

Hälsoekonomisk bedömning av Carvykti (ciltakabtagen-autoleucel)

Infusionsvätska, dispersion

Utvärderad indikation

Carvykti är indicerat för behandling av vuxna med recidiverande och refraktärt multipelt myelom som fått minst tre tidigare behandlingar, inklusive ett immunmodulerande läkemedel, en proteasomhämmare och en anti-CD38-antikropp och som har uppvisat sjukdomsprogression vid den senaste behandlingen.

Datum för beslut av underlag: 2023-06-12

Klinikläkemedelsuppdraget

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) genomför hälsoekonomiska bedömningar av utvalda klinikläkemedel, läkemedel som används inom slutenvården. Inom ramen för detta arbete tar TLV fram hälsoekonomiska underlag för beslut i regionerna.

NT-rådet initierar vilka läkemedel och vilka indikationer som TLV ska utvärdera. NT-rådet ger en rekommendation baserat på bland annat TLV:s hälsoekonomiska bedömning.

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Jan Wahlström (medicinsk utredare), Sonja Tähti (hälsoekonom) och Mattias Ahlstedt (jurist)

Klinisk expert: Konstantinos Lemonakis, specialistläkare vid Skånes Universitetssjukhus, har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av expertens ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Företag: Janssen-Cilag AB

Diarienummer: 3515/2021

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 14, 7 trappor, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

Ansökt/fastställt AIP¹ eller AUP²	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt. Begreppet listpris används inte.
Kostnaden för läkemedlet efter återbäring	Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet. Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte.
Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
Behandlingskostnad	Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden.

Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

Apotekens försäljningspris	Begreppet används när TLV talar om receptfria läkemedel samt receptbelagda läkemedel som inte ingår i förmånen och som då inte har ett av TLV fastställt pris. Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.
-----------------------------------	--

Klinikläkemedel och medicinteknik

Avtalat pris	Begreppet används när regionerna har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt). Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
Företagets pris	Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt. Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

¹ Apotekens inköpspris

² Apotekens utförsäljningspris

TLV:s bedömning och sammanfattning

- Myelom (multipelt myelom) är en malign tumörsjukdom i benmärgen. 600 nya fall diagnostiseras i Sverige varje år. Medianålder vid diagnos är 72 år.
- Den aktuella utvärderingen avser Carvykti (ciltakabtagen-autoleucel) för behandling av vuxna med recidiverande och refraktärt multipelt myelom som fått minst tre tidigare behandlingar, inklusive ett immunmodulerande läkemedel, en proteasomhämmare och en anti-CD38-antikropp och som har uppvisat sjukdomsprogression vid den senaste behandlingen.
- Carvykti är en chimär antigenreceptor (CAR)-T-cellsbehandling. Patientens T-celler renas fram ur blodet och modifieras på genetisk väg så de uttrycker en receptor riktad mot proteinet B-cells-mognadsantigen (BCMA) som uttrycks i höga nivåer på ytan av myelomcellerna, varefter T-cellerna återförs till patienten. Antigenspecifik aktivering av Carvykti leder till att CAR-T-cellerna dödar cancercellerna.
- TLV bedömer att det relevanta jämförelsealternativet är standardbehandling (SOC), vilket i den hälsoekonomiska modellen representeras av en korg av olika behandlingar.
- Basen för den aktuella hälsoekonomiska bedömningen utgörs av den enarmade fas 1b/fas 2-studien CARTITUDE-1. Resultaten från denna studie har jämförts indirekt i en matchad jämförelse med data från studien LocoMMotion av patienter behandlade med standardbehandling.
- Enligt de matchade indirekta jämförelserna förelåg en statistiskt signifikant bättre effekt av Carvykti avseende svarsfrekvens (ORR), progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS).
- Företagets pris för patienten som får en engångsinfusion av Carvykti är 4 382 245 kronor.
- I TLV:s grundscenario är kostnaden per vunnet QALY vid den angivna läkemedelskostnaden för Carvykti 1,2 miljoner kronor jämfört med standardbehandling.
- TLV bedömer att osäkerheten i resultaten är mycket hög. Det beror främst på att företaget skattat Carvyktis relativa effekt med hjälp av indirekta jämförelser samt att den långsiktiga effektfördelen för Carvykti är okänd.

Slutsatserna i underlaget kan komma att ändras om förutsättningarna som ligger till grund för den utvärderingen förändras på ett avgörande sätt.

Innehållsförteckning

1	Medicinskt underlag	1
1.1	Multipelt myelom	1
1.2	Läkemedlet	1
1.3	Behandling	3
1.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	6
2	Hälsoekonomi	20
2.1	Effektmått	21
2.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	25
3	Resultat	31
3.1	Företagets grundscenario.....	31
3.2	TLV:s grundscenario	32
3.3	Budgetpåverkan.....	35
3.4	Samlad bedömning av resultaten	35
4	Utvärdering från myndigheter i andra länder	35
	Bilagor	36

1 Medicinskt underlag

1.1 Multipelt myelom³

Myelom (multipelt myelom) är en malign tumörsjukdom i benmärgen. I benmärgen finns bland annat plasmaceller, en typ av vita blodkroppar. Vid myelom tumör omvandlas en plasmacell och förökar sig sedan i benmärgen. De maligna plasmacellerna producerar oftast monoklonalt immunglobulin som kan detekteras i serum eller urin, så kallad M-komponent. Myelom karaktäriseras av infiltration av plasmaceller i benmärgen.

Myelomcellerna producerar cytokiner som orsakar nedbrytning av skelettet, vilket leder till skelettmärta som är den viktigaste sjukdomsmanifestationen och det vanligaste debutssymtomet. En följd av benmärgsinfiltrationen är störd blodnybildning, med anemi som följd. En annan följd av benmärgsinfiltrationen är nedsättning av immunförsvaret, vilket kan resultera i återkommande bakteriella infektioner. Myelom kan också orsaka njursvikt.

I regel är sjukdomsprogressen långsam och myelomsjukdomen kan vara asymtomatisk (smoldering myeloma) i flera år innan symtom tillstöter. Sjukdomen föregås sannolikt alltid av ett stadium med M-komponent utan tecken till myelom, så kallad MGUS (monoklonal gammopati av oklar signifikans).

Utredningen vid misstänkt myelom inkluderar provtagning från blod och urin, benmärgsundersökning samt bilddiagnostik (datortomografi eller röntgen av skelettet). Patientrelaterade prognosfaktorer av betydelse för prognosen är ålder, tumörbörda, komorbiditet, nedsatt njurfunktion, allmäntillstånd och tolerabilitet för myelombehandling. Vissa cytogenetiska avvikelser (kromosomförändringar) försämrar prognosen.

Myelom är näst efter lymfom den vanligaste hematologiska tumörsjukdomen i Sverige. Incidensen är cirka 6 per 100 000 invånare och år, vilket innebär att cirka 600 nya fall diagnostiseras i Sverige varje år. Sjukdomen utgör cirka 1 procent av alla tumörer och 15 procent av alla hematologiska tumörer. Myelom är ovanligt före 40-årsåldern och antalet nya fall ökar snabbt med stigande ålder. Medianålder vid diagnos är 72 år.

Ålder vid diagnos inverkar på överlevnad vid myelom. Låg ålder vid diagnos förknippas med längre överlevnad. Medianöverlevnad efter diagnos är cirka 8,6 år för patienter 65 år och yngre. För patienter över 65 år är medianöverlevnaden cirka 3,3 år.

1.2 Läkemedlet

Carvykti innehåller ciltakabtagen-autoleucel ("cilta-cel"), som utgörs av patientens egna T-celler som har modifierats genetiskt. Läkemedlet fick marknadsgodkännande i Europa den 25 maj 2022. Carvykti är klassat som sär-läkemedel.

1.2.1 Indikation

Carvykti är indicerat för behandling av vuxna med recidiverande och refraktärt multipelt myelom som fått minst tre tidigare behandlingar, inklusive ett immunmodulerande läkemedel, en proteasomhämmare och en anti-CD38-antikropp och som har uppvisat sjukdomsprogression vid den senaste behandlingen.

³ Nedanstående medicinska sammanfattning baseras på det nationella vårdprogrammet för myelom (Regionala cancercentrum i samverkan *Myelom, Nationellt vårdprogram 2022*), delar av texten är hämtad i sin helhet.

1.2.2 Verkningsmekanism

Carvykti är en chimär antigenreceptor (CAR)-T-cellsbehandling som inriktar sig på B-celldoggsantigen (BCMA), som uttrycks på ytan av normala och maligna plasmaceller. Patientens T-celler renas fram ur blodet och modifieras på genetisk väg så att de uttrycker en receptor riktad mot BCMA på myelomcellerna, varefter de återförs till patienten. Antigen-specifik aktivering av Carvykti leder till CAR-positiv T-cellsaktivering och -proliferation och efterföljande eliminering av BCMA-uttryckande celler.

1.2.3 Dosering/administrering

Carvykti måste administreras på en kvalificerad behandlingsklinik. Behandling ska initieras under ledning och övervakning av hälso- och sjukvårdspersonal med erfarenhet av behandling av hematologiska maligniteter och som har utbildning i administrering och hantering av patienter som behandlas med Carvykti.

Dosering

Carvykti är avsett för autolog användning.

Behandling består av en engångsdos för infusion innehållande en dispersion av CAR-positiva viabla T-celler i en infusionspåse. Måldosen är $0,75 \times 10^6$ CAR-positiva viabla T-celler/kg kroppsvikt (inte överstigande $1,0 \times 10^8$ CAR-positiva viabla T-celler).

Patienter 100 kg och under: $0,5 - 1,0 \times 10^6$ CAR-positiva viabla T-celler/kg kroppsvikt.
Patienter över 100 kg: $0,5 - 1,0 \times 10^8$ CAR-positiva viabla T-celler (icke-viktbaserat).

Överbryggande behandling

Överväg överbryggande behandling enligt förskrivarens val före infusion av Carvykti för att minska tumörbördan eller stabilisera sjukdomen.

Förbehandling (lymfocytreducerande behandling)

Tillgängligheten till Carvykti ska säkerställas innan den lymfocytreducerande behandlingen påbörjas. En lymfocytreducerande behandling med intravenöst cyklofosamid 300 mg/m^2 och intravenöst fludarabin 30 mg/m^2 ska administreras dagligen i 3 dagar. Infusion av Carvykti ska administreras 5 till 7 dagar efter att den lymfocytreducerande behandlingen påbörjats. Om det tar mer än 14 dagar innan toxiciteter på grund av den lymfocytreducerande behandlingen återgår till grad 1 eller lägre och doseringen av Carvykti måste skjutas upp, ska den lymfocytreducerande behandlingen administreras på nytt tidigast 21 dagar efter den första dosen av den första lymfocytreducerande behandlingen.

Administreringssätt

Carvykti är endast avsett för intravenös användning.

Övervakning efter infusion

Patienterna ska övervakas dagligen under 14 dagar efter infusionen av Carvykti på en kvalificerad behandlingsklinik och därefter regelbundet under ytterligare 2 veckor efter infusion av Carvykti för tecken och symtom på CRS⁴, neurologiska händelser och andra toxiciteter. Patienterna ska instrueras att hålla sig i närheten av en kvalificerad behandlingsklinik under minst 4 veckor efter infusion.

⁴ Cytokine release syndrome (cytokinfrisättningsyndrom)

1.3 Behandling

1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Behandlingsrekommendationerna nedan är, om inget annat anges, tagna från det nationella vårdprogrammet för myelom, kapitel 13 (behandling av återfall)⁵.

I behandlingsstudier används ofta begreppet relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) som egentligen omfattar tre grupper: 1) återfall utan refraktär sjukdom, 2) återfall med refraktär sjukdom samt 3) primärt refraktär sjukdom. Patienter som recidiverar inom 60 dagar efter avslutad behandling som givit minst minimal response (MR) räknas som refraktär sjukdom men utesluter inte att man kan försöka återstarta behandling om andra alternativ saknas.

Återfall definieras av ökning av: M-komponent eller BJ⁶ proteinuri eller fria lätta kedjor i serum (biokemiskt återfall) och/eller nya eller ökande osteolytiska skelettförändringar, hyperkalcemi, anemi eller andra CRAB⁷-kriterier som man bedömer bero på myelomsjukdomen (klinisk relaps).

Valet av behandlingsregim vid progress är beroende av flera faktorer:

Sjukdomsrelaterade, exempelvis:

- Längden på föregående behandlingssvar
- Indolent eller aggressivt återfall
- Högriskkriterier (R-ISS⁸)
- Klinisk transformation med utveckling av nya sjukdomsmanifestationer

Behandlingsrelaterade, exempelvis:

- Antal tidigare behandlingsregimer
- Respons på och toxicitet av tidigare regimer

Patientrelaterade, exempelvis:

- Benmärgsreserv
- Perifer neuropati eller annan toxicitet, t.ex. DVT⁹
- Ålder, komorbiditet, t.ex. njursvikt, hjärtsjukdom, allmäntillstånd etc.

