalassets/documents/Offentlig-finansiering-og-pris/Metodevurderinger/S/Sarclisa_kombobeh_myelomatose_2023.pdf.
31. Martin T, Dimopoulos M-A, Mikhael J, Yong K, Capra M, Facon T, et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: updated results from IKEMA, a randomized Phase 3 study. Blood Cancer Journal. 2023;13(1):72.
32. Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health Qual Life Outcomes. 2018;16(1):204.

Appendiks 1: Etterfølgende behandling

Tabell 47. Etterfølgende behandling i CARTITUDE-4

	Carvykti	**PC**	**Total**
Analysis: intent-to-treat	208	211	419
Subjects with 1 or more subsequent anti-myeloma therapies	65 (31.3%)	146 (69.2%)	211 (50.4%)
Therapeutic class/pharmacologic class/drug			
Antineoplastic agents	**64 (30.8%)**	**141 (66.8%)**	**205 (48.9%)**
Other antineoplastic agents	*47 (22.6%)*	*106 (50.2%)*	*153 (36.5%)*
Carfilzomib	20 (9.6%)	72 (34.1%)	92 (22.0%)
Bortezomib	11 (5.3%)	32 (15.2%)	43 (10.3%)
Cisplatin	15 (7.2%)	24 (11.4%)	39 (9.3%)
Ciltacabtagene autoleucel	20 (9.6%)[a]	8 (3.8%)[b]	28 (6.7%)
CAR t-cells nos	1 (0.5%)	18 (8.5%)	19 (4.5%)
Selinexor	2 (1.0%)	15 (7.1%)	17 (4.1%)
Idecabtagene vicleucel	0 (0.0%)	11 (5.2%)	11 (2.6%)
Mezigdomide	2 (1.0%)	4 (1.9%)	6 (1.4%)
Ixazomib	1 (0.5%)	3 (1.4%)	4 (1.0%)
Nirogacestat	0 (0.0%)	3 (1.4%)	3 (0.7%)
Venetoclax	2 (1.0%)	1 (0.5%)	3 (0.7%)
Panbinostat	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)
Pentostatin	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)
Monoclonal antibodies and antibody drug conjugates	*36 (17.3%)*	*86 (40.8%)*	*122 (29.1%)*
Talquetamab	10 (4.8%)	28 (13.3%)	38 (9.1%)
Teclistamab	5 (2.4%)	32 (15.2%)	37 (8.8%)
Daratumumab	14 (6.7%)	15 (7.1%)	29 (6.9%)
Belantamab mafodotin	5 (2.4%)	19 (9.0%)	24 (5.7%)
Isatuximab	11 (5.3%)	2 (0.9%)	13 (3.1%)
Elotuzumab	2 (1.0%)	5 (2.4%)	7 (1.7%)
Cevostamab	2 (1.0%)	4 (1.9%)	6 (1.4%)
Antineoplastic monoclonal antibodies	1 (0.5%)	4 (1.9%)	5 (1.2%)
Elranatamab	1 (0.5%)	4 (1.9%)	5 (1.2%)
Cetrelimab	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
Cemiplimab	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)

Daratumumab;vorhyaluronidase alfa	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Forimtamig	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Linvoseltamab	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Alkylating agents	*36 (17.3%)*	*75 (35.5%)*	*111 (26.5%*
Cyclophosphamide	33 (15.9%)	70 (33.2%)	103 (24.6%)
Melphalan	5 (2.4%)	7 (3.3%)	12 (2.9%)
Bendamustine	1 (0.5%)	9 (4.3%)	10 (2.4%)
Carmustine	2 (1.0%)	1 (0.5%)	3 (0.7%)
Busulfan	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Antimetabolites	*20 (9.6%)*	*31 (14.7%)*	*51 (12.2%)*
Fludarabine	20 (9.6%)	27 (12.8%)	47 (11.2%)
Cytarabine	0 (0.0%)	4 (1.9%)	4 (1.0%)
Methotrexate	0 (0.0%)	4 (1.9%)	4 (1.0%)
Plant alkaloids and other natural products	*17 (8.2%)*	*29 (13.7%)*	*46 (11.0%)*
Etoposide	14 (6.7%)	25 (11.8%)	39 (9.3%)
Vincristine	3 (1.4%)	4 (1.9%)	7 (1.7%)
Cytotoxic antibiotics and related substances	*14 (6.7%)*	*29 (13.7%)*	*43 (10.3%)*
Doxorubicin	14 (6.7%)	29 (13.7%)	43 (10.3%)
Protein kinase inhibitors	*1 (0.5%)*	*0 (0.0%)*	*1 (0.2%)*
Trametinib	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Corticosteroids for systemic use	**45 (21.6%)**	**108 (51.2%)**	**153 (36.5%)**
Corticosteroids for systemic use, plain	*45 (21.6%)*	*108 (51.2%)*	*153 (36.5%)*
Dexamethasone	45 (21.6%)	103 (48.8%)	148 (35.3%)
Prednisolone	0 (0.0%)	4 (1.9%)	4 (1.0%)
Hydrocortisone	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
Prednisone	0 (0.0%)	2 (0.9%)	2 (0.5%)
Methylprednislone	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)
Immunosuppressants	**21 (10.1%)**	**36 (17.1%)**	**57 (13.6%)**
Immunosuppressants	*21 (10.1%)*	*36 (17.1%)*	*57 (13.6%)*
Pomalidomide	18 (8.7%)	23 (10.9%)	41 (9.8%)
Thalidomide	2 (1.0%)	6 (2.8%)	8 (1.9%)
Lenalidomide	2 (1.0%)	5 (2.4%)	7 (1.7%)
Iberdomide	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
Cyclosporin	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)
Investigational drug	**5 (2.4%)**	**23 (10.9%)[c]**	**28 (6.7%)**

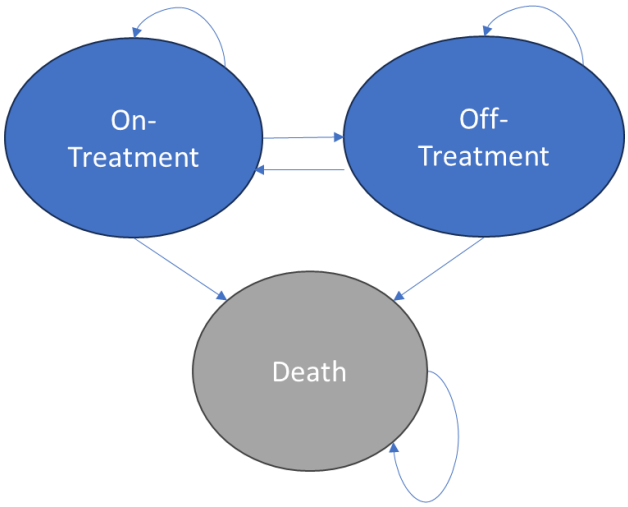
Investigational drug	*5 (2.4%)*	*23 (10.9%)*	*28 (6.7%)*
Investigational drug	5 (2.4%)	23 (10.9%)	28 (6.7%)
Various	**0 (0.0%)**	**1 (0.5%)**	**1 (0.2%)**
Uncoded[d]	*0 (0.0%)*	*1 (0.5%)*	*1 (0.2%)*
Radiotherapy	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)

a Subjects who progressed on Arm B prior to receiving cilta-cel and went on to receive cilta-cel, the cilta-cel infusion is considered as part of their subsequent therapy.
b These subjects received commercially available/expanded access cilta-cel as subsequent therapy.
c 16 patients received bispecific investigational product, including 5 who received BCMA bispecific and 3 who received
d Uncoded pharmacologic class is Total Body Irradiation given as a part of allogeneic HSCT.
Note: Percentages calculated with the number of subjects in each treatment group as denominator.
Note: Intent-to-treat analysis set consists of subjects who were randomized in the study.
Note: WHO drug dictionary, 202309 version.

Janssen sin beregning av varigheten av etterfølgende behandling

Varigheten av etterfølgende behandlinger per behandlingsarm er estimert basert på gjennomsnittlig, udiskonterte leveår i stadiet etter progresjon (PD). De enkelte behandlingene er gruppert avhengig av deres tilknyttede behandlingslinje (basert på en variabel fra data på pasientnivå, ikke sendt inn til DMP av Janssen). Behandlingsfrie perioder er estimert basert på data fra CARTITUDE-4-studien. Manglende sluttdatoer for etterfølgende behandlingsregimer er imputert ved hjelp av en definert strategi (sluttdatoen ble satt til midtpunktet mellom starten av den gjeldende linjen og starten av neste behandlingslinje / registrert overlevelsestid).

En tre-tilstands Markov-modell er benyttet for å beregne tid på/av behandling i post progresjon-stadiet (se Figur 19). Pasientene antas å gå inn i tilstanden «av-behandling» ved progresjon (indikert av PFS-tiden), med overgang til «på-behandling» ved oppstart av første linje av etterfølgende behandling. Ved beregning av tiden innenfor hver tilstand og antall hendelser som tilsvarer overganger mellom hver tilstand, estimeres raten basert på en antagelse om konstant hasard. Videre antar modellen at overgangshastigheten fra på-behandling til av-behandling og omvendt er konstant med hensyn til behandlingslinjer. Modellen forutsetter også at overgangen til død fra under eller utenfor behandling er lik.



Figur 19: Markov-modell for beregning av tid på/av-behandling i stadiet etter progresjon.

Beregningene leder til en justering av tid på etterfølgende behandling med 0,54 for cilta-cel og 0,55 for legens valg som gir henholdsvis 132 og 131 uker i gjennomsnitt på etterfølgende behandling i de to armene (Tabell 48).

Tabell 48. Tid på etterfølgende behandling

Treatment arm	PP LYs (undiscounted)	Duration of off-treatment periods	Treatment duration of subsequent therapies
Cilta-cel	5.49	2.97	2.52
PC	5.61	3.10	2.51

PP = per patient. LYs = Life years

På grunn av behandlingens engangskarakter regnes pasienter som fikk CAR-T etter progresjon å være «av-behandling». For de 20 pasientene som fikk cilta-cel som påfølgende behandling i intervensjonsarmen, ble PFS2 benyttet i stedet for PFS i beregningen av tid på/av behandling. Dette fordi behandlingen allerede har blitt kostnadsberegnet i første syklus av modellen (som om den ble gitt i henhold til protokollen).

Andelen pasienter som mottok etterfølgende behandling ble estimert basert på antall nye pasienter i progresjon ved hver modellsyklus. Sannsynlighetene som ble brukt til å beregne andelen pasienter som mottok etterfølgende behandlinger ble basert på samlede (ikke behandlingsspesifikke) data fra CARTITUDE-4, fordi modenheten til PFS-dataene varierte mellom de to behandlingsarmene.

Tabell 49. Sannsynlighetene brukt til å beregne andelen pasienter som mottok etterfølgende behandlinger

Description	Proportion
% Proportion of all deaths that are PF deaths (Number of death where PFS event was death/all deaths)	(27/133) 20.3 %
% Receiving subsequent treatment (Conditional on surviving progression event)	(190/215) 88.4 %

Kostnader ved etterfølgende behandling

Tabell 50. Dosering og beregning av kostnader ved de ulike regimene for etterfølgende behandling

Behandling	Administrering, legemiddelform og pakningsstørrelse	Dosering	Kostnad pr. pakning (NOK)	Relativ dose-intensitet (RDI)*	Ukentlig kostnad (NOK)
Daratumumab monoterapi	Subkutan, hetteglass 1800 mg	1800 mg ukentlig uke 1-8	58 216	96,0 %	55 888
		1800 mg hver andre uke fra uke 9-25			27 944
		1800 mg hver fjerde uke fra uke 26			13 972
DKd - 28 dagers behandlingssyklus					
Daratumumab	Subkutan, hetteglass 1800 mg	1800 mg ukentlig uke 1-8	58 216	96,0 %	55 888
		1800 mg hver andre uke fra uke 9-25			27 944
		1800 mg hver fjerde uke fra uke 26			13 972

Karflizomib	Intravenøs infusjon, hetteglass 30 mg	Behandlingssyklus 1: 20 mg/m^2 dag 1 og 2, 56 mg/m^2 to ganger i uken med en ukes opphold	5 953	92,0 %	10 953
	Intravenøs infusjon, hetteglass 60 mg	Behandlingssyklus 2 frem til progresjon: 56 mg/m^2 to ganger i uken med en uke opphold hver behandlingssyklus	11 877		16 390
Deksametason	Tablett, 100 stk a 1 mg	40 mg ukentlig	543	100 %	217
DPd - 28 dagers behandlingssyklus					
Daratumumab	Subkutan, hetteglass 1800 mg	1800 mg ukentlig uke 1-8	58 216	96 %	55 888
		1800 mg hver andre uke fra uke 9-25			27 944
		1800 mg hver fjerde uke fra uke 26			13 972
Pomalidomid	Oral, kapsel, 21 stk a 4 mg	4 mg daglig med en ukes opphold hver behandlingssyklus	4 018	76 %	763
Deksametason	Tablett, 100 stk a 4 mg	40 mg ukentlig frem mot progresjon	705	100 %	71
DVd: som beskrevet i kapittel 3.5					
EloPd					
Cilta-cel: Som beskrevet i kapittel 3.7.1					
IsaKd - 28 dagers behandlingssyklus					
Isatuksimab	Intravenøs infusjon, 100 mg	10 mg/kg ukentlig første behandlingssyklus	6 327	96,0 %	48 478
	Intravenøs infusjon, 500 mg	10 mg/kg hver andre uke fra syklus 2 til progresjon	31 518		23 270
Karfilzomib	Intravenøs infusjon hetteglass 30 mg	20 mg/m^2 første dosering (uke 1)	5 953	92,0 %	10 953
	Intravenøs infusjon hetteglass 60 mg	56 mg/m^2 ukentlig med pause hver 4. uke fra uke 2 frem til progresjon	11 877		16 390
Deksametason	Tablett, 100 stk a 1 mg	40 mg ukentlig frem mot progresjon	543	100 %	217
IsaPd - 28 dagers behandlingssyklus					
Isatuksimab	Intravenøs infusjon, 100 mg	10 mg/kg ukentlig første behandlingssyklus	6 327	96,0 %	48 478
	Intravenøs infusjon, 500 mg	10 mg/kg hver andre uke fra syklus 2 til progresjon	31 518		23 270
Pomalidomid	Oral, kapsel, 21 stk a 4 mg	4 mg daglig med en ukes opphold hver behandlingssyklus	4 018	76 %	763
Deksametason	Tablett, 100 stk a 1 mg	40 mg ukentlig frem mot progresjon	543	100 %	217
PanVd - 21 dagers syklus					