I första hand rekommenderas kombinationsbehandlingar inkluderande anti-CD38-antikropp om det inte använts tidigare eller kombinationsbehandling med 3 eller flera preparat ur olika preparatgrupper. Om ett peroralt alternativ önskas kan ixazomib/lenalidomid/dexametason (IRD) övervägas. I tabellen nedan (Tabell 1) anges möjliga kombinationsbehandlingar.

Vid första återfall till äldre, sköra patienter, med lång första respons, icke aggressivt recidiv och som inte förväntas tolerera aggressiv behandling, rekommenderas kombination av två läkemedel. Tillgängliga kombinationer är lenalidomid/dexametason (Rd), bortezomib/dexametason (Vd), karfilzomib/dexametason (Kd), daratumumab/dexametason (Dd) och pomalidomid/dexametason (Pd). TLV:s kliniska expert kommenterar att även om det i vårdprogrammet står "vid första återfall" kan denna rekommendation appliceras även i senare linjer.

⁵ Regionala cancercentrum i samverkan, Myelom, *Nationellt vårdprogram 2022-06-14*

⁶ Bence-Jones

⁷ CRAB = Calcium elevation, Renal dysfunction, Anaemia and Bone disease

⁸ Revised International Staging System

⁹ Djup ventrombos

Tabell 1 - Trippelbehandlingar vid återfall i MM rekommenderade i det nationella vårdprogrammet.

Lenalidomid-baserad behandling	
RCD	lenalidomid-cyklofosfamid-dexametason
Bortezomib- baserad behandling	
VRD	bortezomib-lenalidomid-dexametason
VTD	bortezomib-talidomid-dexametason
VCD	bortezomib-cyklofosfamid-dexametason
Karfilzomib-baserad behandling	
KCD	karfilzomib-cyklofosfamid-dexametason
KRD	karfilzomib-lenalidomid-dexametason
KDD	karfilzomib-daratumumab-dexametason
Kombinationer baserade på CD38-antikropp	
DVD	daratumumab-bortezomib-dexametason
DRD	daratumumab-lenalidomid-dexametason
Pomalidomid	
PCD	pomalidomid-cyklofosfamid-dexametason
PVD	pomalidomid-bortezomib-dexametason
Ixazomib	
IRD	ixazomib-lenalidomid-dexametason
Bendamustin	
VTD-PACE	
Melfalan	
MPV	melfalan-prednisolon-bortezomib

I vårdprogrammet nämns också följande behandlingar, som monoterapi eller del av kombinationsbehandlingar: bendamustin, VTD-PACE, talidomid, panabinostat, venetoclax, CAR-T-celler och BiTE, selinexor, belantamab mafodotin och elotuzumab.

Rekommendation vid återfall efter flera linjers behandling

Överväg inklusion i kliniska läkemedelsprövningar.

Man kan med fördel upprepa tidigare framgångsrik behandling. Hos patienter som fått flertalet behandlingslinjer och där sjukdomen är avancerad bör fokus läggas på livskvalitet. Hos patienter med flera återfall inom 2 år efter diagnos är prognosen dålig. Patienter med progress på lenalidomid, pomalidomid, bortezomib, karfilzomib och daratumumab kan vara kandidater för kliniska studier med nya läkemedel eller bendamustin, VTD-PACE.

Vid FISH-avvikelse t (11:14) kan venetoclax i kombination med bortezomib övervägas vid återfall när godkända alternativ saknas.

1.3.2 Jämförelsealternativ

Företagets val av jämförelsealternativ

I de svenska behandlingsriktlinjerna för multipelt myelom finns ingen rekommendation av en enstaka behandlingsregim eller kombinationsbehandling för den specifika population som omfattas av indikationen för Carvykti vid tiden för denna bedömning, det vill säga trippelklass-exponerad RRMM. Den mest relevanta komparatorn till Carvykti i Sverige bedömdes därför

vara läkarens val av behandling, vilket utgörs av en korg av tillgängliga kombinationsbehandlingar för behandling av RRMM i Sverige. Andelen av respektive behandlingsregim i läkarens val baserades på de vanligaste och relevanta erhållna standardbehandlingarna från den prospektiva studien LocoMMotion, vilken motsvarade populationen i studien CARTITUDE-1 (andelarna är en uppskattning baserad på LocoMMotion). De utvalda behandlingsregimerna och deras respektive andel av korgen validerades av en svensk klinisk expert som för närvarande behandlar patienter med RRMM i Sverige.

Sammansättningen av korgen som representerar läkarens val är följande:

- Karfilzomib + dexametason (Kd) – 16,8%
- Karfilzomib + lenalidomid + dexametason (KRd) – 15,8%
- Pomalidomid + cyklofosfamid + dexametason (PCd) – 15,8%
- Pomalidomid + dexametason (Pd) – 13,9%
- Karfilzomib + cyklofosfamid + dexametason (KCd) – 13,9%
- Bendamustin – 13,4%
- Daratumumab + bortezomib + dexametason (DVd) – 10,5%

Resultaten vad gäller den kliniska effekten av läkarens val av behandling som inkluderas i den hälsoekonomiska modellen baserades på studien LocoMMotion.

TLV:s diskussion

TLV har tidigare utrett Abecma (idekabtagen-vikleucel, dnr 3039/2020) vid exakt samma indikation som för Carvykti. Båda läkemedlen utgörs av CAR-T-celler riktade mot antigenet BCMA. Samma version av det nationella vårdprogrammet för myelom gäller fortfarande vad gäller kapitlet om behandling av återfall och Abecma har inte fått någon rekommendation av NT-rådet.

TLV bedömer därför att relevant jämförelsealternativ är detsamma även i den här utredningen. I utredningen om Abecma bedömde TLV att relevant jämförelsealternativ var nedanstående korg av behandlingar och med följande sammansättning:

KCd (50%), PVd (25%), PCd (25%)

KCd: karfilzomib + cyklofosfamid + dexametason
PVd: pomalidomid + bortezomib + dexametason
PCd: pomalidomid + cyklofosfamid + dexametason

Principerna för korgen från Abecma är i överensstämmelse med det företaget skriver i det aktuella underlaget för den hälsoekonomiska bedömningen av Carvykti angående att patienterna med all sannolikhet redan exponerats för bortezomib, lenalidomid och daratumumab, och att de två förstnämnda därför ersatts med karfilzomib och pomalidomid. TLV instämmer i detta resonemang. Tyngdpunkten i korgen som företaget har föreslagit som jämförelsealternativ till Carvykti stämmer alltså bra med den korg TLV bedömde som relevant i Abecma.

TLV:s bedömning: Relevant jämförelsealternativ utgörs av standardbehandling (standard of care). I den hälsoekonomiska analysen representeras denna av en korg av följande behandlingar och med följande sammansättning: KCd (50%), PVd (25%), PCd (25%).

1.4 Klinisk effekt och säkerhet

1.4.1 Kliniska studier

Metod

CARTITUDE-1

Effekt och säkerhet av cilta-cel för behandling av trippelklasssexponerade patienter med RRMM har studerats i CARTITUDE-1, en pågående fas 1b/fas 2 öppen multicenterstudie genomförd i USA^{10, 11}.

Resultaten analyserades i följande patientpopulationer:

- ITT (intention to treat): samtliga patienter som inkluderades i studien och genomgick leukaferes (n=113)
- mITT (modifierad ITT): samtliga behandlade patienter, det vill säga de som erhöll en infusion med cilta-cel (n=97)

Företagets underlag bygger på databrytpunkten 11 januari 2022 med en medianuppföljning på 27,7 månader.

Screening av patienter för inklusion i studien skedde inom 28 dagar före leukaferes. Datum för inklusion i studien definierades som dagen för leukaferes. Genom leukaferesen erhöles PBMC¹² från patientens blod, varefter cilta-cel genererades från de insamlade T-cellerna. Bryggande behandling tilläts om det krävdes av kliniska skäl som att stabilisera sjukdomen.

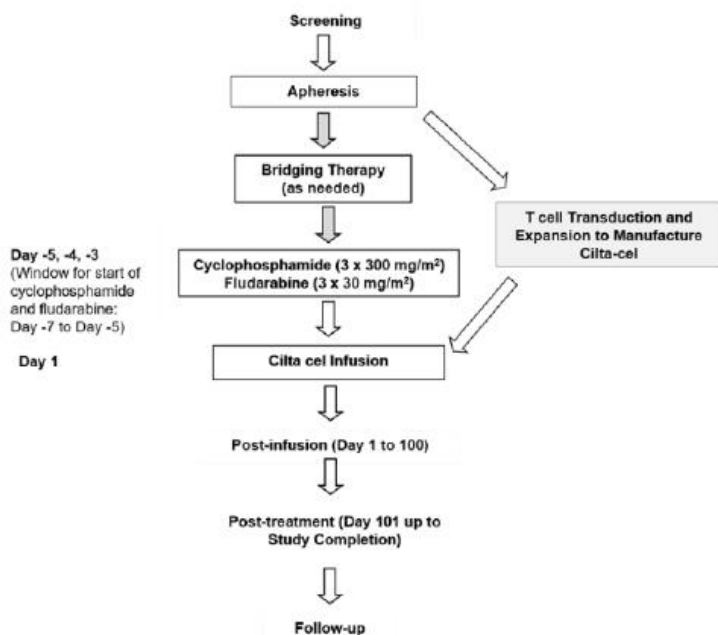
En förberedande behandling i form av intravenöst cyklofosamid 300 mg/m² och fludarabin 30 mg/m² administrerades dagligen under tre dagar. Syftet var lymfodepletion och att underlätta expansion av CAR-T-celler i patienten efter infusion. Fem till sju dagar efter att den förberedande behandlingen påbörjats gavs en infusion av cilta-cel med måldosen 0,75 x 10⁶ CAR-positiva viabla T-celler per kg. En översikt av studiedesignen ges i Figur 1 nedan.

¹⁰ Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, Jakubowiak A, Agha M, Cohen AD et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *Lancet*. 2021 Jul 24;398(10297):314-324.. Erratum in: *Lancet*. 2021 Oct 2;398(10307):1216.

¹¹ Martin T, Usmani SZ, Berdeja JG, Agha M, Cohen AD, Hari P et al. Ciltacabtagene Autoleucel, an Anti-B-cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy, for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: CARTITUDE-1 2-Year Follow-Up. *J Clin Oncol*. 2023 Feb 20;41(6):1265-1274.

¹² Periferal Blood Mononuclear Cells

Figur 1 - Studiedesign CARTITUDE-1



Av totalt 113 patienter som genomgick leukaferes erhöj 101 (89,4%) förberedande behandling och 97 (85,8%) gick vidare och erhöj infusion med cilta-cel. Vid databrytpunkten 11 januari 2022 hade [-----] återbehandlats med cilta-cel-infusion. Vid denna tidpunkt hade 30 patienter som behandlats med cilta-cel avlidit och medianuppföljningstiden för de 97 behandlade patienterna var 27,7 månader (spann 1,5 månader [patienten avled] – 40,4 månader).

Företagets underlag baseras på senast tillgängliga data med fokus på ITT-populationen, det vill säga samtliga inkluderade patienter oavsett om de erhöj cilta-cel-infusion eller inte. Företaget anser att detta är den mest relevanta populationen.

Inklusions- och exklusionskriterier

Patienter bedömdes för inklusion i studien om de uppfyllde följande kriterier:

- Ålder ≥ 18 år med dokumenterad MM enligt IMWG:s¹³ kriterier och en ECOG PS¹⁴ grad 0 eller 1.
- Mätbar sjukdom baserat på antingen monoklonalt paraprotein eller serumnivåer av fria lätta immunoglobulinkedjor.
- Hade erhållit minst tre tidigare behandlingar, inklusive en proteasominhibitor, en immunmodulerare och en anti-CD38-antikropp, eller var dubbelrefraktära mot en proteasominhibitor och en immunmodulerare.
- Hade dokumenterad sjukdomsprogression under, eller inom 12 månader efter, deras senaste anti-myelombehandling.

Patienter som erhållit någon föregående CAR-T-behandling eller BCMA-riktad behandling exkluderades. Patienter som diagnosticerades med eller behandlades för någon invasiv malignitet eller erhöj vissa antitumorala behandlingar inom 7 till 21 dagar före leukaferes

¹³ IMWG = International Myeloma Working Group

¹⁴ Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

exkluderades också. Andra komorbiditeter och tillstånd som resulterade i exklusion från studien inkluderade vissa hjärttillstånd, CNS-engagemang, vissa infektioner och blodsjukdomar.

Primära effektmått

- Fas 1b: frekvens och svårighetsgrad av oönskade händelser
- Fas 2: ORR (total svarsfrekvens, overall response rate), definierat som andelen patienter som uppnådde partiellt svar (PR) eller bättre enligt IMWG-kriterierna efter bedömning av en oberoende granskningsgrupp

Sekundära effektmått

- CR (komplett svar, complete response)
- sCR (stringent CR)
- PR (partiellt svar, partial response)
- VGPR (mycket bra PR, very good PR)
- PFS (progressionsfri överlevnad, progression-free survival)
- OS (totalöverlevnad, overall survival)
- MRD¹⁵-negativitet
- DOR (svarsduration, duration of response)
- TTR (tid till svar, time to response)
- HRQoL (hälsorelaterad livskvalitet, health-related quality of life)
- med flera

Baslinjekaraktäristika

Patientkaraktäristika vid baslinjen för alla behandlade (mITT) och alla inkluderade (ITT) patienter redovisas i Tabell 2 nedan.

Tabell 2 - Baslinjekaraktäristika CARTITUDE-1

Baseline Characteristic	Phase 1b + 2 mITT (N = 97)	Phase 1b+2 ITT (N=113)
Age, years		
Mean (SD)Median (range)	62 (8.38) 61 (43-78)	61.7 (9.11) -
Age category (%)		
<65 years	63.9	61.9
65 - 75 years	27.8	30.1
> 75 years	8.2	8.0
Male (%)	58.8	57.5
Weight, kg		
Mean (SD)	[-----]	[-----]
Median (range)	[-----]	[-----]
Height, cm		
Mean (SD)	[-----]	[-----]
Median (range)	[-----]	[-----]
Body surface area, m²		
Mean (SD)	[-----]	[-----]
Median (range)	[-----]	[-----]

¹⁵ Minimal Residual Disease

ECOG score prior to infusion (%)^a		
0	40.2	48.7
1	55.7	51.3
2	4.1	0.0
ISS disease stage (%)		
I	62.9	55.2
II	2.7	36.2
III	14.4	8.6
Cytogenetic profile*, n/N (%)		
Standard risk	70.1	61.9
High risk*	23.7	24.8
Unknown	6.2	13.3
Tumour BCMA expression (%),		
mean	76.3	76.3
≥50%	91.9	91.9
Median time since initial diagnosis (range), years	5.94 (1.6 – 18.2)	5.73 (1.0 – 18.2)
Refractory to last line of therapy, n (%)	96 (99.0)	
Refractory status, n (%)		
PI + IMiD + anti-CD38 antibody	85 (87.6)	100 (88.5%)
Any PI	[-----]	[-----]
Any IMiD	[-----]	[-----]
Any anti-CD38 antibody	[-----]	[-----]
≥2 PIs + ≥2 IMiDs + anti-CD38 antibody	[-----]	[-----]
Refractory to, n (%)		
Bortezomib	66 (68.0)	[-----]
Carfilzomib	63 (64.9)	[-----]
Ixazomib	27 (27.8)	[-----]
Lenalidomide	79 (81.4)	[-----]
Pomalidomide	81 (83.5)	[-----]
Thalidomide	[-----]	[-----]
Daratumumab	94 (96.9) ^b	[-----]
Isatuximab	[-----]	[-----]
TAK-079 ^c	[-----]	[-----]
Elotuzumab	[-----]	[-----]
Panobinostat	[-----]	[-----]

A The last non-missing ECOG score on or prior to date of CARVYKTI® infusion is used. All patients met the inclusion criteria of ECOG score of 0 or 1 during screening; b Two additional subjects were refractory to other anti-CD38 antibodies; c TAK-079 is an investigational anti-CD38 antibody.

Abbreviations: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; IMiD = immunomodulatory drug; mAb = monoclonal antibody; PI = proteasome inhibitor.

Resultat

Svarsfrekvens

Resultaten avseende "overall best response" redovisas i nedanstående tabell 3.

Tabell 3 - "Overall best response" baserat på IRC, mITT- och ITT-populationer, databrytpunkt 11 januari 2022

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

Abbreviations: sCR:stringent complete response, CR:complete response, etc PR: partial response; VGPR: very good partial response; ORR: Overall response rate

Note: MRD-negative CR/sCR. Only MRD assessments (10^{-5} testing threshold) within 3 months of achieving CR/sCR until death / progression / subsequent therapy (exclusive) are considered. Response was assessed by independent review committee (IRC), based on International Myeloma Working Group (IMWG) consensus criteria (2016). Percentages are calculated with the number of subjects in the all-treated analysis set as denominator or with the number of subjects in the all-enrolled analysis set as denominator.

Progressionsfri överlevnad

Vid databrytpunkten 11 januari 2022 (medianuppföljningstid 27,7 månader) var 54 patienter (55,7%) i mITT-populationen censurerade. Median-PFS baserat på den oberoende granskningens gruppens bedömning hade inte uppnåtts (95% KI: 24,54 – NE). Median-PFS för patienter som uppnådde CR/sCR hade inte uppnåtts. 18-månaders PFS var följande:

- ITT (n=113): [-----]
- mITT (n=97): 66,9% (95% KI: 56,5% - 75,3%)

Kaplan-Meierkurvan för PFS i ITT-populationen visas i figur 2 nedan.

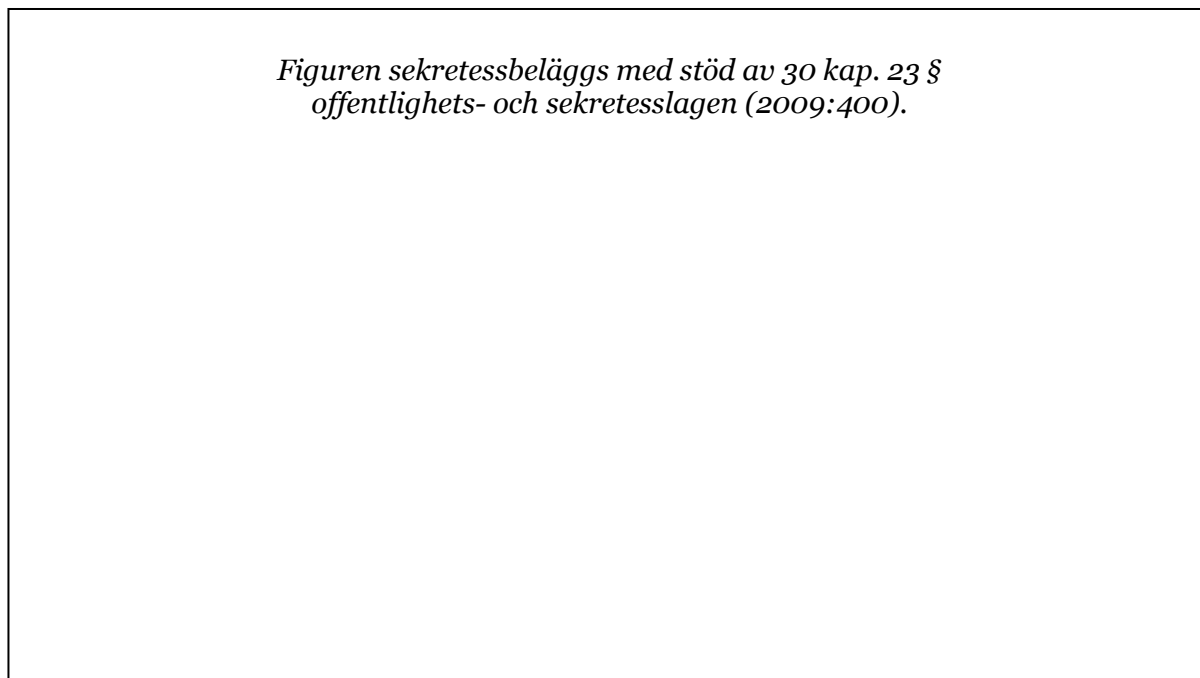
Totalöverlevnad

Vid databrytpunkten 11 januari 2022 hade 74 patienter (76,3%) i mITT-populationen fått sina OS-data censurerade. Vidare hade 30 av de 97 behandlade patienterna (30,9%) avlidit. Med en medianuppföljningstid om 27,7 månader (spann; 1,5 månader [patient avled] till 33,9 månader) för mITT-populationen hade median-OS inte uppnåtts. 18-månaders OS var följande:

- ITT (n=113): [-----]
- mITT (n=97): 81,4% (95% KI: 72,2% - 87,9%)

Kaplan-Meierkurvan för OS i ITT-populationen visas i figur 2 nedan.

Figur 2 - Kaplan-Meierkurvor för OS och PFS i ITT-populationen.



MRD-negativitet¹⁶

Vid databrytpunkten 11 januari 2022 hade 96 patienter (99,0%) i mITT-populationen benmärgsprov tillgängliga för MRD-bedömning. Av de 61 patienter där proven var möjliga att evaluera med avseende på MRD (det vill säga patienter med en identifierbar tumörklon vid baslinjen och tillräckligt antal celler för att kunna testas med en känslighetsnivå på 10^{-5} i prov tagna efter behandling) så hade 56 (91,8%) uppnått MRD-negativitet i benmärgen med en känslighetsnivå på 10^{-5} . Av de 80 patienter som uppnådde sCR/CR hade 47 evaluerbara prov. Av dessa patienter uppnådde 42 (89,4%) MRD-negativitet med en känslighetsnivå på 10^{-5} .

PFS och OS var bättre i patienter med MRD-negativitet (10^{-5}) bibehållen ≥ 6 och ≥ 12 månader jämfört med samtliga patienter.

Stödande studie: LEGEND-2

LEGEND-2 är en pågående, enkelarmad, öppen, multicenter fas 1-studie med syfte att utvärdera säkerheten för Carvykti¹⁷. LEGEND-2 genomfördes vid fyra akademiska centra i Kina. Studien påbörjades 2 oktober 2015 och den sista patienten inkluderades i november 2017. Totalt 74 patienter med RRMM har behandlats med Carvykti vid någon av de fyra sajterna. Vid databrytpunkten 25 maj 2021 var medianuppföljningstiden 47,8 månader (spann 0,4 – 60,7). Patienterna i LEGEND-2 var ≥ 18 år och hade dokumenterad MM enligt IMWG:s kriterier med

¹⁶ MRD = minimal residual disease. MRD-negativitet innebär färre än 1 tumörcell per 100 000 celler i benmärgen.

¹⁷ Zhao WH, Wang BY, Chen LJ, Fu WJ, Xu J, Liu J et al. Four-year follow-up of LCAR-B38M in relapsed or refractory multiple myeloma: a phase 1, single-arm, open-label, multicenter study in China (LEGEND-2). J Hematol Oncol. 2022 Jul 6;15(1):86.

tydligt BCMA-uttryck på maligna plasmaceller. Patienterna var refraktära mot minst tre föregående behandlingar, varav en måste ha innehållit bortezomib.

Resultat

ORR (CR+VGPR+PR) vid databrytpunkten 25 maj 2021 var 87,8 procent. CR uppnåddes i 54 (73,0%) av patienterna, av vilka 50 (67,6%) hade MRD-negativ CR (med en känslighet på 10^{-4}).

Median-PFS var 18,04 månader (10,61-25,56). Median-OS hade ännu ej uppnåtts (24,4 – NE). 24-månaders OS var 63,4%, och motsvarande siffra för patienter med CR var 77,5%.

I Bilaga 1 visas Kaplan-Meierestimat för PFS och OS i LEGEND-2.

Oönskade händelser i de kliniska studierna

Sammanfattning av säkerhetsprofilen enligt FASS

Säkerheten för Carvykti utvärderades hos 187 vuxna patienter med multipelt myelom som fick infusion av Carvykti i två öppna kliniska studier: Studie MMY2001 (n = 106), som inkluderade patienter från den huvudsakliga fas 1b/2-kohorten (USA; n = 97) och ytterligare en kohort (Japan; n = 9) och studie MMY2003 (n = 81).

De vanligaste biverkningarna av Carvykti var neutropeni (94 %), CRS¹⁸ (89 %), feber (89 %), trombocytopeni (74 %), anemi (73 %) och leukopeni (55 %).

Allvarliga biverkningar uppkom hos 45 % av patienterna. De vanligaste allvarliga biverkningarna var CRS (17 %), sepsis (6 %), ICANS¹⁹ (5 %), encefalopati (5 %) och neutropeni (5 %).

De vanligaste icke-hematologiska biverkningarna av grad ≥ 3 var förhöjda transaminaser (16 %), ökning av gamma-glytamytransferas (8 %), hypotension (7 %), hypofosfatemi (7 %), pneumoni (7 %) och sepsis (7 %).

De vanligaste hematologiska avvikelserna av grad ≥ 3 var neutropeni (93 %), anemi (57 %), leukopeni (54 %), trombocytopeni (51 %) och lymfopeni (44 %).

EMA:s bedömning av säkerhetsprofilen

I EPAR står följande i stycket om slutsatser vad gäller klinisk säkerhet:

”Säkerhetsprofilen för cilta-cel kan anses stämma överens med nuvarande kunskap om CAR-T-cellsbehandling och relaterade toxiciteter. Cilta-cel-relaterade oönskade händelser i form av CRS och neurotoxicitet var vanliga i båda de kliniska studierna MMY2001 och MMY2003, och i de flesta fall av mild eller måttlig grad. Överlag var biverkningarna hanterbara i de dosintervall som användes vid administrering av cilta-cel genom att följa de behandlingsrekommendationer som anges i produktresumén.”