Panobinostat	Oral kapsel, 6 stk a 20 mg	20 mg tre ganger ukentlig i 2 uker med en ukes opphold hver behandlingssyklus opp til 16 sykluser	38 319	100 %	12 773
Bortezomib	Subkutan, hetteglass 3,5 mg	1,3 mg per m^2 to ganger ukentlig i to uker etterfulgt av en uke opphold inntil 8 behandlingssykluser	9 201	92 %	12 697
		1,3 mg per m^2 en gang ukentlig etterfulgt av en uke opphold inntil 16 behandlingssykluser			6 349
Deksametason	Tablett, 100 stk a 1 mg	20 mg fire ganger ukentlig i to uker etterfulgt av en uke opphold intill 8 behandlingssykluser	543	100 %	289
		20 mg to ganger ukentlig i to uker etterfulgt av en uke opphold intill 16 behandlingssykluser			145
PCd - 28 dagers syklus					
Pomalidomid	Oral, kapsel, 21 stk a 4 mg	4 mg daglig med en ukes opphold hver behandlingssyklus	4 018	76 %	763
Syklofosfamid	Oral, tablett 100 stk a 50 mg	400 mg ukentlig med en ukes opphold hver behandlingssyklus	294	100 %	18
Deksametason	Tablett, 100 stk a 1 mg	40 mg ukentlig frem mot progresjon	543	100 %	217
Pd - 28 dagers syklus					
Pomalidomid	Oral, kapsel, 21 stk a 4 mg	4 mg daglig med en ukes opphold hver behandlingssyklus	4 018	76 %	763
Deksametason	Tablett, 100 stk a 1 mg	40 mg ukentlig frem mot progresjon	543	100 %	217
Vd - 21 dagers syklus					
Bortezomib	Subkutan, hetteglass 3,5 mg	1,3 mg per m^2 to ganger ukentlig i to uker etterfulgt av en uke opphold inntil 8 behandlingssykluser	9 201	92 %	11 287
Deksametason	Tablett, 100 stk a 1 mg	20 mg fire ganger ukentlig i to uker etterfulgt av en uke opphold intill 8 behandlingssykluser	543	100 %	289
Rd - 28 dagers syklus					
Lenalidomid	Oral, kapsel, 21 stk a 25 mg	25 mg daglig i tre uker etterfulgt av en ukes opphold hver syklus	52 306	100 %	39 229
Deksametason	Tablett, 100 stk a 1 mg	40 mg dag 1 til 4, 9 til 12, og 17 til 20 de første fire behandlingssyklusene	543	100 %	651

		Fra femte syklus: dag 1 til 4			217
DRd - 28 dagers syklus					
Daratumumab	Subkutan, hetteglass 1800 mg	1800 mg ukentlig uke 1-8	58 216	96 %	55 888
		1800 mg hver andre uke fra uke 9-25			27 944
		1800 mg hver fjerde uke fra uke 26			13 972
Lenalidomid	Oral, kapsel, 21 stk a 25 mg	25 mg daglig i tre uker etterfulgt av en ukes opphold hver syklus	52 306	100 %	39 229
Deksametason	Tablett, 100 stk a 1 mg	40 mg ukentlig	543	100 %	217
Kd - 28 dagers behandlingssyklus					
Karflizomib	Intravenøs infusjon, hetteglass 30 mg	Behandlingssyklus 1: 20 mg/m^2 dag 1 og 2, 56 mg/m^2 to ganger i uken med en ukes opphold	5 953	92,0 %	10 953
	Intravenøs infusjon, hetteglass 60 mg	Behandlingssyklus 2 frem til progresjon: 56 mg/m^2 to ganger i uken med en uke opphold hver behandlingssyklus	11 877		16 390
Deksametason	Tablett, 100 stk a 1 mg	20 mg to ganger ukentlig	543	100 %	217
PVd - 21 dagers behandlingssyklus					
Pomalidomid	Oral, kapsel, 21 stk a 4 mg	4 mg daglig med en ukes opphold hver behandlingssyklus	4 018	76 %	763
Bortezomib	Subkutan, hetteglass 3,5 mg	1,3 mg per m^2 to ganger ukentlig i to uker etterfulgt av en uke opphold inntil 8 behandlingssykluser	9 201	92 %	12 697
		1,3 mg per m^2 en gang ukentlig etterfulgt av en uke opphold inntil 16 behandlingssykluser			6 349
Deksametason	Tablett, 100 stk a 1 mg	20 mg fire ganger ukentlig i to uker etterfulgt av en uke opphold intill 8 behandlingssykluser	543	100 %	289
		20 mg to ganger ukentlig i to uker etterfulgt av en uke opphold intill 16 behandlingssykluser			145
KRd - 28 dagers behandlingssyklus					
Karfilzomib	Intravenøs infusjon, hetteglass 60 mg	Behandlingssyklus 1: 20 mg/m^2 to ganger uke 1, 27 mg/m^2 to ganger uke 2 og 3 med en ukes opphold	11 877	92,0 %	16 390
		Behandlingssyklus 2 frem til 12: 27 mg/m^2 to ganger i uken med en uke opphold hver behandlingssyklus			16 390

		Behandlingssyklus 13 frem til progresjon: 27 mg/m2 to ganger i uken i uke 1 og 3 (27)			10 926
Lenalidomid	Oral, kapsel, 21 stk a 25 mg	25 mg daglig i tre uker etterfulgt av en ukes opphold hver syklus	52 306	100 %	39 229
Deksametason	Tablett, 100 stk a 1 mg	40 mg ukentlig	543	100 %	217
KPd - 28 dagers syklus for karfilzomib og 21-dagers syllus for pomalidomid					
Karfilzomib	Intravenøs infusjon, hetteglass 60 mg	Behandlingssyklus 1: 20 mg/m^2 to ganger uke 1, 27 mg/m^2 to ganger uke 2 og 3 med en ukes opphold	11 877	92,0 %	16 390
		Behandlingssyklus 2 frem til 12: 27 mg/m^2 to ganger i uken med en uke opphold hver behandlingssyklus			16 390
		Behandlingssyklus 13 frem til progresjon: 27 mg/m2 to ganger i uken i uke 1 og 3			10 926
Pomalidomid	Oral, kapsel, 21 stk a 4 mg	4 mg daglig med en ukes opphold hver behandlingssyklus	4 018	76 %	763
Deksametason	Tablett, 100 stk a 1 mg	40 mg ukentlig	543	100 %	217
Ird - 28 dagers behandlingssyklus					
Iksazomib	Oral, kapsel, 3 stk a 4 mg	4 mg ukentlig med en ukes opphold hver behandlingssyklus	74 480	100 %	18 620
Lenalidomid	Oral, kapsel, 21 stk a 25 mg	25 mg daglig i tre uker etterfulgt av en ukes opphold hver syklus	52 306	100 %	39 229
Deksametason	Tablett, 100 stk a 1 mg	40 mg ukentlig	543	100 %	217
Teclistamab					
Teklistamab	Subkutan, hetteglass 30 mg	To opptrappingsdoser på 0,06 og 0,3 mg/kg i uke en	9 644	93 %	8 968
	Subkutan, hetteglass 153 mg	Vedlikeholdsdose på 1,5 mg/kg ukentlig fra uke to frem mot progresjon	49 060		45 626

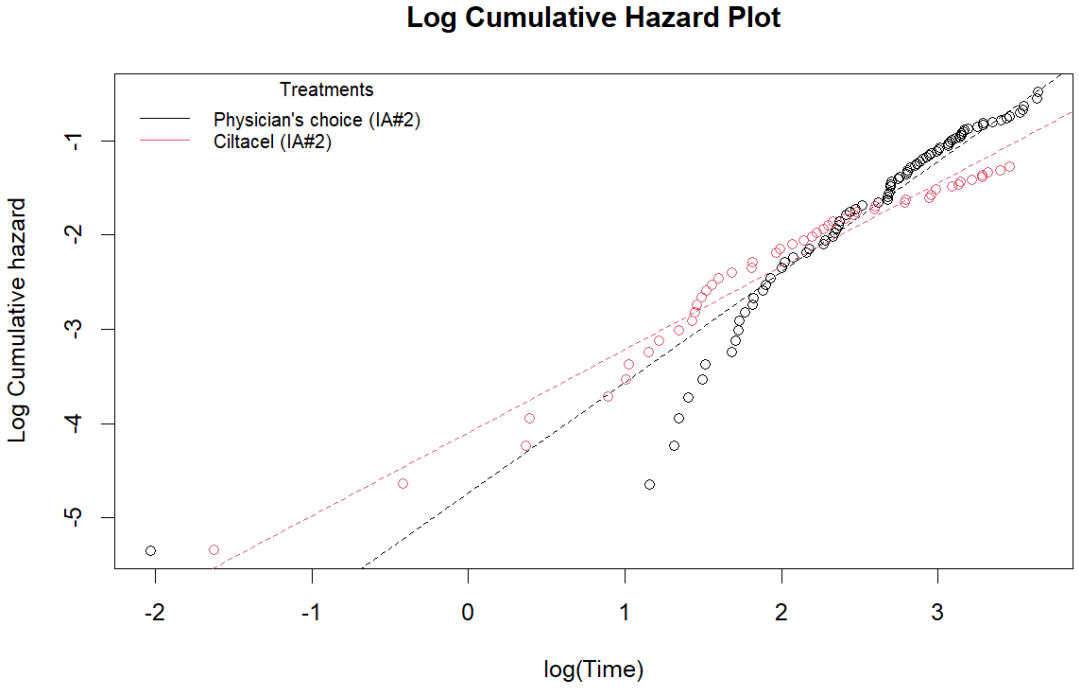
Appendiks 2: Undersøkelser av parametrisk kurvetilpasning

Generelt

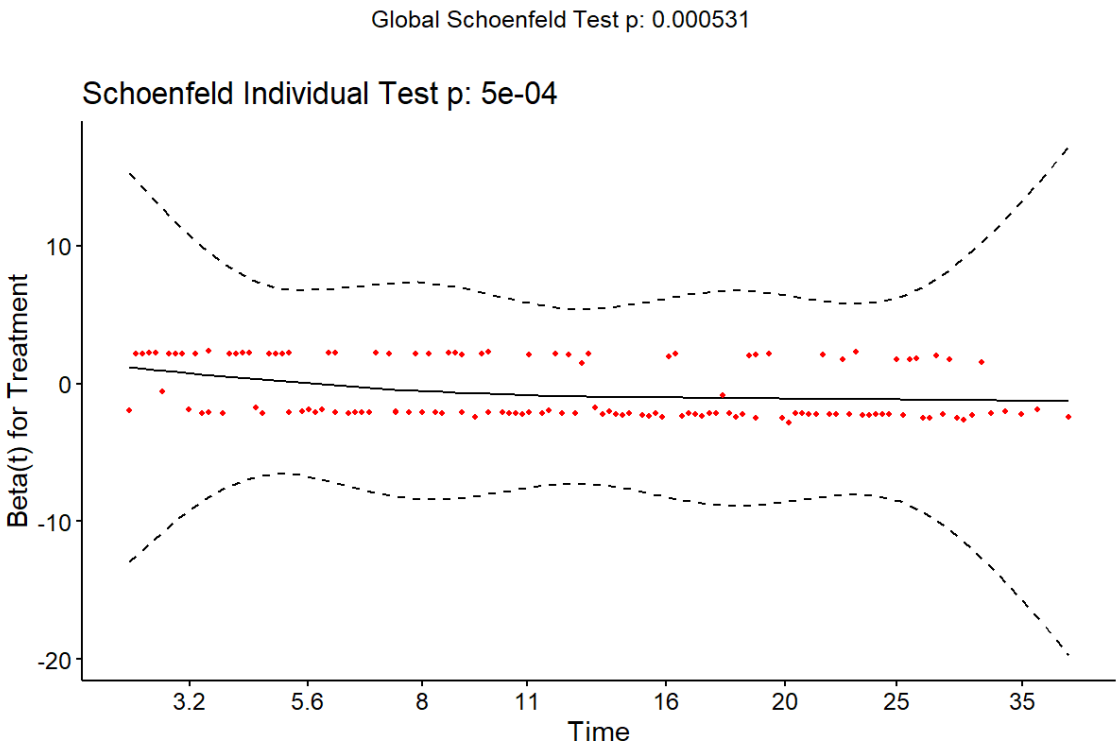
Tabell 51. Dokumentasjon levert av Janssen for vurdering av parametrisk kurvetilpasning av forløpsdata, sett opp mot DMPs retningslinjer