TLV:s diskussion

Behandling med cilta-cel ledde enligt EMA:s bedömning av den pivotala studien CARTITUDE-1 till en kliniskt relevant svarsfrekvens (ORR). ORR i studien (84% i ITT-populationen) beskrevs av EMA som mycket högre än vad som finns rapporterat för standardbehandling av tungt

¹⁸ Cytokine release syndrome (cytokinfrisättningssyndrom)

¹⁹ Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome

förbehandlade och refraktära patienter med multipelt myelom, vilket är en ORR om ca 30% (CAR-T-behandling ej inkluderat).

Resultaten vad gäller ORR, sCR och MRD-negativitet tycktes enligt EMA vara övertygande och kliniskt meningsfulla. Svaren föreföll varaktiga, men EMA påpekade att osäkerheter kvarstår vad gäller den verkliga magnituden och durationen av dessa effekter, eftersom studien saknar kontrollarm, inkluderar ett begränsat antal patienter och har relativt kort uppföljning.

TLV bedömer, efter att ha konsulterat TLV:s kliniska expert, att patienterna i CARTITUDE-1 generellt sett var representativa för de som kan bli aktuella för behandling med cilta-cel i Sverige. Experten bedömer att de svenska patienterna som blir aktuella för behandling kan bli något äldre än patienterna i studien (medianåldern i studien är 60 år), men kommer att ha samma funktionsnivå som krävdes för inklusion i studien. Han bedömer även att en mindre andel patienter i Sverige kommer att vara pentaexponerade och refraktära jämfört med patienterna i studien. Företagets kommentar på detta är att denna eventuella diskrepans, mellan svenska patienter och studiepatienterna, går åt olika håll. Företaget menar att äldre patienter skulle kunna indikera något kortare överlevnad medan mer hälsosamma patienter (mindre andel pentaexponerade och pentarefraktära) skulle kunna indikera på något längre överlevnad. Företaget tror att dessa två motverkande faktorer tar ut varandra, vilket av TLV bedöms vara ett rimligt antagande.

Marknadsgodkännandet är villkorat. EMA skriver att för att man bättre skall kunna bedöma effekten och säkerheten skall företaget skicka in de slutgiltiga resultaten från studien CARTITUDE-1, och även resultaten av en randomiserad fas 3-studie, CARTITUDE-4, där cilta-cel jämförs med Pvd eller DPd.

TLV:s bedömning:

Responserna bedöms som kliniskt relevant för aktuell behandlingslinje. Studiens huvudsakliga svagheter är avsaknad av kontrollarm, begränsat antal patienter och relativt kort uppföljning.

1.4.2 Indirekta jämförelser

LocoMMotion

LocoMMotion är en prospektiv, multinationell studie av effekt och säkerhet avseende "real-life" standardbehandling (SOC²⁰) i patienter med åtminstone trippelklass exponerad RRMM²¹. Studien använder sig av samma inklusions- och exklusionskriterier som CARTITUDE-1. Företaget menar därför att LocoMMotion är den mest relevanta studien att använda för att bestämma komparativ effekt av cilta-cel jämfört med standardbehandling.

Patienterna i LocoMMotion inkluderas i studien mellan augusti 2019 och oktober 2020. Studien genomfördes vid 75 sajter i nio europeiska länder (n=225) och i USA (n=23). De 248 patienterna inkluderades för att matcha de 113 patienter som inkluderades i CARTITUDE-1 (ITT). 170 patienter var vid liv och progressionsfria efter 52 dagar (mITT) i LocoMMotion och matchade de 97 patienter som behandlades med cilta-cel-infusion (mITT) i CARTITUDE-1. De 52 dagarna representerar tiden från leukaferes till infusion i CARTITUDE-1.

Resultaten från LocoMMotion baseras på en interimsanalys med databrytpunkten 21 maj 2021, med en medianuppföljningstid om 11 månader.

²⁰ Standard of care

²¹ Mateos MV, Weisel K, De Stefano V, Goldschmidt H, Delforge M, Mohty M et al. LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Leukemia*. 2022 May;36(5):1371-1376.

De vanligaste behandlingarna som patienterna erhöll i LocoMMotion (bara avseende den första behandling som gavs inom ramen för studien) redovisas i nedanstående tabell 4. De åtta vanligaste behandlingarna omfattade 50 procent av patienterna. Totalt användes cirka 80 olika behandlingsregimer i LocoMMotion, bara avseende den första behandlingen en patient erhöll.

Tabell 4 - Behandlingsregimer i LocoMMotion (ITT). Tabellen visar endast den första behandlingen en patient erhöll.

Treatment Regimen	Frequency (%)
Carfilzomib-Dexamethasone	32 (12.9%)
Cyclophosphamide-Dexamethasone-Pomalidomide	27 (10.9%)
Dexamethasone-Pomalidomide	24 (9.7%)
Dexamethasone-Ixazomib-Lenalidomide	13 (5.2%)
Bortezomib-Dexamethasone-Panobinostat	11 (4.4%)
Carfilzomib-Cyclophosphamide-Dexamethasone	7 (2.4%)
Bortezomib-Bendamustine-Dexamethasone	6 (2.4%)
Elotuzumab-Pomalidomide-Dexamethasone	6 (2.4%)
Other	70 (49.8%)

Note: Percentages are calculated with the number of participants in the ITT population set as denominator (N=248).

Det primära effektmåttet var ORR, definierat som andelen patienter som uppnådde partiellt svar eller bättre enligt IMWG:s kriterier, bedömt av en granskningskommitte. Sekundära effektmått inkluderade andel patienter med sCR, CR, PR, VGPR, DOR, TTR, TTNT²², PFS, OS, patientrapporterade utfall och säkerhet.

Baslinjekaraktäristika

Baslinjekaraktäristika för samtliga inkluderade patienter (ITT) redovisas i bilaga 2.

Resultat

Vid tidpunkten för interimspanalysen (databrytpunkt 21 maj 2021) var ORR 29,8% (CR 0,4%, VGPR 12,1 %, PR 17,3%).

Median-PFS var 4,63 månader (95% KI: 3,88 – 5,62). 107 (43,1%) av patienterna hade avlidit. Median Kaplan-Meier-estimat för OS var 12,39 månader (95% KI: 10,28 – NE).

För en detaljerad redovisning av resultaten hänvisas till publikationen²³.

Indirekt jämförelse av klinisk effekt mellan cilta-cel och standardbehandling

Effekten av cilta-cel för behandling av trippelklass exponerade patienter med RRMM jämfördes med effekten av standardbehandling med hjälp av data från studierna CARTITUDE-1 och LocoMMotion. Justerade jämförelser gjordes med användande av individuella patientdata för att balansera patientpopulationerna i CARTITUDE-1 (databrytpunkt januari 2022) och LocoMMotion (databrytpunkt maj 2021) avseende prognostiska faktorer. Faktorerna valdes med beaktande av prognostiskt värde och obalanser mellan datakällor och utvärderades och rankades av klinisk expertis. Sjutton kovariater rankades efter hur viktiga de bedömdes vara i

²² Time to next treatment

²³ Mateos MV, Weisel K, De Stefano V, Goldschmidt H, Delforge M, Mohty M et al. LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. Leukemia. 2022 May;36(5):1371-1376.

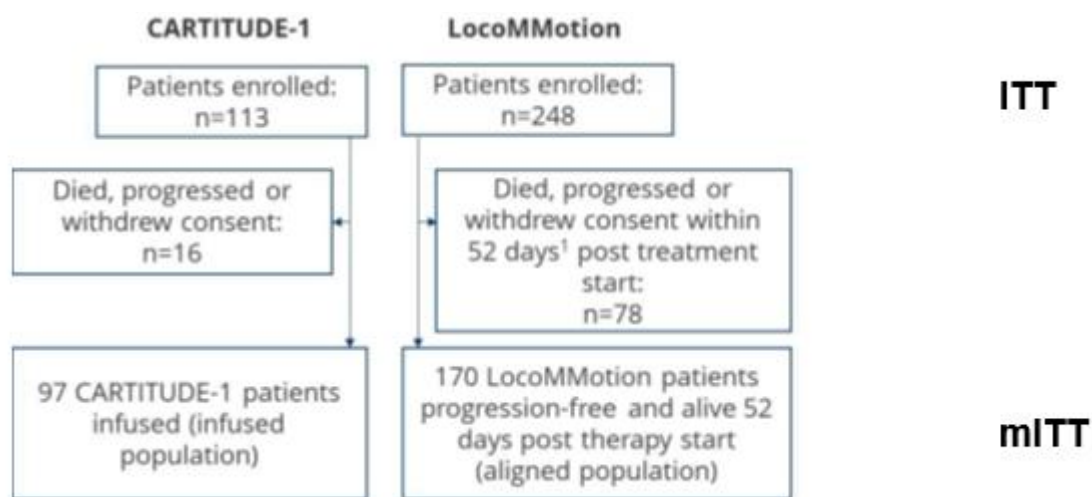
en process som tog hänsyn till styrkan av respektive prognostisk faktor i relation till det utfall som bedömdes.

Justerade jämförelser gjordes med inverse probability weighting (IPW) men även med andra statistiska metoder. Komparativ effekt undersöktes vad gäller bland annat OS, PFS och TTNT samt olika mått på svarsfrekvens i såväl ITT- som mITT-populationerna.

Studiepopulationer

Nedanstående figur 3 visar en översikt av ITT- och mITT-populationerna i respektive studie.

Figur 3 - ITT- och mITT-populationer i CARTITUDE-1 och LocoMMotion



ITT-populationen

Denna grupp omfattade vad gäller CARTITUDE-1 de 113 patienter som inkluderades i studien och som genomgick leukaferes. Motsvarande grupp i LocoMMotion var de 248 patienter som inkluderades och erhållit standardbehandling.

mITT-populationen

Denna grupp omfattade vad gäller CARTITUDE-1 de 97 patienter som erhöll en infusion med cilta-cel. En korresponderande grupp i LocoMMotion utgjordes av 170 patienter som var vid liv och progressionsfria inom det antal dagar som motsvarade genomsnittlig tid från leukaferes till infusion av cilta-cel i CARTITUDE-1 (52 dagar), efter påbörjad behandling. Därmed undgår man att introducera en överlevnadsbias på grund av patienter som ej erhöll någon infusion i CARTITUDE-1.

Analysmetoder

Inverse probability weighting (IPW) använder propensity scores för att erhålla vikter för varje patient och generera en pseudo-population där fördelningen av prognostiska faktorer är balanserad mellan grupperna som jämförs. Patienterna viktades baserat på följande faktorer: refraktäritetsstatus, ISS-stadium, tid till progression på senaste behandling, extramedullär sjukdom, antal föregående behandlingslinjer, antal år sedan diagnos av MM, genomsnittlig duration av föregående behandlingar, ålder, hemoglobin, LDH, kreatininclearance, ECOG performance status, kön och typ av MM.

Så kallade ATT-vikter²⁴ användes för att vikta om patientpopulationen i LocoMMotion. Detta resulterade i att skillnaden vad gäller prognostiska faktorer mellan patientpopulationerna i studierna minskade och inga obalanser kvarstod baserat på fördefinierade tröskelvärden.

Resultat

Behandlingssvar

Tabellen i Bilaga 3 visar resultaten för de fyra utfallsmåtten ORR, \geq VGPR, \geq CR och MRD-negativitet i både ITT- och mITT-populationerna. För samtliga utfallsmått där en analys kunde genomföras (ORR och \geq VGPR i ITT- och mITT-populationerna) förelåg en statistiskt signifikant fördel för cilta-cel vad gäller ökad sannolikhet att svara på behandlingen.

Progressionsfri överlevnad

Såväl de oviktade som de viktade analyserna, både i ITT- och mITT-populationerna, visade en statistiskt säkerställd bättre effekt av cilta-cel jämfört med standardbehandling vad gäller PFS (tabell 5).