Krav til metode/dokumentasjon iht. DMPs retningslinjer	Levert av Janssen?
Teste antagelsen om proporsjonal hasard og accelerated failure time modell (for alle parametriserte endepunkter) ved: *Log-kumulativ hasardplott* *Schoenfeld residualplott* *Quantile-Quantile-plot*	Ja
Beregne goodness-of-fit parameter (for alle parametriserte endepunkter) ved: *Akaike Information Criterion (AIC)* *Bayesian Information Criterion (BIC)*	Ja
Visuelt vurdere tilpasningen mellom Kaplan-Meierdata fra CARTITUDE-4 og de ulike parametriske kurvene	Ja
Vurdere uglattet og glattet plott av hasardraten fra CARTITUDE-4 (for alle parametriserte endepunkter)	Ja
Vurdere klinisk og biologisk plausibilitet av de framskrevne kurvene for endepunktene ved hjelp av: *Eksterne data (f.eks. registerdata, resultater fra studier i tidligere faser, sammenlignbare metodevurderinger, etc.)* *Innspill fra medisinske fageksperter med kjennskap til norsk klinisk praksis*	Delvis levert på forespørsel av DMP

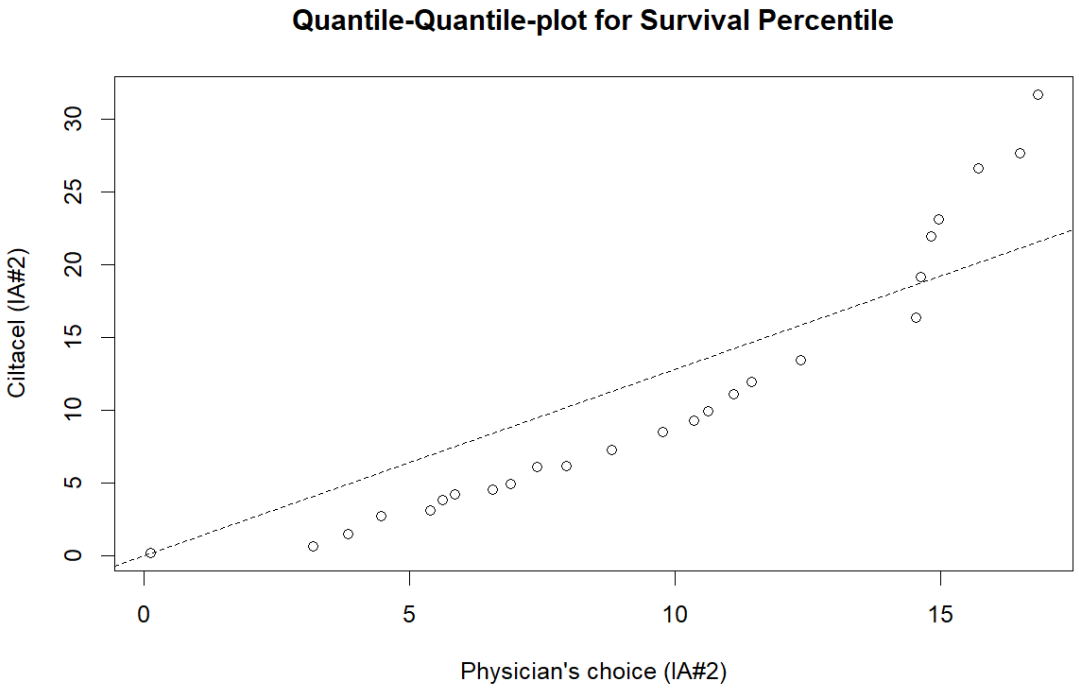
Totaloverlevelse – CARTITUDE-4



Figur 20. Log-kumulativ hasardplott for OS i totalpopulasjonen fra CARTITUDE-4



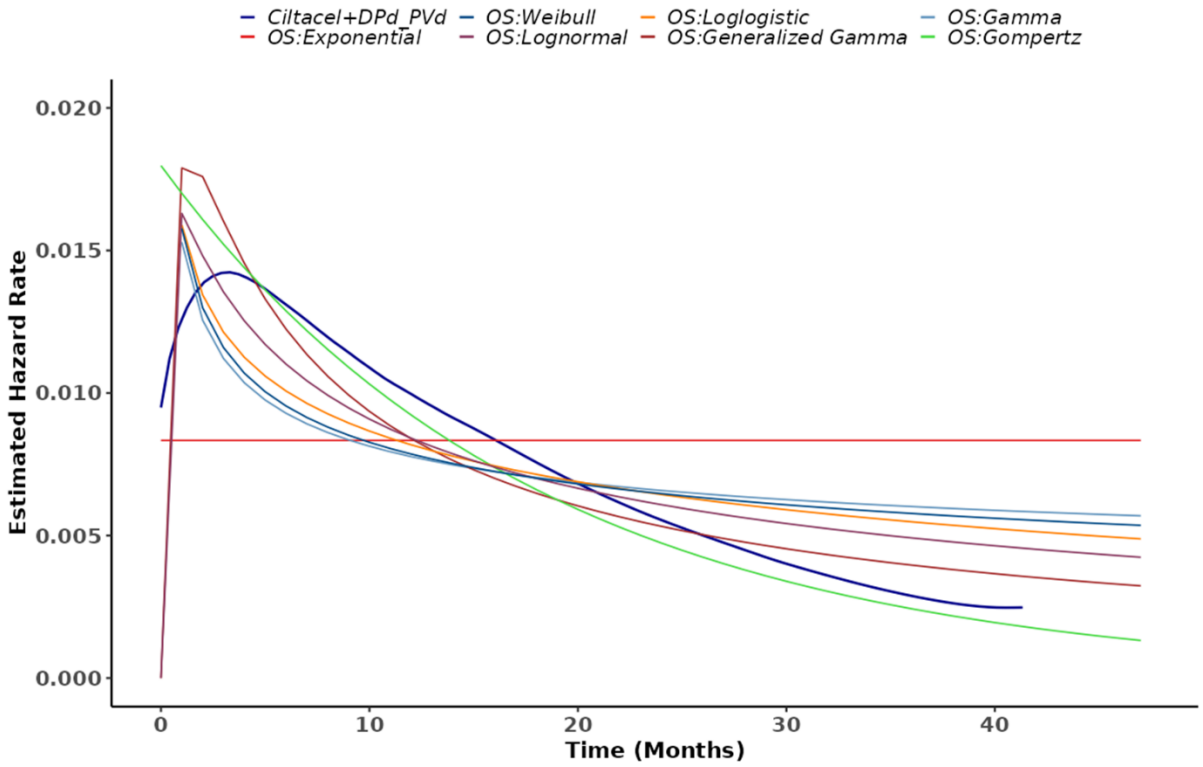
Figur 21. Schoenfeld residualplott for OS i totalpopulasjonen fra CARTITUDE-4



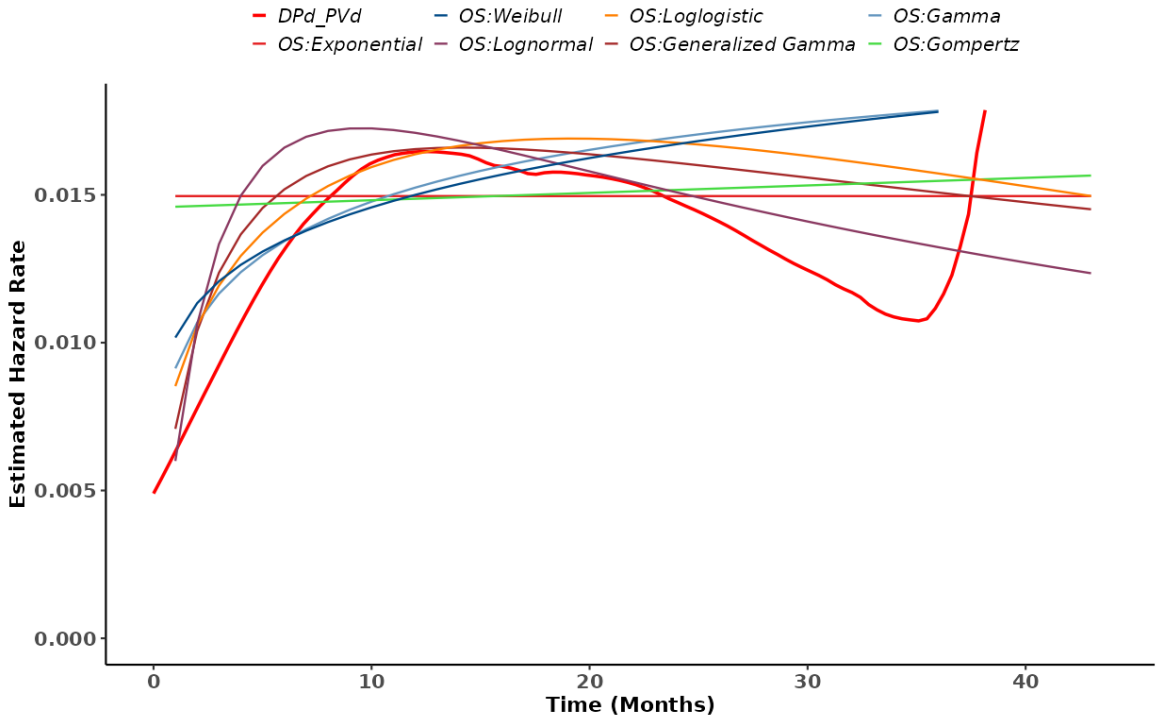
Figur 22. Quantile-Quantile-plot for OS fra CARTITUDE-4

Tabell 52. Verdier for statistisk tilpasning ved Akaike Information Criterion (AIC) og Bayesian Information Criterion (BIC) for OS fra CARTITUDE-4

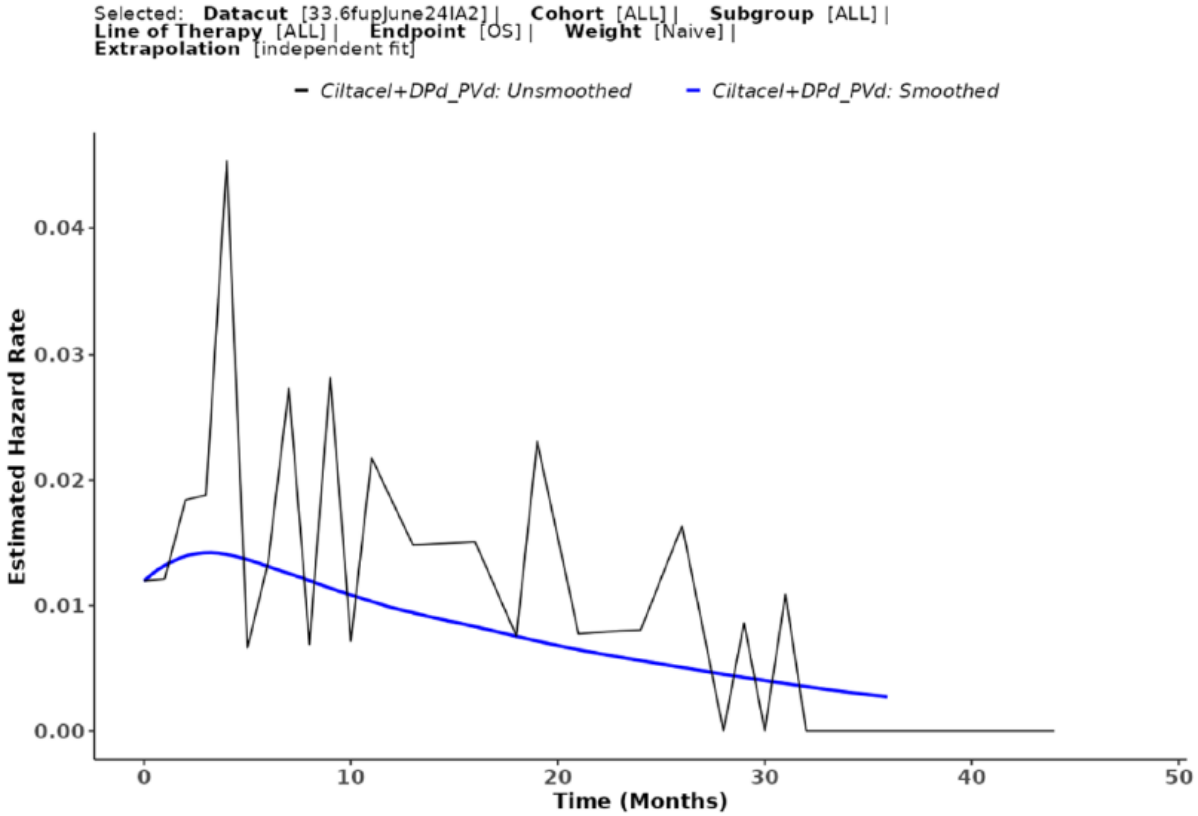
Models	**PC**		**Cilta-cel**	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Weibull	1432,68	1439,38	917,64	924,32
Exponential	1432,61	1435,96	922,29	925,63
Lognormal	1431,12	1437,83	912,93	919,61
Loglogistic	1429,78	1436,48	916,16	922,84
Gompertz	1434,59	1441,29	910,13	916,80
Gamma	1432,03	1438,73	918,39	925,06
Generalised Gamma	1431,82	1441,88	913,22	923,23



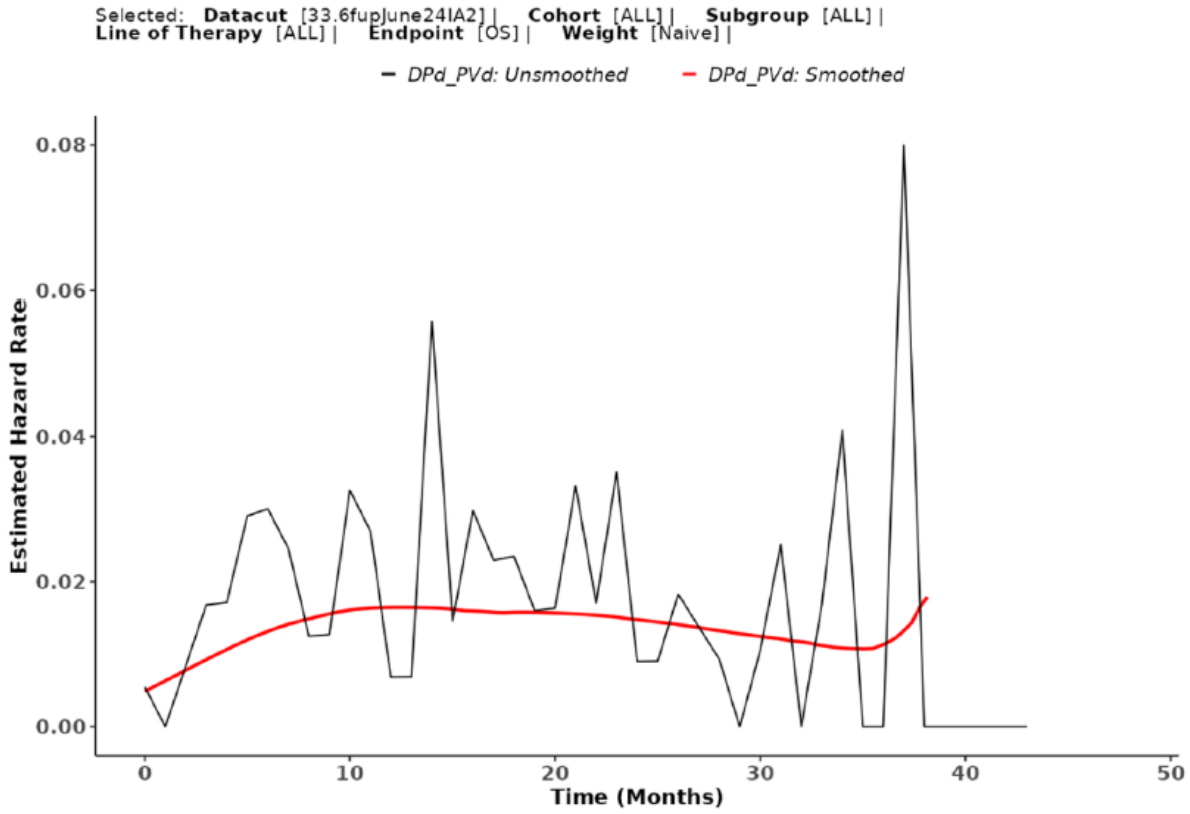
Figur 23. Glattet plott av hasardraten for OS i cilta-celarmen fra CARTITUDE-4 sammen med predikert hasard for samtlige parametriske funksjoner



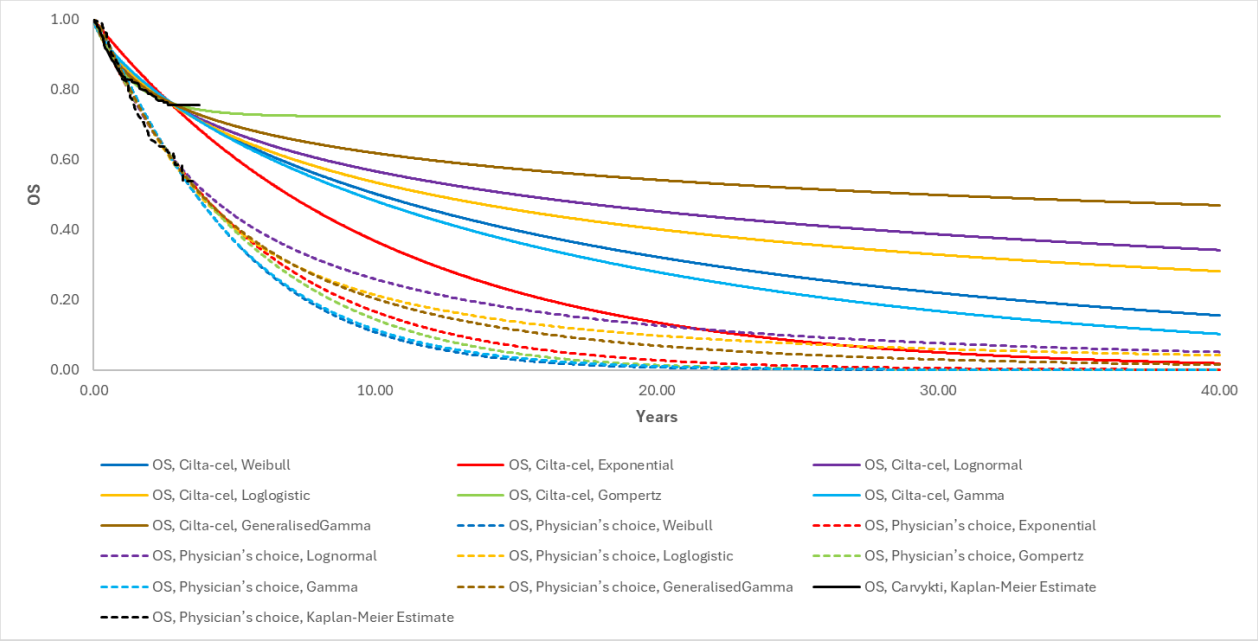
Figur 24. Glattet plott av hasardraten for OS i PC-armen fra CARTITUDE-4 sammen med predikert hasard for samtlige parametriske funksjoner



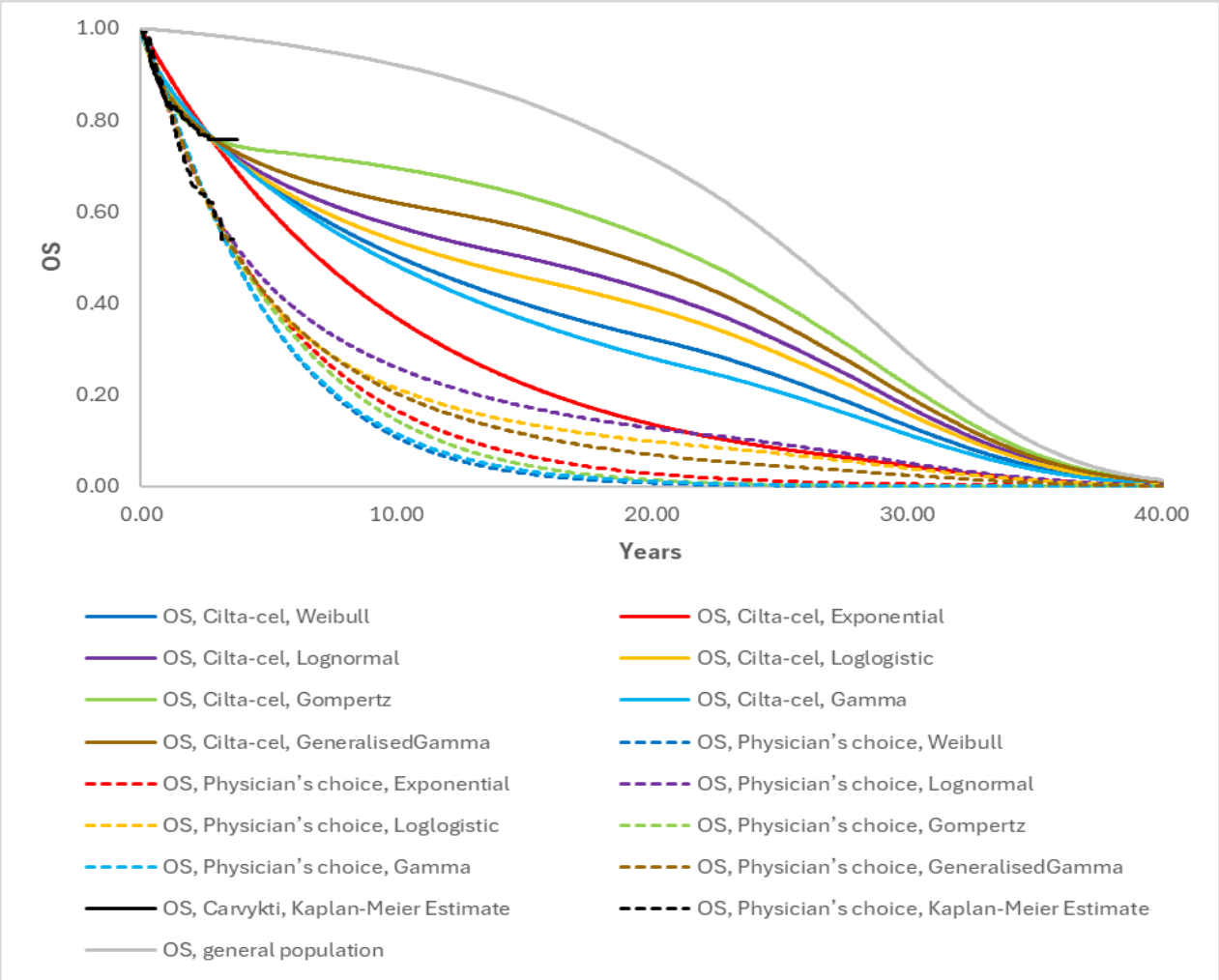
Figur 25. Hakket plott av hasardraten for OS i cilta-cel-armen fra CARTITUDE-4 sammen med glattet hasard



Figur 26. Hakket plott av hasardraten for OS i PC-armen fra CARTITUDE-4 sammen med glattet hasard

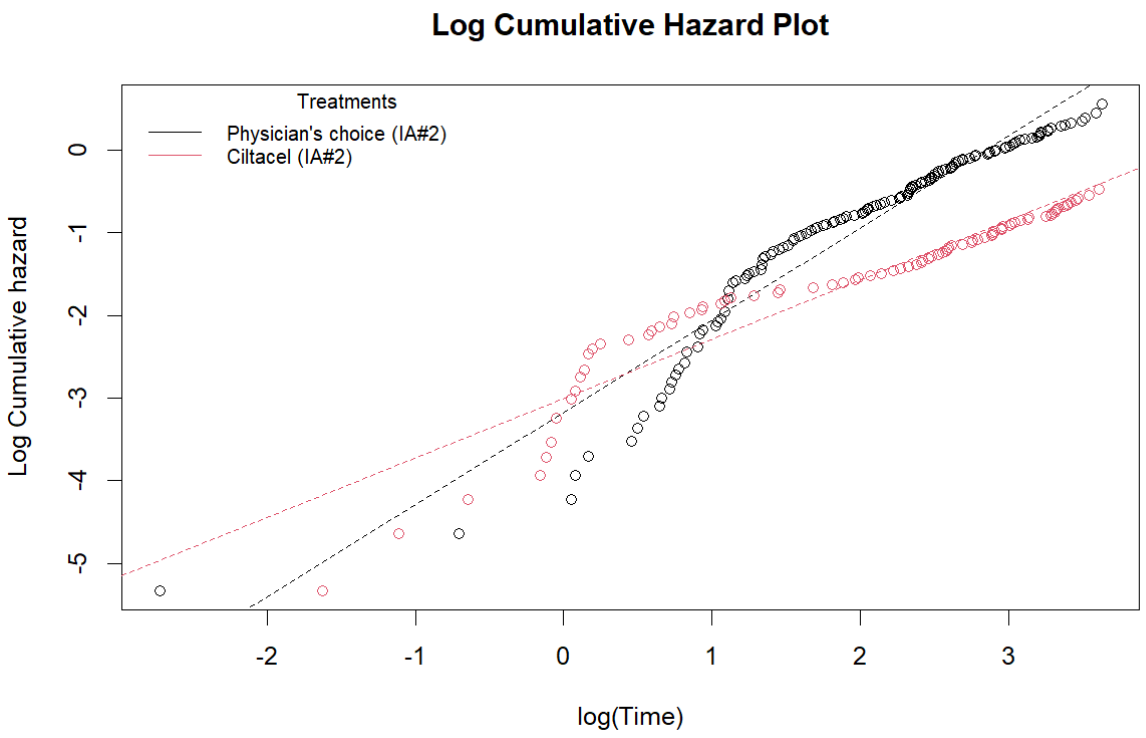


Figur 27. Kaplan-Meier kurver for OS fra CARTITUDE-4 sammenstilt med parametriske kurver for cilta-cel (heltrukne linjer) og legens valg (stiplede linjer) før justering for mortalitet i den generelle befolkningen

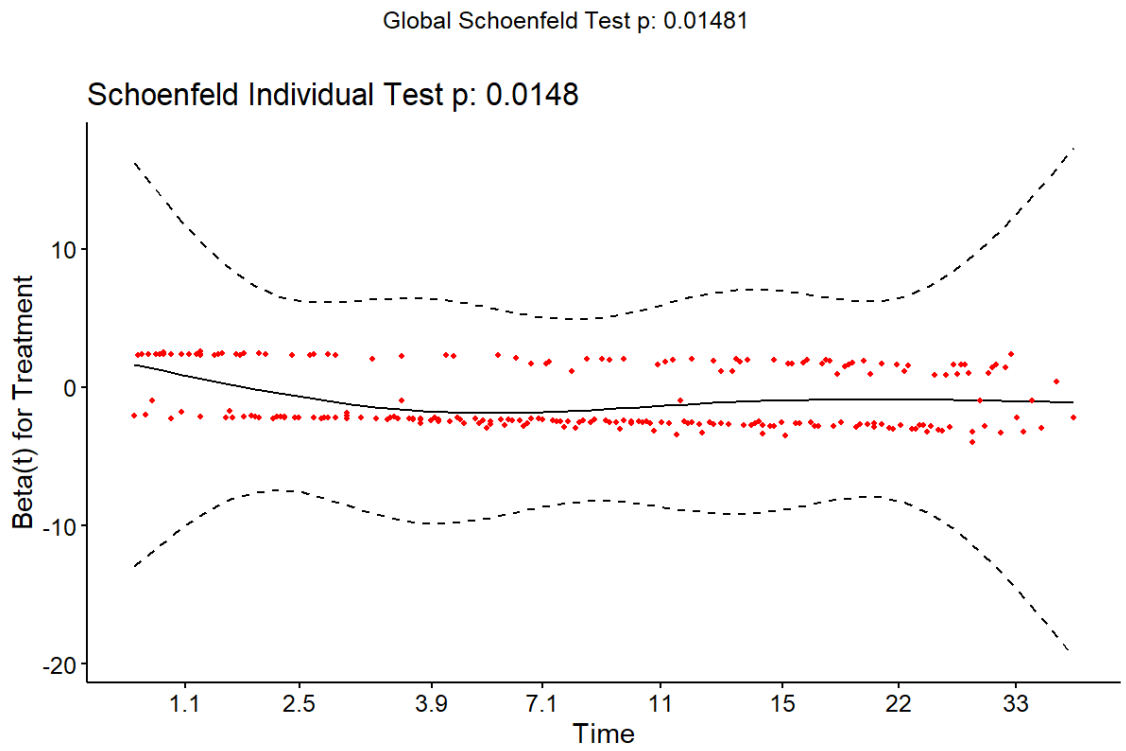


Figur 28. Kaplan-Meier kurver for OS fra CARTITUDE-4 sammenstilt med parametriske kurver for cilta-cel (heltrukne linjer) og legens valg (stiplede linjer) etter justering for mortalitet i den generelle befolkningen