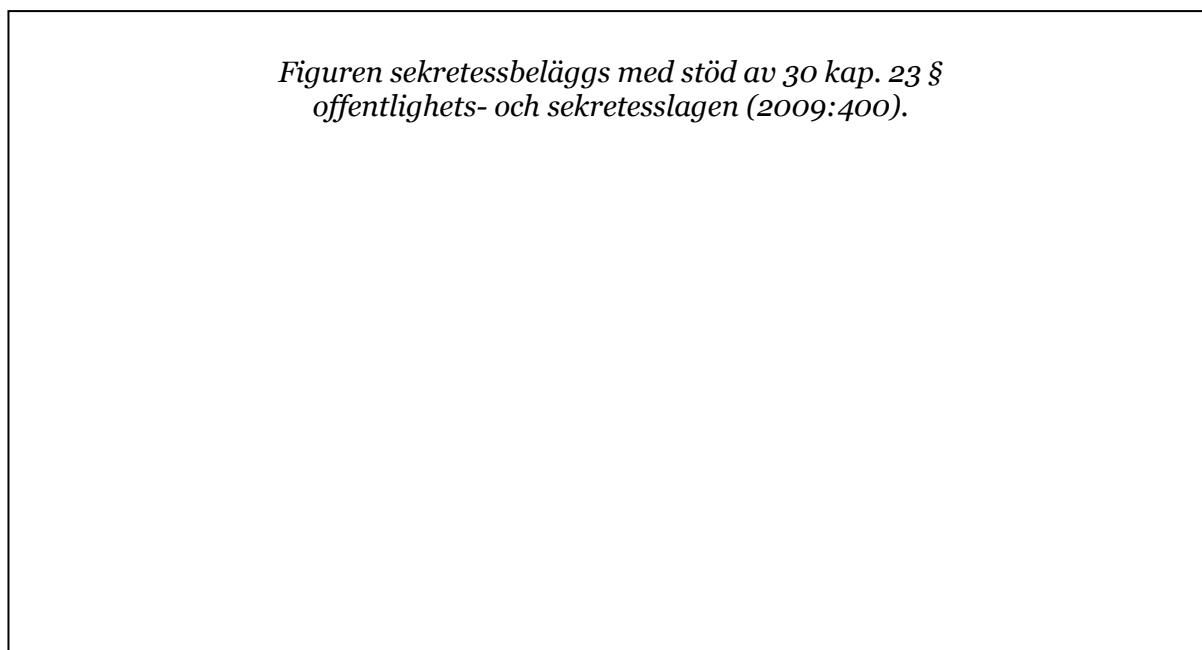
Tabell 5 - Hazardkvoter för PFS

		HR estimat PFS
Oviktat	ITT	0,23 (95% KI: 0,16-0,33)
	mITT	0,19 (95% KI: 0,12-0,29)
Viktat	ITT	0,19 (95% KI: 0,11-0,32)
	mITT	0,15 (95% KI: 0,08-0,29)

Kaplan-Meierkurvor för PFS i ITT-populationen visas i nedanstående figur 4. Ojusterade och justerade resultat vad gäller median-PFS etcetera i ITT-populationen framgår av nedanstående tabell 6.

²⁴ ATT = average treatment effect on the treated population

Figur 4 - Kaplan-Meierkurvor för PFS (ojusterat och justerat) för ITT-populationen²⁵



Tabell 6 - Ojusterade och justerade resultat för PFS i ITT-populationen

Study/Analysis	Median PFS (months) (95% CI)	12-Month PFS Rate (%)	15-Month PFS Rate (%)
Unadjusted			
CARTITUDE-1			
LocoMMotion	4.63 (3.88, 5.62)	19.88 (13.65, 26.97)	17.31 (11.19, 24.53)
Adjusted			
CARTITUDE-1 ATT			
LocoMMotion ATT			

Totalöverlevnad

Såväl de oviktade som de viktade analyserna, både i ITT- och mITT-populationerna, visade en statistiskt säkerställd bättre effekt av cilta-cel jämfört med standardbehandling vad gäller OS (tabell 7).

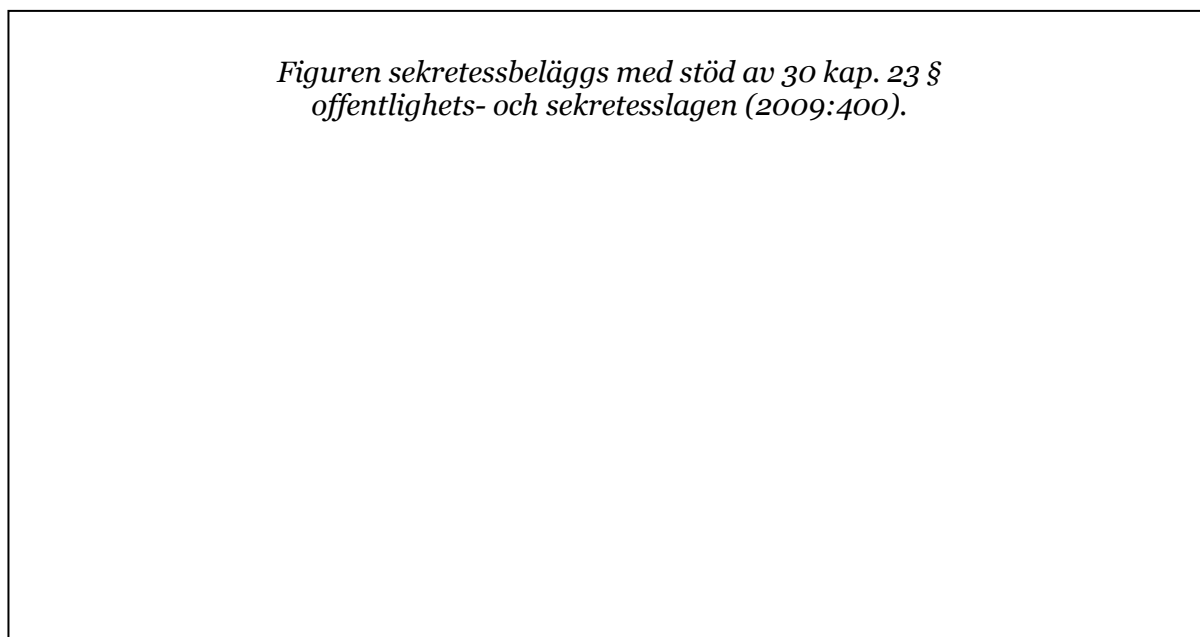
²⁵ RWCP = Real world clinical practice

Tabell 7 - Hasardkvoter för OS

		HR estimat OS
Oviktat	ITT	0,32 (95% KI: 0,20-0,50)
	mITT	0,28 (95% KI: 0,16-0,49)
Viktat	ITT	0,32 (95% KI: 0,17-0,58)
	mITT	0,20 (95% KI: 0,09-0,41)

Kaplan-Meierkurvor för OS i ITT-populationen visas i nedanstående figur 5. Ojusterade och justerade resultat vad gäller median-OS etcetera i ITT-populationen framgår av nedanstående tabell 8.

Figur 5 - Kaplan-Meierkurvor för OS (ojusterat och justerat) för ITT-populationen



Tabell 8 - Ojusterade och justerade resultat för OS i ITT-populationen

Study/Analysis	Median OS (months) (95% CI)	12-Month OS Rate (%)	15-Month OS Rate (%)
Unadjusted			
CARTITUDE-1			
LocoMMotion	12.39 (10.28, NE)	51.75 (44.15, 58.83)	45.36 (36.83, 53.50)
Adjusted			
CARTITUDE-1 ATT			
LocoMMotion ATT			

TLV:s diskussion

Effekten av behandling med cilta-cel från den pivotala studien CARTITUDE-1 jämfördes med effekten av standardbehandling där data för den senare gruppen hämtades från studien LocoMMotion. Att LocoMMotion är en prospektive studie är en fördel, eftersom det möjliggör jämförelse mellan ITT-populationer, vilket både TLV och företaget bedömer mer relevant än att endast jämföra patienter som erhållit infusion av CAR-T-celler. TLV bedömer att patientpopulationen i kontrollarmen i denna jämförelse är representativ för de patienter som kan bli aktuella för cilta-cel i Sverige; enligt TLV:s kliniska expert mer så än patienterna som inkluderades i CARTITUDE-1.

TLV bedömer, med stöd av den kliniska experten, att populationerna i CARTITUDE-1 och LocoMMotion är jämförbara när det gäller de viktigaste parametrarna med effekt på prognosen såsom ålder, antal tidigare behandlingslinjer, refraktäritet mot olika läkemedel, extramedullär sjukdom etc. TLV:s expert nämner att de behandlingskombinationer som använts i LocoMMotion stämmer väl med svensk klinisk praxis, likaså motsvarar resultaten i LocoMMotion vad gäller ORR, PFS och OS de som brukar observeras i klinisk praxis. TLV bedömer därför att resultaten av den indirekta jämförelsen av behandlingseffekt mellan cilta-cel och standardbehandling i företagets underlag är relevanta för de svenska patienter som torde bli aktuella för behandling med cilta-cel.

Enligt den indirekta jämförelsen mellan cilta-cel och SOC förelåg statistiskt signifikanta fördelar för cilta-cel vad gäller ORR, VGPR, PFS och OS. Att det rör sig om just en indirekt jämförelse medför dock en osäkerhet vad gäller resultaten. Företaget nämner att cytogenetisk risk är en prediktiv faktor som inte kunde matchas för eftersom det för en hög andel patienter i LocoMMotion saknades data. Detta återspeglar att cytogenetisk testning inte rutinmässigt genomförs i klinisk praxis. Det kan även finnas prognostiska faktorer och effektmodifierare som inte mätts och som man därför inte har kunnat justera för.

Resultaten av den indirekta jämförelsen med LocoMMotion stöds av den indirekta jämförelse av effekten av cilta-cel och standardbehandling i studien MAMMOTH som redovisas i EMA:s bedömningsrapport²⁶. MAMMOTH är en multicenter, retrospektiv registerstudie av 275 patienter i USA med multipelt myelom och som är refraktära mot anti-CD38-antikroppar. Även en nyligen publicerad oberoende indirekt jämförelse av effekten i CARTITUDE-1 med RWD²⁷-data från Belgien visade en liknande fördel för cilta-cel²⁸.

TLV:s bedömning:

Enligt den indirekta jämförelsen har cilta-cel statistiskt signifikanta effektfördelar över det relevanta jämförelsealternativet som utgörs av standardbehandling vad gäller ORR, VGPR, PFS och OS. Den indirekta jämförelsen är dock behäftad med osäkerheter.

²⁶ EMA, European Medicines Agency. Carvykti European Public Assessment Report. Report date: 24 March 2022

²⁷ Real world data

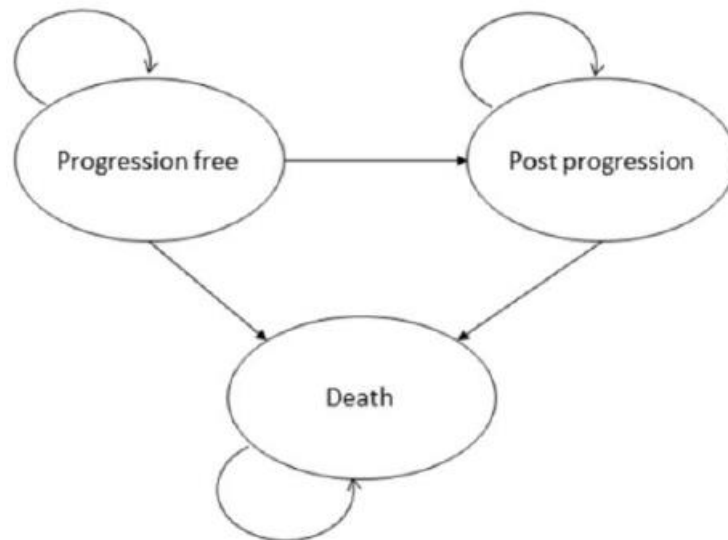
²⁸ Delforge M, Vekemans MC, Depaus J, Meuleman N, Van de Velde A, Vande Broek I et al. Ciltacabtagene Autoleucel for Patients With Triple-class Exposed Multiple Myeloma: Adjusted Comparison of CARTITUDE-1 Patient Outcomes Versus Real-world Clinical Practice. *Hemasphere*. 2022 Nov 29;6(12):e813.

2 Hälsoekonomi

Företaget har inkommit med en hälsoekonomisk analys där jämförelsealternativet till Carvykti är standardbehandling vid multipelt myelom, vilket är en korg av olika behandlingskombinationer. Behandlingskombinationerna i jämförelsealternativet antas ha samma effekt, men olika kostnader. Företagets modell är en partitionerad survivalmodell som består av tre olika hälsotillstånd: progressionsfri, progredierad och död, se figur 6. Varje hälsotillstånd är associerat med specifika kostnader och livskvalitetsvikter. Alla patienter antas påbörja behandling i det progressionsfria hälsotillståndet.

Genomsnittsåldern för patienter vid behandlingsstart är 61,7 år i enlighet med medelåldern för patienter som påbörjat behandling i CARTITUDE-1. Kostnader och hälsoeffekter diskonteras med en årlig diskonteringsränta om tre procent och företaget antar ett livstidsperspektiv. Längden på en cykel i modellen motsvarar en vecka.

Figur 6 - Företagets modell



TLV:s bedömning: På begäran av TLV har företaget inkommit med en uppdaterad modell där man har justerat korgen för jämförelsealternativet för att denna ska motsvara korgen i TLV:s utredning av Abecma (dnr 3039/2020). Den nya korgen består av de tre trippelkombinationerna karfilzomib, cyklofosfamid, dexametason (KCd), pomalidomid, bortezomib, dexametason (PvD) samt pomalidomid, cyklofosfamid, dexametason (PCd) i förhållandet 50 procent, 25 procent samt 25 procent.

Baserat på utlåtande från klinisk expert samt TLV:s tidigare utredningar av multipelt myelom i sena behandlingslinjer bedömer TLV att genomsnittsåldern i den hälsoekonomiska modellen bör justeras upp till 65 år. TLV redovisar även känslighetsanalyser där genomsnittsålder vid behandlingsstart justeras.