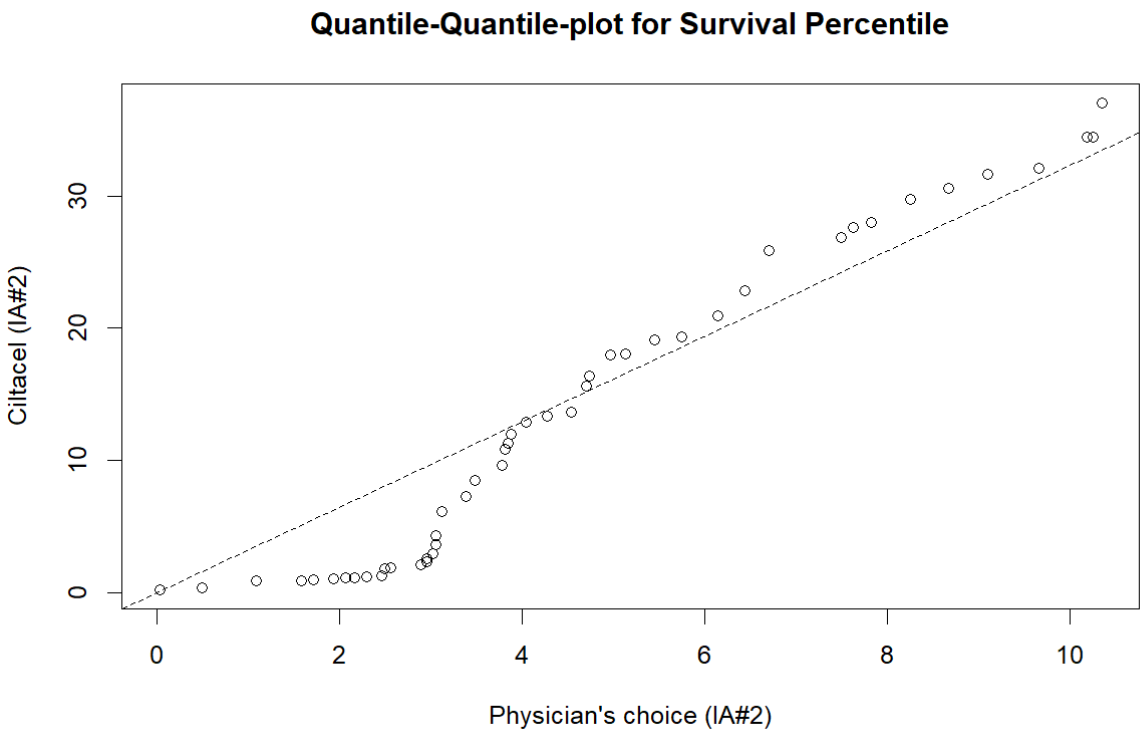
Progresjonsfri overlevelse (PFS) – CARTITUDE-4



Figur 29. Log-kumulativ hasardplott for PFS i totalpopulasjonen fra CARTITUDE-4



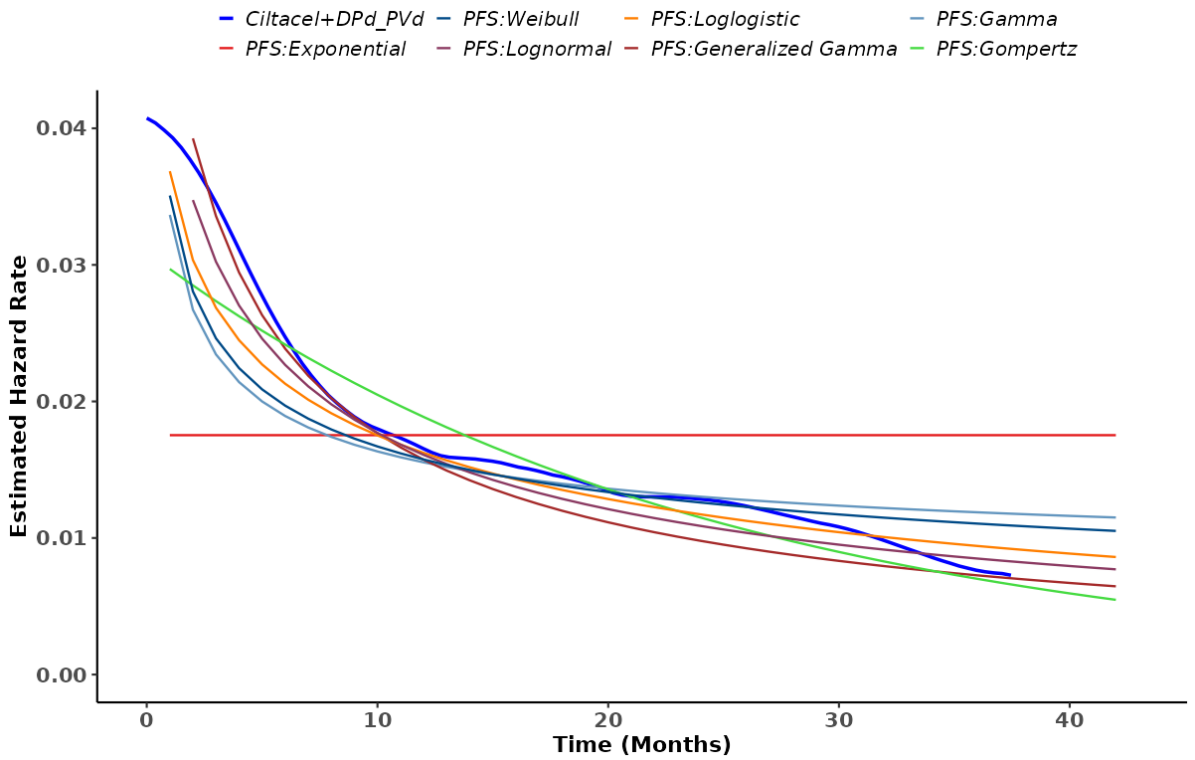
Figur 30. Schoenfeld residualplott for PFS i totalpopulasjonen fra CARTITUDE-4



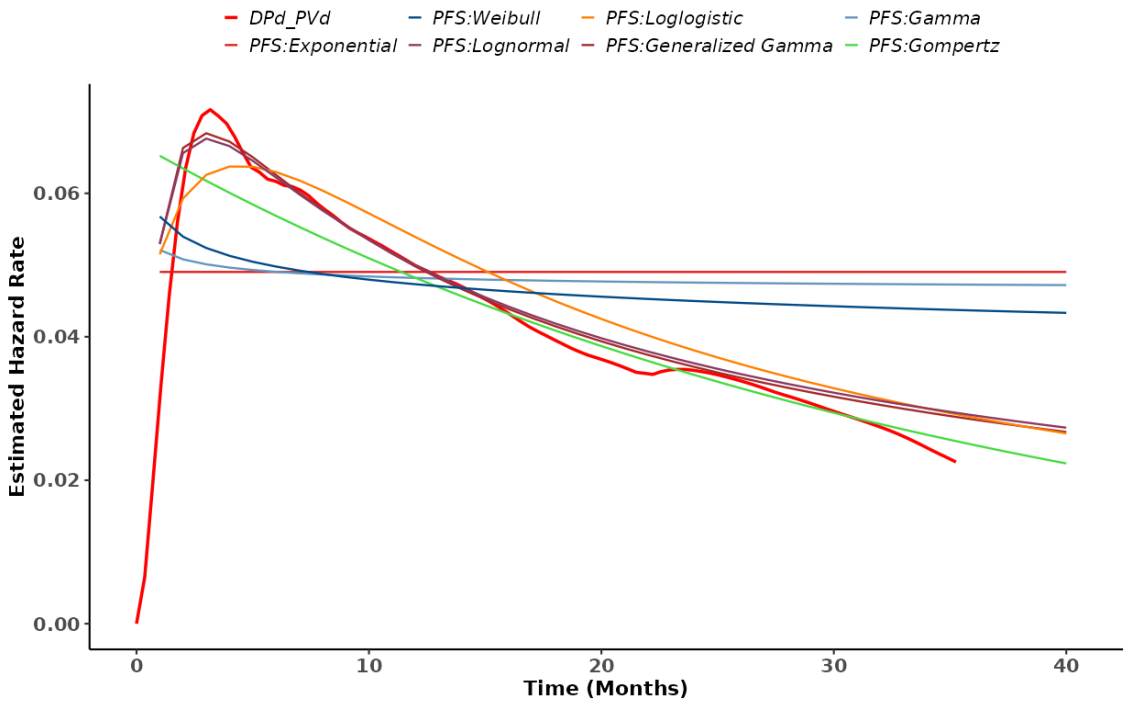
Figur 31. Quantile-Quantile-plot for PFS fra CARTITUDE-4

Tabell 53. Verdier for statistisk tilpasning ved Akaike Information Criterion (AIC) og Bayesian Information Criterion (BIC) for PFS fra CARTITUDE-4

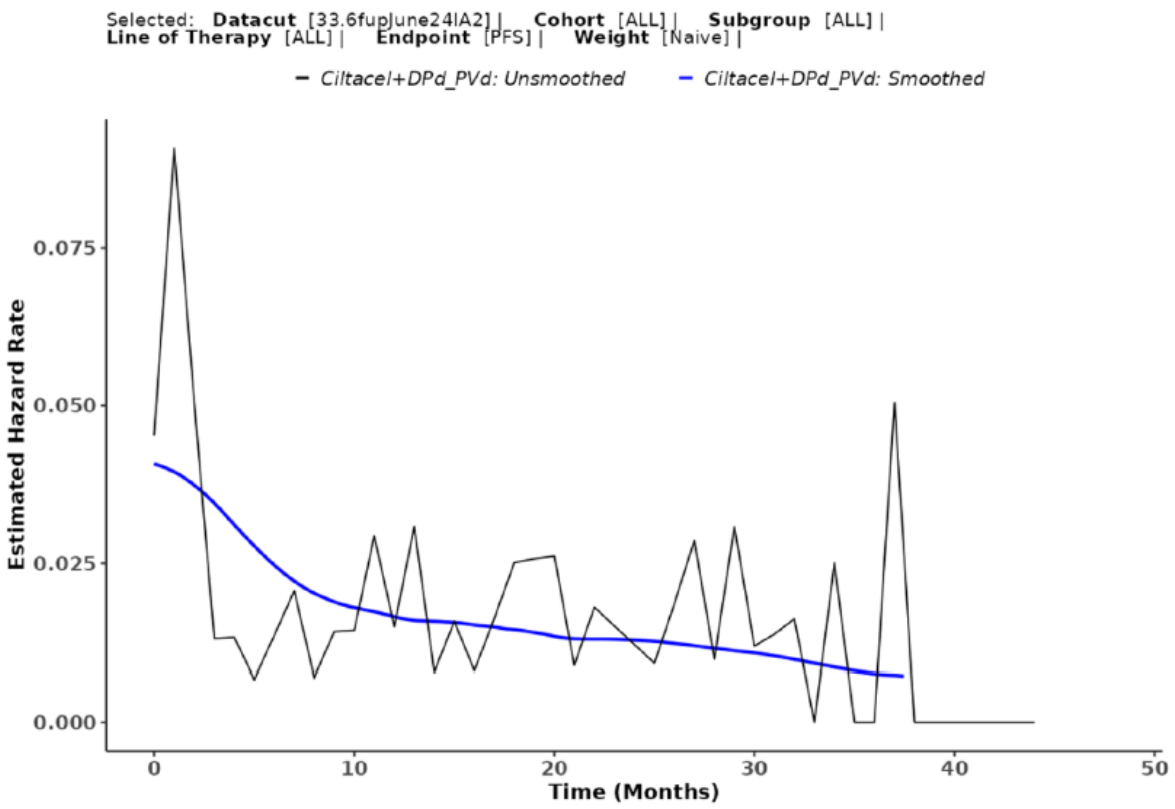
Models	**PC**		**Cilta-cel**	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Weibull	2276,51	2283,21	1491,87	1498,55
Exponential	2275,83	2279,18	1507,80	1511,14
Lognormal	2259,05	2265,76	1487,32	1493,99
Loglogistic	2260,71	2267,41	1490,88	1497,56
Gompertz	2268,29	2274,99	1495,94	1502,62
Gamma	2277,62	2284,32	1492,85	1499,52
Generalised Gamma	2261,02	2271,08	1488,53	1498,54