2.1 Effektmått

I företagets grundscenario används ITT-populationen från CARTITUDE -1. Kliniska data från CARTITUDE-1 och LocoMMotion som används i den hälsoekonomiska modellen är baserat på datauttag med brytdatum 11 januari 2022 respektive 21 maj 2021, vilket resulterar i en maximal uppföljningstid om cirka 40 månader respektive 19 månader.

2.1.1 Klinisk effekt

De viktigaste effektmåtten i företagets hälsoekonomiska modell är progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS). Eftersom modellens tidshorisont (40 år) överskrider uppföljningstiden från de studier som ligger till grund för effektuppskattningarna har företaget via parametrisk metod extrapolerat studiedata.

Val av extrapoleringsfördelning baseras på statistisk passform till KM-estimaterna utifrån AIC- och BIC-värden, visuell inspektion av de observerade hasarderna i CARTITUDE-1 och LocoMMotion, klinisk rimlighet och validering mot externa data (LEGEND-2) samt MRD-negativ status²⁹. Utifrån kriterierna företaget satt upp väljer de att extrapolera PFS och OS med en log-normal respektive log-logistisk fördelning, se figur 7 och 8.

Figur 7-KM-estimat och extrapolerad PFS i företagets grundscenario

Figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

²⁹ Minimal residual disease, se sida 11

Figur 8 - KM-estimat och extrapolerad OS i företagets grundscenario

Figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

TLV:s diskussion

Progressionsfri överlevnad (PFS)

Tiden i det progressionsfria tillståndet är oftast kortare ju fler behandlingar en patient med multipelt myelom har genomgått. Patienter som studeras i CARTITUDE -1 har fått minst tre behandlingar. Hos patienter vid aktuell indikation som behandlas med standardbehandling förväntas en kort PFS. I företagets grundscenario modelleras PFS för både Carvykti och kontrollarmen med hjälp av log-normalfördelning som uppvisar bäst statistisk passform baserat på AIC och BIC till KM-estimaten i båda behandlingsarmarna. Log-normal genererar dock att en mindre andel av patienterna har en mycket lång överlevnad i Carvykti-armen och kan leda till att den progressionsfria överlevnaden överskattas i denna arm. I företagets modell innebär det att cirka 10 procent av patienterna som har fått Carvykti är progressionsfria efter 20 år. Enligt TLV:s kliniska expert är det orealistiskt att anta att 10 procent av tidigare tungt behandlade patienter som fått Carvykti skulle vara progressionsfria efter 20 år. Därför väljer TLV att justera extrapoleringsfördelningen för PFS i Carvykti-armen.

I TLV:s grundscenario extrapoleras PFS i Carvykti-armen med en Weibullfördelning vilken, liksom log-normalfördelningen, genererar en avtagande hasard. För kontrollarmen tillämpas fortfarande log-normalfördelning i enlighet med företagets modellering, eftersom log-normal passar bäst i kontrollarmens KM-data. Med TLV:s modellering av PFS är cirka 8 procent av patienterna i Carvykti-armen fortfarande progressionsfria efter 10 år. Efter cirka 15 år är mindre än 5 procent progressionsfria, se figur 9.

Figur 9 - PFS i TLV:s grundscenario

Figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Total överlevnad (OS)

Företaget extrapolerar OS i båda behandlingsarmarna med log-logistisk fördelning. TLV konstaterar dock att exponentialfördelningen uppvisar bäst statistisk passform till KM-estimaterna i Carvykti-armen. Med log-logistisk fördelning antas 10 procent av patienterna i Carvykti-armen vara vid liv efter 27 år. Samtliga patienter i kontrollarmen har avlidit efter 10 år.

Företaget hänvisar till att minimal residual disease (MRD)-negativ status har visats vara associerat med signifikant förbättrad PFS och OS hos patienter med antingen nydiagnostiserad MM (NDMM) eller RRMM^{30,31}. Den aktuella utvärderingen av Carvykti gäller dock endast patienter med RRMM och där är evidensen för värdet av MRD-negativitet som överlevnadsmarkör inte lika stark som för nydiagnostiserade patienter. I en översiktsartikel om MRD-negativitet vid MM påpekas att sambandet mellan MRD-negativitet och överlevnadsvinst kan se annorlunda ut för läkemedel med nya verkningsmekanismer som CAR-T-behandling³².

Företaget har jämfört överlevnadskurvorna mellan CARTITUDE-1 och LEGEND-2 och observerat liknande, minskande hasarder i båda studierna, vilket företaget menar stöder deras val av extrapoleringsfördelningar i den hälsoekonomiska analysen. I LEGEND-2 var dock patientkarakteristika på avgörande punkter annorlunda än de som kan förväntas få behandling med Carvykti. Medianåldern i LEGEND-2 var 54,5 år jämfört med cirka 65 år som enligt TLV är den förväntade genomsnittsåldern för patienter aktuella för behandling med Carvykti. Patienterna i LEGEND-2 var inte trippelrefraktära i enlighet med Carvyktis indikation, eftersom endast någon enstaka hade behandlats med anti-CD38-antikropp. Patienterna i LEGEND-2 hade

³⁰ Munshi, N.C., et al., Association of Minimal Residual Disease With Superior Survival Outcomes in Patients With Multiple Myeloma: A Meta-analysis. *JAMA Oncol*, 2017. 3(1): p. 28-35.

³¹ Munshi, N.C., et al., A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma. *Blood Adv*, 2020. 4(23): p. 5988-5999

³² Charalampous C, Kourelis T. Minimal Residual Disease Assessment in Multiple Myeloma Patients: Minimal Disease With Maximal Implications. *Front Oncol*. 2022 Jan 26;11:801851.

också mer aggressiv sjukdom än patienterna i CARTITUDE-1, inklusive större andelar patienter med ISS stadium III och extramedullär sjukdom.

Valet av extrapoleringsfördelning för OS har stor inverkan på skattad överlevnad och kostnad per vunnet QALY. TLV:s kliniska expert bedömer att det är troligt med en längre total överlevnad hos patienter som behandlas Carvykti än med standardbehandling. Det är dock, enligt experten, inte troligt med en så lång total överlevnad som företaget har modellerat. TLV:s kliniska expert menar att det inte är rimligt att anta att 10 procent av patienterna är vid liv efter 27 år i Carvykti-armen.

TLV bedömer att den OS-kurva som genereras i Carvykti-armen med den log-logistiska fördelningen är förknippad med osäkerheter. TLV håller med företaget om att den log-logistiska fördelningen genererar en avtagande hasard, vilket är i linje med vad som observeras i KM-estimatet från CARTITUDE-1. Modellering med den log-logistiska fördelningen resulterar dock i en lång svans i Carvykti-armen, vilket riskerar att leda till att den totala överlevnaden överskattas. Andra faktorer som skapar osäkerheter kring den totala överlevnaden är att OS-data i CARTITUDE-1 är omogna och den maximala uppföljningstiden är begränsad till cirka tre år. Vidare är den relativa effekten mellan Carvykti- och kontrollarmen baserad på en indirekt jämförelse.

Utifrån de ovannämnda faktorerna som skapar osäkerheter i analysen väljer TLV att tillämpa ett scenario som ger lägre långsiktig överlevnad för Carvykti-armen. Även om exponentialfördelningen uppvisar bäst statistisk passform till KM-estimatet i Carvykti-armen väljer TLV att extrapolera OS i Carvykti-armen med en Weibullfördelning. Anledningen till detta är att exponentialfördelningen genererar en konstant hasard, vilket inte är i linje med den avtagande hasarden som observeras i Kaplan-Meier-estimatet i CARTITUDE-1. Weibullfördelningen uppvisar även näst bäst statistisk passform till KM-estimatet i CARTITUDE-1. Med Weibullfördelningen antas cirka 10 procent av patienter i Carvykti-armen vara vid liv efter 15 år. I kontrollarmen tillämpar TLV samma fördelning som i företagets grundscenario, det vill säga den log-logistiska fördelningen. Detta då denna uppvisar bäst statistisk passform till KM-estimatet i LocoMMotion, se figur 10.

Figur 10 - KM-estimat och extrapolerad OS i TLV:s grundscenario

Figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

TLV:s bedömning: I TLV:s grundscenario extrapoleras både PFS och OS i Carvykti-armen med en Weibullfördelning. I kontrollarmen används samma fördelningar som i företagets grundscenario (log-normal för PFS och log-logistisk för OS). Osäkerheten kring den långsiktiga överlevnaden i Carvykti-armen är mycket hög.

2.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

I studien CARTITUDE-1 samlades data över hälsorelaterad livskvalitet in med EQ-5D-5L. Dessa data har konverterats till EQ-5D-3L genom att tillämpa en övergångsmetod utvecklad av Van Hout et al.³³ för användning av nyttovikter för det progressionsfria tillståndet.

På grund av brist på progressionshändelser i CARTITUDE-1 var det inte möjligt att uppskatta ett medelvärde för det progredierade hälsotillståndet. Företaget har därför använt nyttovärdet från NICE:s utredning TA658³⁴ Isatuximab med pomalidomid och dexametason för behandling av återfall och refraktärt multipelt myelom, för att beräkna den mest lämpliga nyttovikten för patienter i PPS-tillståndet. Nyttovikterna i företagets grundscenario är åldersjusterade. Företaget antar samma nyttovikter i båda behandlingsarmarna, tabell 9.

Tabell 9 - Nyttovikter i företagets hälsoekonomiska analys

Hälsotillstånd		Nyttovikt	Källa
Progressionsfri sjukdom (PFS)	på behandling	[-]	CARTITUDE-1
	slutat behandling	[-]	CARTITUDE-1
Progredierad sjukdom (PPS)		0,657	ICARIA-MM

Livskvalitetsförluster till följd av biverkningar tillämpades en gång i början i modellen och endast i Carvykti-armen. Dessa påverkar resultaten i liten utsträckning.

TLV:s diskussion

TLV bedömer att nyttovikterna som företaget tillämpar är rimliga. Visserligen skulle nyttovikten för det progredierade hälsotillståndet eventuellt kunna vara något underskattad eftersom TLV har tillämpat nyttovikter med liknande värden i tidigare utredningar där utvärderad indikation varit patienter med multipelt myelom i senare behandlingslinjer (dnr 604/2017 och dnr 1068/2019; 421/2020). Det är dock svårt att utröna i vilken utsträckning den tillämpade nyttovikten skulle kunna vara underskattad. Företagets antagande om nyttovikten i det progredierade tillståndet är dock förenat med osäkerheter eftersom den inte baseras på CARTITUDE-1. TLV kommer att visa en känslighetsanalys där nyttovikterna justeras.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att de nyttovikter som används i modellen är rimliga och tillämpar dessa också i sitt grundscenario.

2.2 Kostnader och resursutnyttjande

2.2.1 Kostnader för läkemedel

Carvykti ges som en engångsinfusion av en måldos på $0,75 \times 10^6$ CAR-positiva viabla T-celler per kg administrerad efter lymfodepletion³⁵. Företaget har angivit att det offentliga priset för Carvykti är 4 382 245 kronor. Företaget har dock angett att de endast avser att ta betalt för de patienter som erhåller infusion med CAR-T-cellerna. Om patienten avbryter innan behandling inkluderas inte några kostnader för beställning och tillverkning som sker innan avbrottet av

³³ van Hout B, Janssen MF, Feng YS, et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. Value Health. 2012;15(5):708-715.

³⁴ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta658>

³⁵ Lymfocytreducerande behandling

behandlingen. [-----] Kostnaden som företaget använder i den hälsoekonomiska modellen för Carvykti är [-----] och baseras på [-----] andelen patienter som får infusion (85,8 procent³⁶).

Utöver kostnaden för infusion (administration) antogs 2,7 procent av patienterna återbehandlas enligt CARTITUDE-1, och infusionskostnaden för dessa patienter inkluderades också, liksom kostnader för leukaferes, bryggande behandling och konditioneringsterapi.

Innan Carvykti ges till patienter uppstår det kostnader för förberedande behandling. Före infusionen genomgår patienter en leukaferes. Kostnaden för leukaferesen uppgår i modellen till 18 072 kronor.