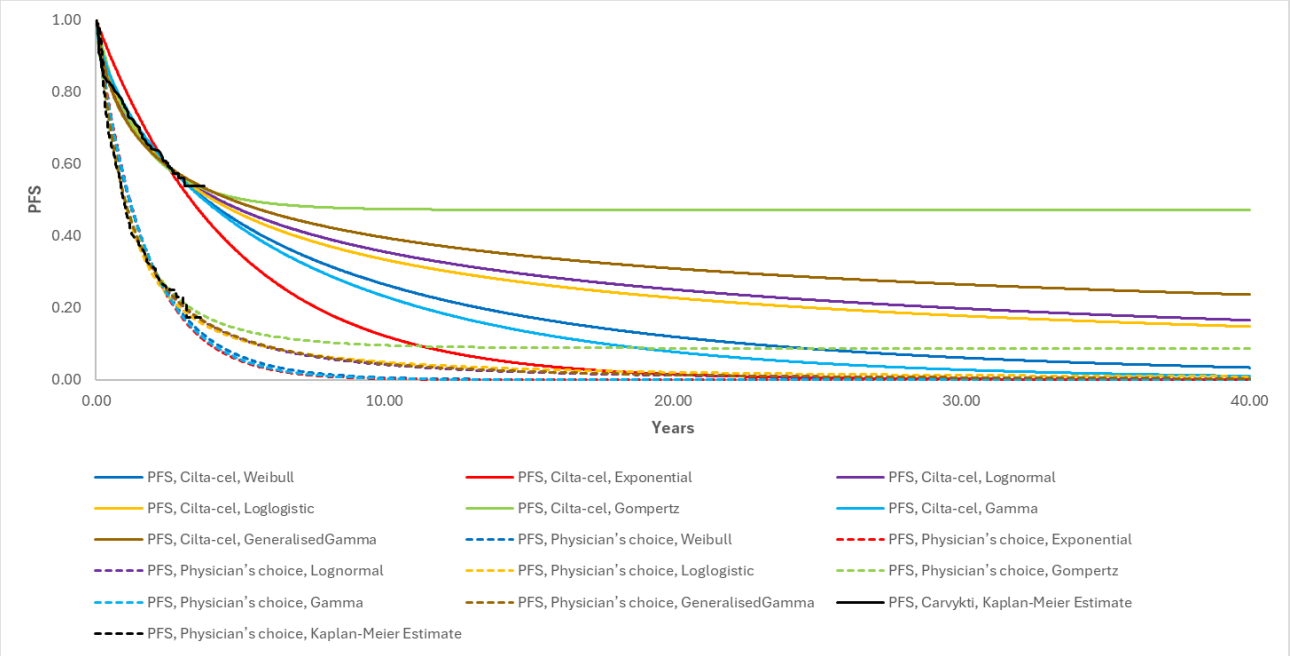
Figur 32. Glattet plott av hasardraten for PFS i cilta-cel--armen fra CARTITUDE-4 sammen med predikert hasard for samtlige parametriske funksjoner



Figur 33. Glattet plott av hasardraten for PFS i PC-armen fra CARTITUDE-4 sammen med predikert hasard for samtlige parametriske funksjoner



Figur 34. Hakket plott av hasardraten for PFS i cilta-cel-armen fra CARTITUDE-4 sammen med glattet hasard

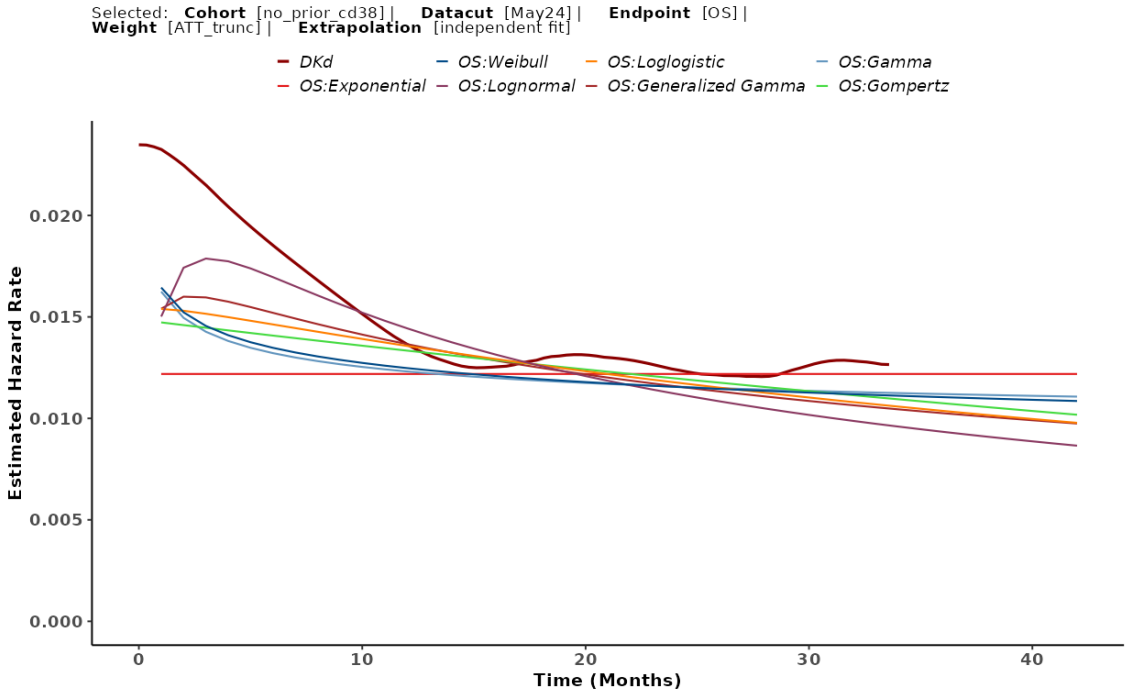


Figur 35. Kaplan-Meier kurver for PFS fra CARTITUDE-4 sammenstilt med parametriske kurver for cilta-cel (heltrukne linjer) og legens valg (stiplede linjer)

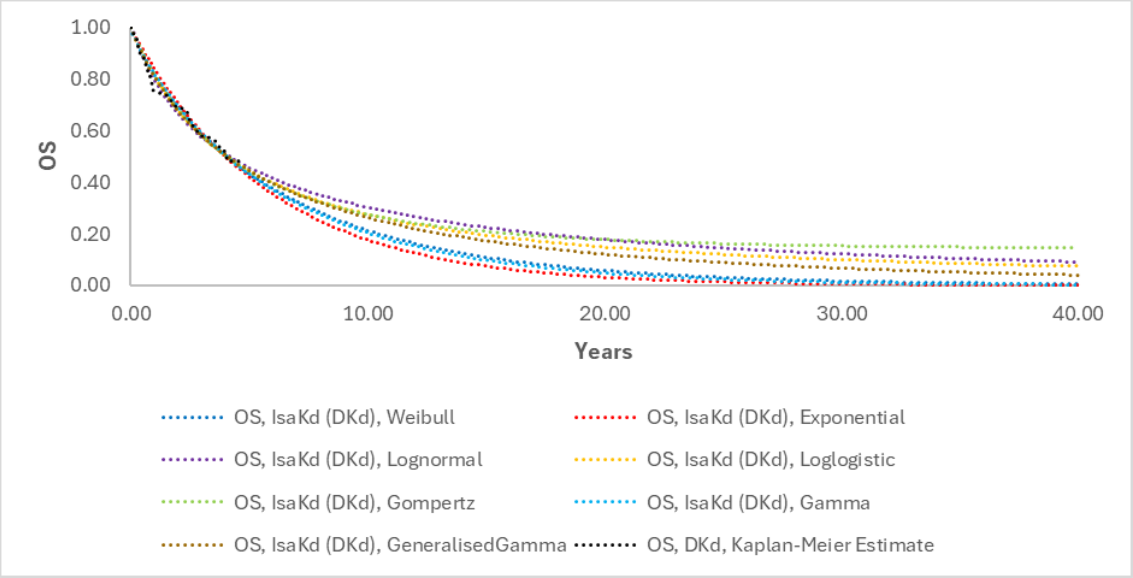
Totaloverlevelse – CANDOR

Tabell 54. Verdier for statistisk tilpasning ved Akaike Information Criterion (AIC) og Bayesian Information Criterion (BIC) for DKd (IsaKd) fra CANDOR

	AIC	BIC
Weibull	672	677
Exponential	670	673
Lognormal	672	677
Loglogistic	672	677
Gompertz	672	677
Gamma	672	677
Generalised Gamma	673	681



Figur 36: Glattet plott av hasardraten for OS i DKd-armen sammen med predikert hasard for samtlige parametriske funksjoner

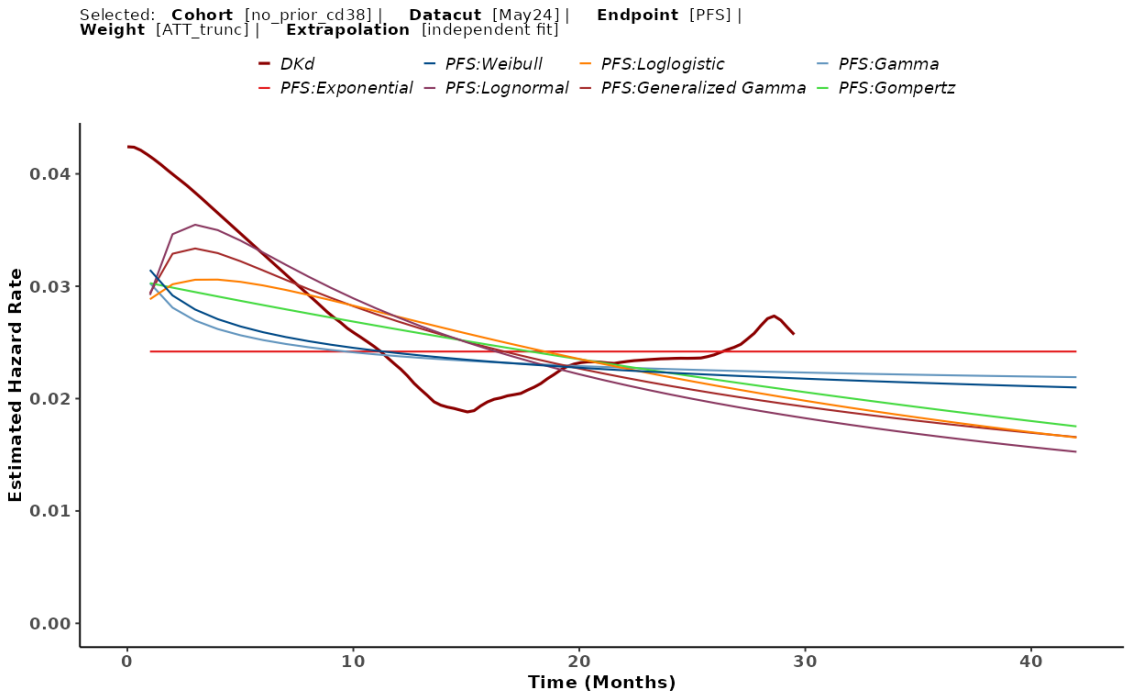


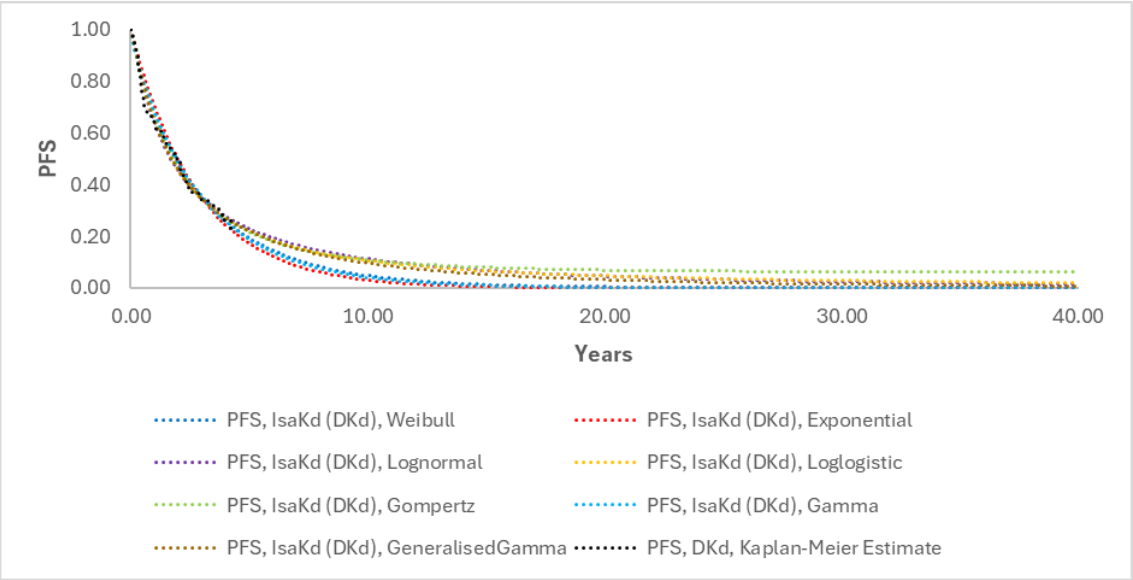
Figur 37. Kaplan-Meier kurver for OS fra DKd-armen i CANDOR sammenstilt med parametriske kurver for cilta-cel (heltrukne linjer) og legens valg (stiplede linjer)

Progresjonsfri overlevelse – CANDOR

Tabell 55: Verdier for statistisk tilpasning ved Akaike Information Criterion (AIC) og Bayesian Information Criterion (BIC) for OS i DKd-armen fra CANDOR

	AIC	BIC
Weibull	827	832
Exponential	826	829
Lognormal	825	830
Loglogistic	826	831
Gompertz	826	832
Gamma	827	832
Generalised Gamma	827	835





Appendiks 3: Dokumentasjon av livskvalitet

Tabell 56. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Janssen, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet

Krav til dokumentasjon iht. DMPs retningslinjer	Levert av Janssen?
Oversikt over hvor mange personer som svarte på studiens måleinstrument(er) (etterlevelsesrater ved hvert målepunkt for hver behandlingsarm), inkludert grunner for manglende etterlevelse og evt. forskjeller i personer som svarte vs. ikke svarte, skal være levert.	Levert, foruten begrunnelser for manglede etterlevelse
Håndtering av manglende data, inkludert beskrivelse av ev. mønster, forutsetninger bak og metoder for imputering, skal være redegjort for	Nei

Tabell 57. Matching av tidspunkt for EQ-5D måling for cilta-cel og PC armene

Tidspunkt	Omtrentlig studiedag	Tidspunkt	Cilta-cel	PC, DPd (28-dagers sykluser)	PC, PVd (21-dagers sykluser)
1	1	Måned 1	Aferese	Syklus 1 Dag 1	Syklus 1 Dag 1
2	-	Brobygging dag 1	Dag 1 av 1 syklus av brobygging	N/A	N/A
3	85	Måned 3	Etter infusjon (Dag 28)	Syklus 4 Dag 1	Syklus 5 Dag 1
4	169	Måned 6	Etter infusjon (Dag 112)	Syklus 7 Dag 1	Syklus 9 Dag 1
5	253	Måned 9	Etter infusjon (Dag 196)	Syklus 10 Dag 1	Syklus 13 Dag 1
6	337	Måned 12	Etter infusjon (Dag 280)	Syklus 13 Dag 1	Syklus 17 Dag 1
7+	505, 573 osv.	Måned 18, Måned 24 osv.	Deretter hver 24.	Hver 6.	Hver 8.

Tabell 58. Etterlevelse for EQ-5D-5L Over Tid; Intent-to-Treat Analyse Settet

Tidspunkt	Cilta-cel		Legens valg	
	Forventet	Mottatt	Forventet	Mottatt
Analysesett: ITT	208	-	211	-
Måned 1	208	191 (91.8%)	209	182 (87.1%)
Overgangsbehandling dag 1	207	175 (84.5%)	0	0
Måned 3	173	132 (76.3%)	161	137 (85.1%)
Måned 6	166	132 (79.5%)	128	113 (88.3%)
Måned 9	162	127 (78.4%)	112	99 (88.4%)
Måned 12	155	116 (74.8%)	93	76 (81.7%)
Måned 18	140	102 (72.9%)	74	58 (78.4%)
Måned 24	130	99 (76.2%)	57	46 (80.7%)
Måned 30	116	78 (67.2%)	48	40 (83.3%)
Måned 36	51	37 (72.5%)	13	11 (84.6%)
Måned 42	11	8 (72.7%)	1	0 (0.0%)
Måned 48	2	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)

Merknad: Etterlevelse er definert som antall skjemaer som mottas som en prosentandel av antall skjemaer som forventes.
Merk: Skjemaer forventes fra alle pasienter i studien ved hvert besøk, før progressiv sykdom eller start av påfølgende behandling. Prosentandeler er beregnet med antall forventede skjemaer i hver gruppe som nevner.
Merk: Intent-to-treat-analysesett består av pasienter som ble randomisert i studien; Måned 1 er definert som syklus 1, dag 1 for arm A og aferese for arm B. Merk: Vurderinger etter oppstart av påfølgende behandling er ekskludert fra analysen

Tabell 59. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Janssen, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell

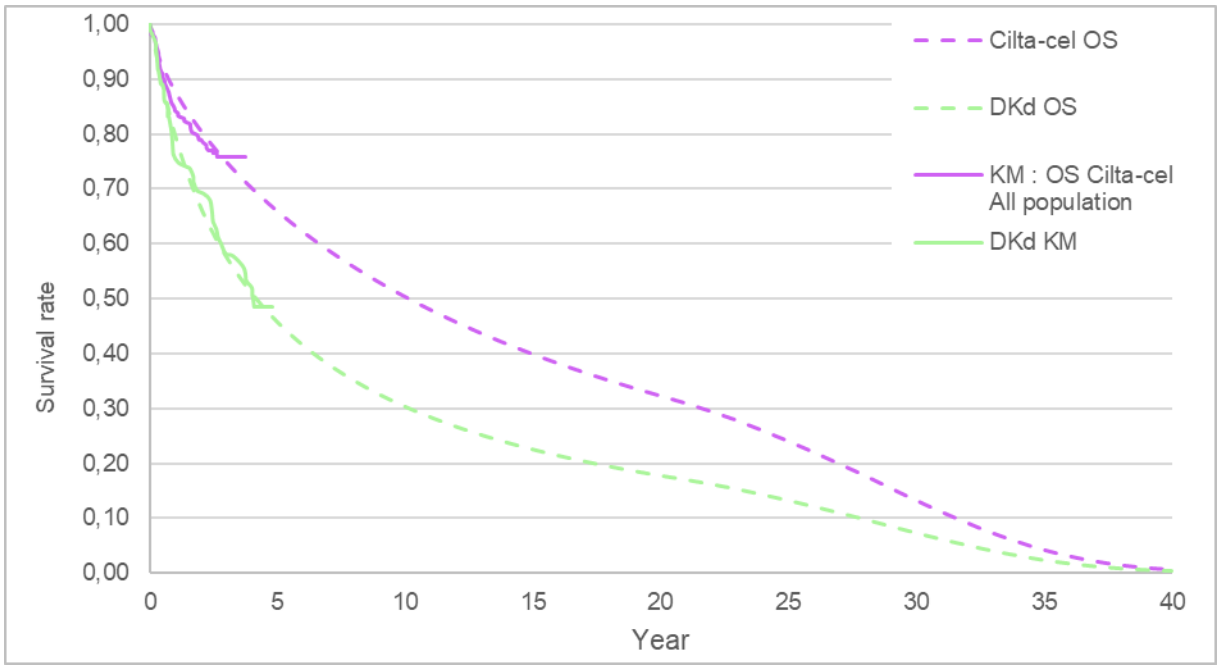
Krav til dokumentasjon iht. DMPs retningslinjer	**Levert av Janssen?**
Valg av statistisk modell for livskvalitetsanalysene (f.eks. regresjonsmodell) skal være beskrevet, inkludert full modelligning med begrunnelser for valg av variabler og korrelasjonsstruktur	Nei
Antagelser for den statistiske modellen for livskvalitetsanalysene (f.eks. homoskedastisitet, normalitet av residualer, uavhengighet ved ikke-hierarkiske modeller, lineære sammenhenger mellom prediktor og utfall) skal være beskrevet	Nei

Appendiks 4: Tilleggsanalyse med IsaKd som komparator

Relativ effekt: totaloverlevelse

Innsendt dokumentasjon

Janssen har brukt et datakutt fra april 2022 fra CANDOR studien for framskriving av IsaKd (DKd er brukt som en proksy for effekt, se kapittel2.3. Modelleringen av cilta-cel armen er som beskrevet i kapittel 3.6.1. I sin hovedanalyse har Janssen framskrevet OS med lognormal basert på verdier for statistisk tilpasning, visuell inspeksjon, glattet hasard og en preferanse om å velge lik funksjon for framskriving i begge armer. Figuren under viser Janssen sitt valg for framskriving av IsaKd (DKd) sammen med DMPs valg for framskriving av cilta-cel.



Figur 38: Modellering av OS (stiplede linjer) sammen med Kaplan-Meier kurver (heltrukne linjer) fra CARTITUDE-4. Cilta-cel er framskrevet med Weibull (som i DMPs hovedanalyse, se kapittel 3.6.1) og IsaKd (DKd) er fremskrevet med lognormal.

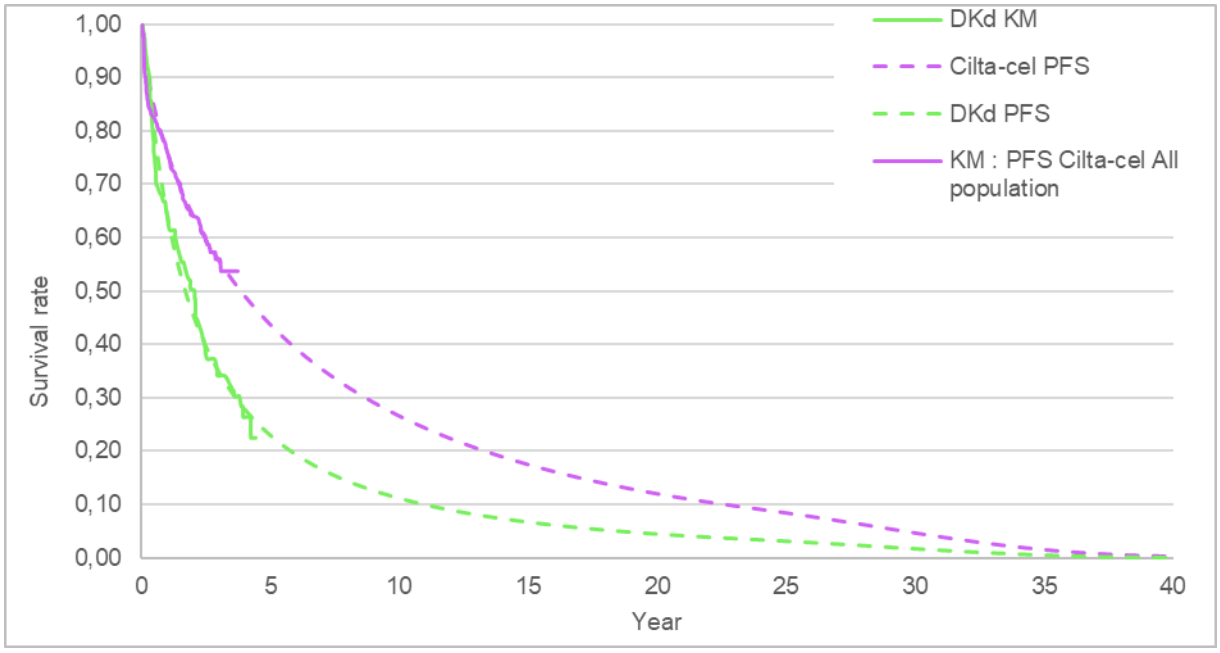
DMPs vurdering

DMP synes at kurvevalget til Janssen virker rimelig og har derfor beholdt lognormal som funksjon for framskriving av OS i IsaKd-armen. Dessuten gir ikke endringer i kurvevalg store utslag på IKER.

Relativ effekt: progresjonsfri overlevelse

Innsendt dokumentasjon

Janssen har valgt lognormal for framskriving av PFS i begge behandlingsarmer basert på verdier for statistisk tilpasning (AIC og BIC), glattet hasard, plausibilitet og en preferanse om å velge lik funksjon for framskriving i begge armer. Figuren under viser KM-kurvene for PFS sammen med Janssen sin modellering av framskrivning av IsaKd sammen med DMPs valg for framskriving av cilta-cel.



Figur 39: Modellering av PFS (stiplede linjer) sammen med Kaplan-Meier kurver (heltrukne linjer) fra CARTITUDE-4. Cilta-cel er framskrevet med Weibull (som i DMPs hovedanalyse, se kapittel 3.6.1) og IsaKd (DKd) er fremskrevet med lognormal.

DMPs vurdering

Som omtalt i kapittel 3.6.1.2 gir endringer i PFS større utslag på IKER enn endringer i OS. Til tross for små endringer i QALY-gevinst, gir endringene utslag på behandlingskostnadene av IsaKd og etterfølgende behandling.

Behandlingsvarighet

Innsendt dokumentasjon

Behandlingsvarighet i innsendt dokumentasjon er basert på PFS-kurvene fra CANDOR.

DMPs vurdering

DMP foretrekker vanligvis at behandlingsvarighet følger TTD-kurvene fra studien, men Janssen har ikke sendt inn dette for IsaKd (DKd). I CANDOR studien var median PFS 28,4 måneder og median behandlingsvarighet var 79 uker (18,4 måneder) (10). En modellering av behandlingsvarighet som følger PFS-kurvene vil derfor overestimere behandlingskostnadene av IsaKd.

Dosering, relativ doseintensitet og legemiddelkostnader

Innsendt dokumentasjon

Tabellen under viser innsendt dokumentasjon av dosering, relativ doseintensitet og ukentlige legemiddelkostnader i Janssen sin grunnanalyse.

Tabell 60: Dosering av IsaKd (isatuksimab, karfilzomib og deksametason) i innsendt dokumentasjon

Behandling	Administrering, legemiddelform og pakningsstørrelse	Dosering	Kostnad pr. pakning (NOK)	Relativ dose-intensitet (RDI)*	Ukentlig kostnad (NOK)
Isatuksimab	Intravenøs infusjon, 100 mg	10 mg/kg ukentlig første behandlingssyklus	6 327	90 %	45 286
	Intravenøs infusjon, 500 mg	10 mg/kg hver andre uke fra syklus 2 til progresjon	31 518		22 643
Karfilzomib	Intravenøs infusjon hetteglass 30 mg	20 mg/m^2 første dosering (uke 1)	5 953	92 %	10 953
	Intravenøs infusjon hetteglass 60 mg	56 mg/m^2 to ganger i uken med pause hver 4. uke fra uke 2 frem til progresjon	11 877		32 672
Deksametason	Tablett, 100 stk a 1 mg	40 mg ukentlig frem mot progresjon	543	100 %	217

DMPs vurdering

Doseringen av isatuksimab og deksametason er i tråd med studiedata og forventet bruk i klinisk praksis. Doseringen på 56 mg/m^2 av karfilzomib er basert på CANDOR studien. Medisinske fageksperter har imidlertid trukket fram at doseringen i klinisk praksis er 70 mg/m^2 ukentlig. Dette er i tråd med handlingsprogrammet og metodevurderingen av IsaKd (30). Metodevurderingen av IsaKd viser dessuten til dokumentasjon som viser at 56 mg/m^2 og 70 mg/m^2 ukentlig har sammenlignbar effekt- og sikkerhetsresultater. DMP endrer derfor på doseringen av karfilzomib fra doseringen i CANDOR studien til doseringen som vil bli brukt i norsk klinisk praksis. Dette reduserer kostnadene for legemiddelbehandling, administrasjon og reisevei betydelig.