Därutöver tillkommer kostnad för bryggande behandling mellan leukaferes och CAR-T infusion. Enligt CARTITUDE-1-studien fick cirka 77 procent av patienterna bryggande behandling under en genomsnittlig varaktighet av 9,94 dagar. Den genomsnittliga kostnaden per patient för bryggande behandling är cirka 68 000 kronor i modellen. Enligt TLV:s kliniska expert överensstämmer inte företagets antagna andelar av respektive bryggande behandling med vad som observeras i klinisk praxis. Företagets korg av bryggande behandlingar och TLV:s andel baserad på TLV:s kliniska experts uppskattning redovisas i tabell 10

Tabell 10 - Bryggande behandlingar

Behandling	Andel (%)	Andel (%) enligt TLV:s kliniska expert
DRd (Daratumumab, lenalidomid och dexametason)	8,16	2
DVd (Daratumumab + bortezomib + dexametason)	14,74	10
DPd (Daratumumab, pomalidomid och dexametason)	8,48	8
Pd (Pomalidomid + dexametason)	6,01	25
IsaPd (Isatuximab, pomalidomid, och dexametason)	6,01	1
Kd (Carfilzomib + dexametason)	7,41	15
KPd (Carfilzomib, Pomalidomid och dexametason)	9,71	5
IxaRd (Ixazomib, lenalidomid, pomalidomid)	6,36	3
IxaPd (Isatuximab, pomalidomid, and dexametason)	6,68	2
Bendamustin	0,64	5
Melflufen	1,34	0 (finns ej i Sverige)
PVd (Pomalidomid, bortezomib och dexametason)	14,57	10
DKd (Daratumumab, karfilzomib och dexametason)	9,89	4
Total	100	90

Patienterna kan ges lymfocytreducerande behandling med intravenöst cyklofosfamid (300 mg/m²) och intravenöst fludarabin (30 mg/m²) dagligen i tre dagar för att minska

³⁶ Baseras på CARTITUDE-1

tumörbördan och för att uppnå en immunmodulerande effekt med en minskning av bland annat regulatoriska T-celler. I modellen antas det att 89 procent av patienter i enlighet med CAR-TITUDE-1 fick denna behandling. Den genomsnittliga kostnaden inklusive administrering per patient för lymfocytreducerande behandling uppgår till 26 480 kronor.

Kostnad för standardbehandling i företagets analys är en korg av behandlingar bestående av Kd KRd, PCd, KCd, Pd, Bendamustin, DVd). Läkemedelskostnaden för korgen av standardbehandlingar baserades på de priser som finns i TLV:s prisdatabas eller Apoteket.se. I tabell 11 till 17 nedan återfinns läkemedelskostnader per fyra veckors cykel i företagets analys. I företagets analys antas 100 procent kassation av all överbliven medicin.

Tabell 11 - Läkemedelskostnad per fyra veckors-cykel för kombination Kd, kronor

	Cykel 1	Cykel 2–6	Cykel 7-
Karfilzomib	98 276	123 603	123 603
Dexametason	142	142	142

Tabell 12 - Läkemedelskostnad per fyra veckors-cykel för kombination KRd, kronor

	Cykel 1	Cykel 2–6	Cykel 12-
Karfilzomib	57 504	62 445	41 630
Lenalidomid	50 520	50 520	50 520
Dexametason	142	142	142

Tabell 13 - Läkemedelskostnad per fyra veckors-cykel för kombination PCd, kronor

	Cykel 1	Cykel 2–6	Cykel 7-
Pomalidomid	44 858	44 858	44 858
Cycklofosfamib	101	101	101
Dexametason	142	142	142

Tabell 14 - Läkemedelskostnad per fyra veckors-cykel för kombination KCd, kronor

	Cykel 1–2	Cykel 3	Cykel 4–5	Cykel 6-
Karfilzomib	58 979	76 563	76 563	76 563
Cyklofosfamid (oral)	75	75	75	75
Dexametason (oral)	35	35	35	0

Tabell 15 - Läkemedelskostnad per fyra veckors-cykel för kombination Pd, kronor

	Cykel 1–2	Cykel 3–5	Cykel 6-
Pomalidomid	73 287	73 287	73 287
Dexametason (oral)	140	140	140

Tabell 16 - Läkemedelskostnad per fyra veckors-cykel för Bendamustine, kronor

	Cykel 1–2	Cykel 3–6	Cykel 7-
Bendamustin	4194	4194	4194
Dexametason (oral)	142	142	142

Tabell 17 - Läkemedelskostnad per fyra veckors-cykel för kombination DVd, kronor

	Cykel 1–2	Cykel 3–4	Cykel 7-
Daratumumab	221 956	110 978	55 489

Tre veckors cykel	Cykel 1–8	Cykel 8-
Bortezomib	16 790	0
Dexametason	142	0

Behandlingsduration

Carvykti ges som en engångsinfusion, vilket medför att merparten av kostnaden uppstår i början av behandlingen. Företaget antar att behandlingen i kontrollarmen pågår fram till progression. Detta gäller dock inte tidsbegränsade behandlingar (bortezomib och dexametason).

TLV:s diskussion

Företagets antagande om att patienter behandlas fram till progression i modellen resulterar i att läkemedelskostnaderna i kontrollarmen möjligen är överskattade eftersom det inte tas hänsyn till patienter som kan avbryta behandlingen innan progression. TLV bedömer att detta bidrar till en viss osäkerhet i företagets hälsoekonomiska analys.

TLV:s bedömning: TLV redovisar en känslighetsanalys där andelen patienter som får infusion med Carvykti varierar mellan 70–90 procent.

Kombinationerna som företaget använder som jämförelsealternativ är dyra. Den reella kostnaden kan dock vara lägre till följd av olika rabatter. Daratumumab (Darzalex) och karfilzomib (Kyprolis) har nationella konfidentiella avtal. Därmed går det inte att för dessa bedöma i vilken utsträckning kostnaderna i tabellerna motsvarar de reella kostnaderna. TLV visar en känslighetsanalys där kostnaden för daratumumab och karfilzomib sänks med 50%. Dessa två kostnader har liten påverkan på resultatet.

2.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Kostnad för CAR-T infusion

Företaget antar att patienter som får infusion av Carvykti är inlagda i 14 dagar på sjukhus baserat på CARTITUDE-1. Den totala kostnaden för sjukhusvistelsen uppgår till 116 000 kronor och har beräknats med hjälp av kostnaden för en vård dag på onkologiavdelning enligt Södra sjukvårdsregionens prislista från 2022.

Administreringskostnader

Företaget antar en administreringskostnad om 6 037 kronor för intravenös dosering och 3 076 kronor för subkutan dosering, med hänvisning till Södra sjukvårdsregionens prislista från 2022. Dessa kostnader är kopplade till administrering av standardbehandling samt sammedicinering.

TLV:s bedömning: TLV antar att infusionskostnaden för Carvykti uppgår till 10 343 kronor per dag, vilket motsvarar kostnaden för en vård dag på onkologiavdelning enligt Södra sjukvårdsregionens prislista från 2023. TLV använder en administreringskostnad per subkutan dosering om 3 285 kronor samt per intravenös dosering om 6 448 kronor, med hänvisning till Södra sjukvårdsregionens prislista för 2023.

Vårdbesök

I tabell 18 beskrivs olika typ av vårdbesök och enhetskostnader som uppstår vid uppföljning av patienter i företagets analys. Andel patienter som antas ha behov av respektive vårdbesök och som var progressionsfria baserades på CARTITUDE-1. Andel patienter som hade

progredierat uppskattats av företaget med hjälp av deras kliniska expert. Kostnaderna baseras på Södra sjukvårdsregionens lista för laboratoriemedicin från 2022.

Tabell 18 - Enhetskostnader för uppföljning av patienter

Typ av resursutnyttjande	Frekvens per vecka (100 dagar efter infusion)	Andel patienter		Kostnad (SEK)
		Progressionsfri tillstånd	Progredierat tillstånd	
Besök hos hematolog	0,77	0,25	0,5	3 333
Blodcellsräkning	0,77	0,25	0,5	70
Biokemi	0,56	0,25	0,5	226
Proteinelektrofores	0,28	0,25	0,5	159
Kvantitativt immunoglobulin	0,28	0,25	0,5	362
Urinary light chain excretion	0,28	0,25	0,5	28

Efterföljande behandling

I modellen består korgen för efterföljande behandling av samma behandlingar som används i standardbehandlingen. Efterföljande behandling är i modellen av samma omfattning i de två behandlingsarmarna. Andelen patienter, 52,6 procent, som får efterföljande behandling och längden på efterföljande behandling baseras företaget på intervjuer med kliniska experter och studien Djebbari et al. 2020³⁷. Behandlingslängden för efterföljande behandling uppgår till 5,77 månader och baseras på Yong et al. 2016³⁸ som återspeglar medianlängden av femte linsens behandlingar hos patienter med RRMM.

TLV:s diskussion

TLV:s kliniska expert skattar att andelen patienter som får efterföljande behandling kommer vara 75 till 80 procent. Experten motiverar andelen med att patienterna som kommer bli aktuella för Carvykti kommer att vara relativt unga och i gott allmäntillstånd även vid progression efter Carvykti. TLV väljer att justera andelen patienter som får efterföljande behandling i Carvykti-armen till 77 procent. Justeringen har en begränsad påverkan på kostnaden per vunnen QALY.

TLV lade märke under utredningens gång till att patienter som fick standardbehandling hade mycket högre kostnader för efterföljande behandling jämfört med Carvykti-armen. Även om andelen patienter som fick efterföljande behandling och behandlingslängden var exakt samma i båda armarna. TLV bad företaget att förklara varför det finns skillnader mellan armarna. Enligt företaget en högre andel patienter avlider (i stället för att progrediera) från det progressionfria hälsotillståndet i Carvykti-armen jämfört med kontrollarmen. Detta eftersom patienter förblir progressionfria längre med Carvykti än med standardbehandling. Därmed är det färre som progredierar och startar en efterföljande behandling efter Carvykti. Enligt företaget är denna förklaring även klinisk plausibel.

TLV:s bedömning: TLV justerar andelen patienter i Carvykti-armen som får efterföljande behandling till 77 procent.

2.2.3 Övriga direkta kostnader

Kostnader i samband med biverkningar av grad 3 eller 4 som inträffade för minst 5 procent av patienterna inkluderas i analysen. Dessutom inkluderades grad 1 och 2 cytokinfrisättningsyndrom (CRS) och neurotoxicitet för att fånga biverkningar specifika för CAR-T-terapi.

³⁷ Djebbari, F., et al., Treatment-free interval as an additional measure of efficacy in a large UK dataset of transplant ineligible myeloma patients. PLOS ONE, 2020. 15(2): p. e0229469.

³⁸ Yong, K., et al., Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. Br J Haematol, 2016. 175(2): p. 252-264.

Företaget inkluderar en kostnad om 76 671 kronor för vård i livets slutskede. Denna antas vara samma som för B-cellslymfom vilket framgår av TLV:s utredning av Polivy (dnr 2889/2019) och har inflationsjusterats till 2021 års prisnivå. Kostnaden vid livets slutskede appliceras som en engångskostnad i modellen.

2.2.4 Indirekta kostnader

Indirekta kostnader är inte inkluderade i företagets grundscenario.

TLV:s bedömning: TLV inflationsjusterar kostnaden för vård i livets slutskede till att motsvara 2023 prisnivå. Den nya kostnaden blir 88 935 kronor³⁹.

³⁹ <https://www.scb.se/hitta-statistik/sverige-i-siffror/prisomraknaren/>

3 Resultat

3.1 Företagets grundscenari

3.1.1 Antaganden i företagets grundscenari

- Tidshorisont på 40 år.
- Patienters genomsnittsålder 61,7
- Jämförelsealternativet består av standardbehandling vid multipelt myelom
- Effektdata för PFS extrapoleras med log-normal fördelning i båda armarna.
- OS extrapoleras med log-logistisk fördelning i båda armarna.

3.1.2 Resultatet i företagets grundscenari

Tabell 19 - Resultat i företagets grundscenari diskonterat där inte annat framgår

	Carvykti	Standardbehandling	Skillnad
Läkemedelskostnader	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Bryggbehandling mellan leukaferes och infusion	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Administreringskostnader	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Kostnader för efterföljande behandling	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Övriga direkta kostnader	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Totala kostnader	[--] kr	[--] kr	3 175 879 kr
Progressionsfria levnadsår (odiskonterade)	6,67	0,56	6,11
Levnadsår (odiskonterade)	9,19	1,65	7,54
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	5,11	1,08	4,03
Kostnad per vunnet levnadsår		575 340 kr	
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår		788 078 kr	

3.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Tabell 20 - Företagets känslighetsanalyser

Parameter	Grundscenari	Känslighetsanalys	+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/ QALY (SEK)
Grundscenari			3 175 879	4,03	788 078
Genomsnittsålder vid behandlingsstart	61 år	71 år	3 117 936	3,54	881 132
Tidshorisont	40 år	5 år	2 883 335	1,36	2 121 082
		10 år	2 994 029	2,43	1 230 638
		15 år	3 067 998	3,09	992 609
		20 år	3 118 809	3,52	886 148

		30 år	3 169 066	3,96	800 094
Extrapolering av PFS	Log-normal	Log-logistisk	3 155 231	4,00	788 553
		Weibull	3 394 162	3,84	882 908
		Exponential	3 390 703	3,81	889 639
		Generalised gamma	3 069 645	4,04	760 593
		Gompertz	3 124 862	4,12	759 208
Extrapolering av OS	Log-logistisk	Log-normal	3 249 345	4,40	738 177
		Weibull	3 061 931	3,15	973 333
		Exponential	2 964 106	2,45	1 212 282
		Generaliserad gamma	2 922 639	1,86	1 567 205
		Gompertz	3 237 162	4,18	774 830
Diskontering	Kostnader och QALYs diskonteras med 3%	Kostnader och QALYs diskonteras med 0%	3 328 371	5,48	607 635
Läkemedelskassering	Ja	Nej	3 216 202	4,03	798 084
Åldersberoendenyttovikter	Ja	Nej	3 175 879	4,10	773 970
Kostnad för OOS-produkter	Nej	Ja	3 330 111	4,03	826 350
Datakälla till läkarens val	LocoMMotion	MAMMOTH	3 448 610	4,10	841 402
Nyttoförluster	Biverkningsrelaterad nytta	Behandlingsrelaterade nyttoförluster	3 175 879	4,09	777 426
	Genomsnittsålder vid behandlingsstart -61	Icke-behandlingsrelaterade nyttoförluster	3 175 879	4,10	775 339

3.2 TLV:s grundscenario

3.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario:

- Korgen av jämförelsealternativ består av följande tre trippelkombinationerna:
 - 50 procent karfilzomib, cyklofosfamid, dexametason (KCd)
 - 25 procent pomalidomid, bortezomib, dexametason (PVd)
 - 25 procent pomalidomid, cyklofosfamid, dexametason (PCd)
- Både PFS och OS i Carvykti-armen extrapoleras med Weibullfördelning.
- PFS i kontrollarmen extrapoleras med en lognormalfördelning, medan en loglogistiskfördelning tillämpas för OS
- Patienternas genomsnittsålder uppdateras till 65 år.
- Administreringskostnader uppdateras att motsvara 2023 års prislista.