Relativ doseintensitet for isatuksimab og karfilzomib er basert på studiedata for henholdsvis daratumumab og bortezomib i legens valg fra CARTITUDE-4. I CANDOR studien var median relativ doseintensitet 95 % for daratumumab og 88 % for karfilzomib (31). En endring til disse gir ikke et stort utslag på IKER, så DMP beholder Janssen sin modellering av relativ doseintensitet.

Etterfølgende behandling

Innsendt dokumentasjon

Modelleringen av etterfølgende behandling ved IsaKd i Janssen sin grunnanalyse er lik som for etterfølgende behandling av legens valg, se kapittel 3.2.1.

DMPs vurdering

Fordelingen av etterfølgende behandling i klinisk praksis avhenger av pasientens tidligere behandlingslinjer samt graden av refraktæritet. For denne analysen av IsaKd som komparator vil det være relevant å belyse effekt og kostnader iht. komparatorlandskapet relevant for norsk klinisk praksis. Kostnader for etterfølgende behandling bør således reflektere relevant behandlingsforløp

etter IsaKd. DMP har ikke tilgang til kombinasjonsbehandlingene pasientene mottok i CANDOR-studien. Disse hadde allikevel i liten grad vært relevante for dagens kliniske praksis, da behandlingslandskapet har endret seg betydelig siden CANDOR-studien ble gjennomført. I modellen benytter Janssen data på etterfølgende behandling fra komparatorarmen (DPd, PVd) i CARTIRUDE-4 studien. Dette resulterer i at nesten 20 % mottar etterfølgende behandling med karfilzomib mens 24 % av pasientene får etterfølgende behandling med CAR-T. Ingen av disse behandlingsalternativene er representative for norsk klinisk praksis. Pasienter som mottar IsaKd i andre behandlingslinje forventes i all utstrekning være karfilzomib refraktære, og iht. retningslinjer og de medisinske fagekspertene, mottar disse pasientene pomalidomidbaserte regimer i 3. linje, mens bispesifikke, BCMA-rettede antistoffer benyttes til majoriteten av pasientene fra 4. linje. CAR-T er ikke innført i senere linjer i norsk klinisk praksis, og ble ikke benyttet som etterfølgende behandlingsregime i CANDOR studien. Det er dermed ikke relevant å inkludere CAR-T som etterfølgende behandling i etter IsaKd. Det er vanskelig å estimere kostnader ved etterfølgende behandling, da disse skal reflektere andel pasienter som mottar slik behandling, fordeling til ulike regimer og behandlingsvarighet over flere etterfølgende behandlingslinjer. Som en pragmatisk tilnærming velger DMP å distribuere 1/3 av pasientene til henholdsvis syklofosfamid, pomalidomid og deksametason (CPd, pomalidomid basert regime i 3. linje), teklistamab (BCMA-rettet antistoff i 4. linje) og bortezomib og deksametason (Vd, som proksy for ulike regimer benyttet i 5. linje). Dette reflekterer i all utstrekning fordelingen av pasienter i ulike behandlingslinjer i studien. Det er imidlertid betydelig usikkerhet knyttet til kostnadene for etterfølgende behandling (se også Kapittel 3.2.1).

Sammenlignet med pasienter i CANDOR studien, har pasienter i norsk klinisk praksis tilgang til nyere legemidler og legemiddelklasser (f.eks. bispesifikke BCMA-rettede antistoffer). Antakelser om hvilke etterfølgende behandlinger pasientene får i norsk klinisk praksis, for eksempel hvor stor andel av pasientene som får bispesifikke antistoffer ved eventuell etterfølgende behandling, kan påvirke den totale overlevelsen. Ulikheter i tilgjengeligheten av nye og effektive etterfølgende behandlinger mellom CARTITUDE-4 og CANDOR tilsier at ITCen overestimerer relativ overlevelsesgevinst sammenlignet med hva som kan forventes ved dagens kliniske praksis. DMP gjør imidlertid ingen justering av OS-kurven for IsaKd. Sensitivitetsanalyser illustrerer at justeringer i antakelser om relativ OS gevinst har begrenset påvirkning på resultatet.

Appendiks 5: Alvorlighetsberegninger

DMP benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut ifra dagens behandling med legens valg. DMPs beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen. Beregningen av absolutt prognosetap skjer i følgende trinn:

1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Kilder for alder er CARTITUDE-4 med en gjennomsnittsalder på 60 år myelomatoseregisteret med en gjennomsnittsalder på 63 år. Førstnevnte vil speile gjennomsnittsalderen hos pasientene som mottar cilta-cel i starten etter en eventuell innføring, mens sistnevnte vil speile alderen noen år etter innføring.

2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette $QALYs_A$. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2022) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre[4]. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. Vi har brukt norske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Stavem et al (2018)[5]. Tabellen under viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.

3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P_A. Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.

4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).

5) $APT = QALYs_A - P_A$

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen
Tabellen under viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå[6] og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

DMP har oppdatert livskvalitetsvektene[6] for den generelle befolkningen med normtallene til Stavem et al [7]. De norske normtallene dekker aldersgruppen fra 19 til 97. Livskvalitetsvektene (verdier i parentes) for aldersgruppene 19-50 år har vi hentet direkte fra Stavem *et al* (32), delt inn i aldersgruppene 19-30

[4] SSB. Dødelighetstabeller, 2022 [Available from: https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode.
[5] Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.
[6] Vi har fulgt samme strategi for beregninger og ekstrapoleringer av de norske normtallene som for de tidligere brukte svenske normtallene.
[7] Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.

(0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70[8] (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet med vektet snitt[9] av rådata fra Stavem et al[10]. For aldersgruppen over 80 år bruker vi rådata fra Stavem et al, som gir en vekt på 0,730. Et brattere fall i livskvalitet etter fylte 80 år sammenlignet med fall i livskvalitet mellom 50 og 80 år har støtte i funnene i Tromsøundersøkelsen (T7, upublisert) og i helserelaterte livskvalitetsstudier fra Europa[11]. DMP antar som tidligere en noe høyere livskvalitet i aldersgruppen 0 til 19 år og bruker samme påslaget (0,02) for å beregne denne (0,926).

[8] I Stavem *et al* er livskvalitetsvektene i aldersgruppa 51-60 lavere enn for gruppa 61-70. Tilsvarende svingninger er ikke sett i andre studier, og DMP har jevnet ut livskvalitetsvektene ved å lage et vektet snitt for hele gruppa.

[9] I rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver aldersgruppe.

[10] Stavem- personlig kommunikasjon

[11] Janssen MF, Szende A, Cabases J, Ramos-Goni JM, Vilagut G, Konig HH. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care. 2019;20(2):205-16.;Konig HH, Heider D, Lehnert T, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC, Matschinger H, et al. Health status of the advanced elderly in six European countries: results from a representative survey using EQ-5D and SF-12. Health and quality of life outcomes. 2010;8:143.;Mangen MJ, Bolkenbaas M, Huijts SM, van Werkhoven CH, Bonten MJ, de Wit GA. Quality of life in community-dwelling Dutch elderly measured by EQ-5D-3L. Health and quality of life outcomes. 2017;15(1):3.

Tabell A 1: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

Age	Expected remaining QALYs	HSUV	Age	Expected remaining QALYs	HSUV	Age	Expected remaining QALYs	HSUV
0	70,98	0,926	**36**	38,85	0,870	**72**	11,68	0,808
1	70,19	0,926	**37**	38,01	0,870	**73**	11,05	0,808
2	69,29	0,926	**38**	37,16	0,870	**74**	10,44	0,808
3	68,37	0,926	**39**	36,32	0,870	**75**	9,83	0,808
4	67,45	0,926	**40**	35,48	0,870	**76**	9,24	0,808
5	66,54	0,926	**41**	34,65	0,846	**77**	8,66	0,808
6	65,62	0,926	**42**	33,84	0,846	**78**	8,09	0,808
7	64,70	0,926	**43**	33,03	0,846	**79**	7,53	0,808
8	63,78	0,926	**44**	32,22	0,846	**80**	6,99	0,808
9	62,86	0,926	**45**	31,40	0,846	**81**	6,48	0,730
10	61,94	0,926	**46**	30,60	0,846	**82**	6,05	0,730
11	61,01	0,926	**47**	29,79	0,846	**83**	5,62	0,730
12	60,09	0,926	**48**	28,98	0,846	**84**	5,21	0,730
13	59,17	0,926	**49**	28,18	0,846	**85**	4,83	0,730
14	58,25	0,926	**50**	27,37	0,846	**86**	4,45	0,730
15	57,33	0,926	**51**	26,59	0,811	**87**	4,11	0,730
16	56,41	0,926	**52**	25,82	0,811	**88**	3,78	0,730
17	55,50	0,926	**53**	25,07	0,811	**89**	3,47	0,730
18	54,59	0,926	**54**	24,32	0,811	**90**	3,19	0,730
19	53,70	0,906	**55**	23,57	0,811	**91**	2,93	0,730
20	52,81	0,906	**56**	22,82	0,811	**92**	2,68	0,730
21	51,92	0,906	**57**	22,08	0,811	**93**	2,47	0,730
22	51,04	0,906	**58**	21,34	0,811	**94**	2,29	0,730
23	50,15	0,906	**59**	20,60	0,811	**95**	2,10	0,730
24	49,27	0,906	**60**	19,88	0,811	**96**	1,94	0,730
25	48,38	0,906	**61**	19,15	0,811	**97**	1,83	0,730
26	47,50	0,906	**62**	18,43	0,811	**98**	1,71	0,730
27	46,61	0,906	**63**	17,72	0,811	**99**	1,55	0,730

28	45,72	0,906	**64**	17,02	0,811	**100**	1,41	0,730
29	44,83	0,906	**65**	16,32	0,811	**101**	1,30	0,730
30	43,95	0,906	**66**	15,64	0,811	**102**	1,29	0,730
31	43,08	0,870	**67**	14,96	0,811	**103**	1,19	0,730
32	42,24	0,870	**68**	14,29	0,811	**104**	1,09	0,730
33	41,39	0,870	**69**	13,62	0,811	**105**	0,87	0,730
34	40,54	0,870	**70**	12,97	0,811	**106**	0,37	0,730
35	39,70	0,870	**71**	12,31	0,808			

Vedlegg 1: Kommentarer fra produsent

Johnson & Johnson (J&J) takker for den oppdaterte rapporten som inkluderer en analyse mot IsaKd.

J&J registrerer at DMP sin hovedanalyse mot DVd/PVd, som kun er relevant for ca. 9% av pasienter i norsk klinisk praksis, har en betydelig høyere IKER enn Sverige og Danmark. I DMP sin analyse av cilta-cel mot DVd/PVd er IKER 1.3M, mens Sverige og Danmark fikk IKERE på henholdsvis 688 000, 529 000 og 291 000 kroner for sine sammenlignbare analyser.

J&J understreker at den mest relevante komparatoren til cilta-cel i Norge er IsaKd, ettersom dette behandlingsregimet brukes til ca. 80% av lenalidomidrefraktære andrelinjepasienter. Dette bekreftes av en spørreundersøkelse gjort blant omlag 80 hematologer i Norge fra 2025. Det at den store majoriteten av de aktuelle pasientene får IsaKd i andrelinjebehandling, gjør IsaKd til den mest riktige sammenligningen for cilta-cel. J&J, i likhet med DMP, forventer at cilta-cel i hovedsak vil brukes blant 2L-pasienter.

Den innsendte analysen av cilta-cel vs. IsaKd er basert på en indirekte sammenligning (ITC). Til tross for bruk av individuell pasientdata fra begge armene i sammenligningen, og at denne analysen er gjort helt i tråd med DMP sine retningslinjer, har DMP uttrykt bekymring for ITC-metodologien. J&J mener at metodikken er robust og at estimatene er pålitelige for å evaluere relativ effekt av cilta-cel versus IsaKd. J&J har også undersøkt effekten av en redusert inkrementell effekt (økte hazardforhold) mellom cilta-cel og IsaKd. J&J påpeker at en reduksjon i inkrementell effekt mellom cilta-cel og IsaKd fører til forbedret kostnadseffektivititet for cilta-cel, fordi de økte helsegevinstene også fører til høyere kostnader for IsaKd.

Med hensyn til IKER i DMP sin sammenligning med IsaKd, mener J&J at selv med noe usikkerhet knyttet til den eksakte IKER-verdien, bør den samlede beslutningsusikkerheten anses som lav, nettopp fordi en eventuell overestimering av inkrementell effekt reduserer IKER og dermed ikke påvirker beslutningsusikkerheten.

DMP har beregnet og vurdert at pasienter som behandles med cilta-cel forblir progresjonsfrie i 7.66 år (udiskontert). Det vil si at det sannsynligvis vil gå ca. 8 år til en gjennomsnittlig cilta-cel pasient har behov for ytterligere behandling. DMP sine presenterte budsjettanalyser går kun over 5 år, noe som vil overestimere budsjettkonsekvensene over tid. Dette fordi mye av den gevinsten pasienter og helsevesen oppnår med en engangsbehandling slik som cilta-cel havner utenfor det 5 år lange tidsperspektivet av budsjettkonsekvensen. Fra året budjettkonsekvensene er høyest ser vi en årlig *reduksjon* i budsjettkonsekvenser på ca. 25%, som ikke reflekteres i budsjettkonsekvensanalysen. Det er all grunn til å tro at denne reduksjonen i budsjettkonsekvenser fortsetter i flere år utover de 5 årene vist i analysen i-og-med at cilta-cel pasientene forblir behandlingsfrie i ca. 8 år.