3.2.2 Resultatet i TLV:s grundscenario

Tabell 21 - Resultat i TLV:s grundscenario

	Carvykti	Standardbehandling	Skillnad
Läkemedelskostnader	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Bryggbehandling mellan leukaferes och infusion	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Administreringskostnader	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Kostnader för efterföljande behandling	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Övriga sjukkostnader	[--] kr	[--] kr	[--] kr
Totala kostnader	[--] kr	[--] kr	3 320 048 kr
Progressionsfria levnadsår (odiskonterade)	3,92	0,56	3,36
Levnadsår (odiskonterade)	6,34	1,64	4,70
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	3,84	1,08	2,76
Kostnad per vunnet levnadsår		870 945 kr	
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår		1 202 676 kr	

3.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

Tabell 22- TLV: s känslighetsanalyser

Parameter	Grundscenario	Känslighetsanalys	+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/ QALY (kronor)
Grundscenario			3 175 879	2,76	1 202 676
Tidshorisont	40 år	20 år	3 302 144	2,66	1 239 578
		30 år	3 318 829	2,75	1 204 955
Genomsnittålder vid behandlingsstart	65 år	61,7	3 321 950	2,76	1 202 398
		67	3 318 482	2,74	1 209 779
		70	3 314 887	2,7	1 226 408
Extrapolering av OS	Carvykti-arm Weibull Kontrollarm log-logistisk	Carvykti-arm exponential Kontrollarm exponential	3 296 045	2,37	1 364 903
		Carvykti-arm Gompertz Kontrollarm log-logistisk	3 491 202	3,55	984 170
		Carvykti log-logistisk Kontrollarm log-logistisk	3 528 758	3,71	951 922
Extrapolering av PFS	Carvykti-arm Weibull Kontrollarm Log-normal	Carvykti-arm exponential Kontrollarm exponential	3 378 991	2,73	1 236 093
		Carvykti-arm log-normal Kontrollarm log-normal	3 166 903	2,89	1 095 112

Andelen patienter som får efterföljande behandling i Carvykti-armen	77%	52,6%	3 257 575	2,76	1 180 024
		70%	3 302 109	2,76	1 196 177
		75%	3 314 923	2,76	1 200 819
		80%	3 327 737	2,76	1 205 461
Andelen patienter som får infusion	85,80%	70%	2 624 555	2,76	950 736
		80%	3 063 610	2,76	1 109 782
		90%	3 502 665	2,76	1 268 828
Diskonteringsränta	3%	0%	3 417 615	3,37	1 013 150
		5%	3 273 368	2,46	1 331 703
Nyttovikter	Progressionfri (on/off) 0,773 Progredierad 0,657	5%	3 320 049	2,90	1 144 149
		-10%	3 320 049	2,48	1 339 741
		-5%	3 320 049	2,62	1 267 514
Läkemedelspris för daratumumab (Darzalex) och karfilzomib (Kyprolis)	Daratumumab: 1800 mg 55 489 kronor Karfilzomib: 10 mg 1840 kronor 30 mg 5405 kronor 60 mg 10 752,50 kronor	-50%	3 318 531	2,76	1 202 126

3.2.4 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

Figur 11 – Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

Figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

3.2.5 Osäkerhet i resultaten

TLV anser att osäkerheten är mycket hög, eftersom överlevnaden efter behandling med Carvykti kan visa sig vara sämre eller bättre än med gjorda känslighetsanalyser. Den allt överskuggande osäkerheten är överlevnaden för patienter som behandlas med Carvykti, då studiedata är begränsad i tid till cirka tre år. Även att den kliniska studien för Carvykti inte hade någon kontrollarm introducerar ett mått av osäkerhet, då den relativa effekten måste baseras på en matchad indirekt jämförelse.

3.3 Budgetpåverkan

Företaget antar att cirka [--] patienter per år kan komma att vara aktuella för behandling med Carvykti vid fullskalig försäljning. Cirka [--] procent till [--] procent av de patienterna kommer att genomgå leukaferes inför planerad behandling med Carvykti varje år. Förväntad försäljning uppgår då till cirka [--] kronor.

TLV:s diskussion

TLV:s kliniska expert anser att företagets skattning av antalet patienter som årligen kan bli aktuella för behandling med Carvykti är rimlig. Experten tillägger dock att behandlingen planeras i inledande fas att ges i [--] och det är rimligt att anta att cirka [--] patienter kommer att genomgå leukaferes tills man utökar kapaciteten för det.

3.4 Samlad bedömning av resultaten

TLV har gjort en hälsoekonomisk utvärdering av Carvykti (ciltakabtagene-autoleucel) för behandling av vuxna med recidiverande och refraktärt multipelt myelom som fått minst tre tidigare behandlingar, inklusive ett immunmodulerande läkemedel, en proteasomhämmare och en anti-CD38-antikropp, och som uppvisat sjukdomsprogression vid den senaste behandlingen.

Basen för den aktuella hälsoekonomiska bedömningen utgörs av den enarmade fas1b/fas 2-studien CARTITUDE-1. Resultaten från denna studie har jämförts indirekt i en matchad jämförelse med en prospektiv studie, LocoMMotion, av patienter behandlade med standardbehandling.

I TLV:s grundscenario uppgår kostnaden vid vunnet QALY till cirka 1,2 miljoner kronor. TLV bedömer att osäkerheten i resultaten är mycket hög. Det beror främst på att företaget skattat Carvyktis relativa effekt med hjälp av indirekta jämförelser samt att den långsiktiga effektfördelen för Carvykti är okänd.

4 Utvärdering från myndigheter i andra länder

Den finska HTA-myndigheten, FIMEA har publicerat en hälsoekonomisk utvärderingsrapport av Carvykti. Enligt Fimea är Carvyktis långsiktiga effekt förknippad med osäkerheter.⁴⁰ Utvärdering av Carvykti pågår för närvarande i bland annat Kanada⁴¹.

⁴⁰ <https://www.fimea.fi/web/en/-/fimea-has-published-an-assessment-of-the-effects-of-ciltacabtagene-autoleucel-carvykti-in-the-treatment-of-advanced-multiple-myeloma>

⁴¹ <https://www.cadth.ca/ciltacabtagene-autoleucel>

Bilagor

Bilaga 1 Studien LEGEND-2

Figure 14. Kaplan-Meier estimates for progression free survival in Legend-2 (May 2021 data-cut-off) [62]

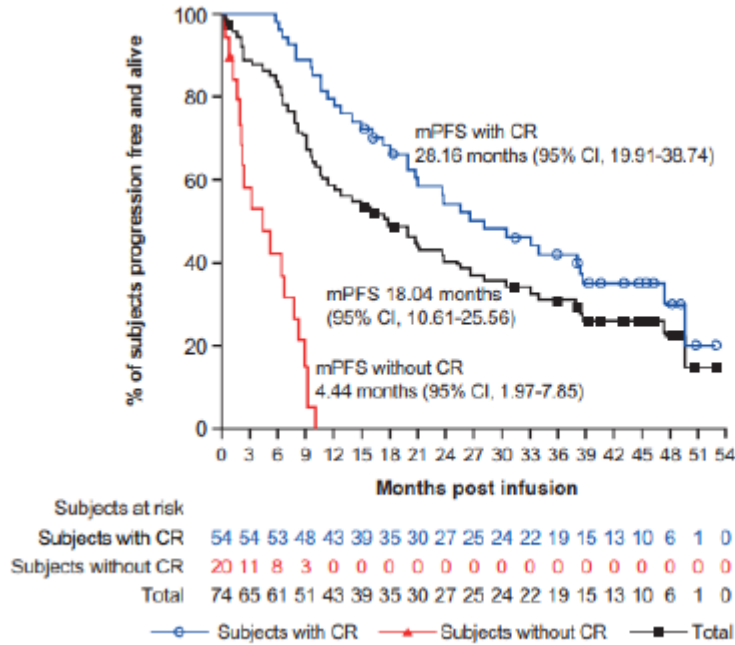
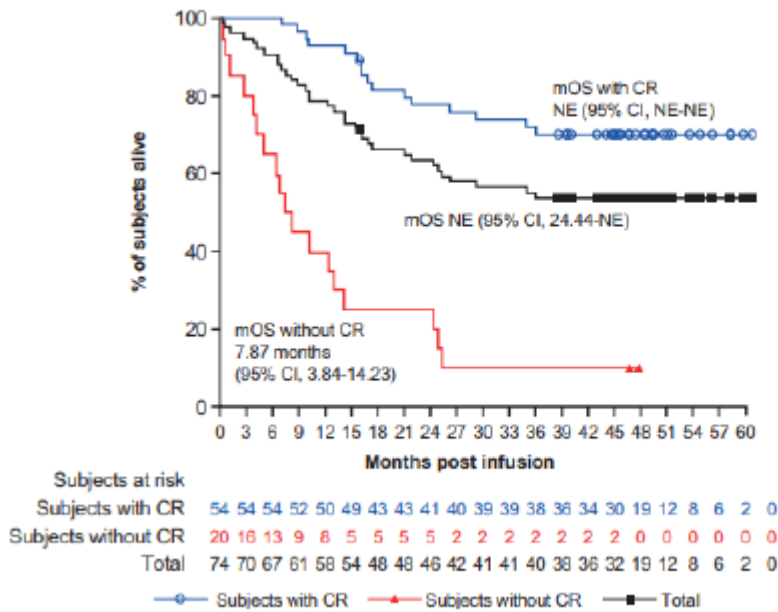


Figure 15. Kaplan-Meier estimates for overall survival in Legend-2 (May 2021 data-cut-off) [62]



Bilaga 2

Table 16. Baseline characteristics LocoMMotion (ITT)

Characteristic	n=248
Age, median (range) years	68.0 (41.0–89.0)
Male, n (%)	135 (54.4)
Geographic region	
US, n (%)	23 (9.3)
Europe, n (%)	225 (90.7)
Weight, kg (%)	n= 208
< 70	83 (39.9)
≥ 70	125 (60.1)
Mean (SD)	73.32 (16.314)
Median (range)	73.00 (37.0; 118.9)
Height, cm	n=196
Mean (SD)	167.21 (10.142)
Median (range)	167.00 (147.0; 193.0)
Body surface area (BSA), m ²	n=195
Mean (SD)	1.8375 (0.24346)
Median (range)	1.8540 (1.274; 2.458)
Baseline ECOG score, ^a n (%)	n = 247
0	63 (25.5)
1	180 (72.9)
2	3 (1.2)
3	1 (0.4)
Time from initial MM diagnosis, ^b median (range) years	6.3 (0.3–22.8)
Number of prior lines of therapy, median (range)	4.0 (2.0–13.0)
Triple-class exposed, ^c n (%)	248 (100)
Refractory status, n (%)	n=248
Any PI	197 (79.4)
Any IMiD	234 (94.4)
Any anti-CD38 mAb	228 (91.9)
Triple-class refractory	183 (73.8)
Refractory to last line of prior therapy, n (%)	230 (92.7)

Note: a Screening ECOG scores were 0 or 1 only; b Out of 222 patients at the time of analysis; PI, IMiD, and anti-CD 38 mAb

Bilaga 3

Nedanstående tabell visar resultaten av de indirekta jämförelserna för de fyra utfallsmåten ORR, \geq VGPR, \geq CR och MRD-negativitet i ITT- och mITT-populationerna. I studien LocoM-Motion uppnådde inga, eller mycket få, patienter \geq CR och MRD-negativitet så data saknades för att göra justerade analyser för dessa effektmått.

Table 18. Summary of observed and adjusted comparisons for response outcomes

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

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

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