

# Bilag til Medicinrådets anbefaling vedrørende ciltacabtagene autoleucel til behandling af patienter med knoglemarvskræft, som har fået mindst tre tidligere terapi

*- herunder et immunmodulerende middel, en proteasomhæmmer og et anti-CD38-antistof, og som har udvist sygdomsprogression under den sidste terapi*

*Vers. 2.0*



# Bilagsoversigt

1. Ansøgers notat til Rådet vedr. ciltacabtagene autoleucel
2. Forhandlingsnotat fra Amgros vedr. ciltacabtagene autoleucel
3. Ansøgers sammenligning af relativ effekt vedr. ciltacabtagene autoleucel

15. november 2024

Til Medicinrådet

## **Hermed Johnson & Johnsons tilbagemelding på Medicinrådets udkast til revurdering af cilta-cel til patienter med knoglemarvskræft, som har fået mindst tre tidligere terapier**

Johnson & Johnson takker Medicinrådet for udkastet til revurdering, som vi anmodede om den 15. marts 2024. Vi ser frem til, at sagen bliver behandlet af rådets medlemmer på rådsmødet den 27. november 2024.

### **Baggrund for revurderingen af sagen**

Ved Medicinrådets vurdering af behandlingen den 27. september 2023 konkluderede man, at:

*”Medicinrådet anbefaler ikke ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel) til voksne patienter med recidiverende og refraktær knoglemarvskræft (myelomatose), som har fået mindst tre tidligere terapier, herunder et immunmodulerende lægemiddel, en proteasomhæmmer samt et anti-CD38-antistof, og som har haft sygdomsprogression under seneste behandling. Medicinrådet vurderer, at behandling med cilta-cel udskyder tiden til sygdomsprogression og øger patienternes overlevelse sammenlignet med nuværende standardbehandling, som er pomalidomid – eller carfilzomib-holdig behandling. Det er ikke vist, at behandling med cilta-cel er kurativ. Det er meget usikkert, hvor stor effekten er, da cilta-cel kun er undersøgt i et enkeltarmet ukontrolleret studie, dvs. uden direkte sammenligning med andre behandlingsmuligheder. Samtidig giver cilta-cel patienterne flere og sværere bivirkninger. Behandling med cilta-cel er dyrere end nuværende standardbehandling. Samlet set vurderer Medicinrådet derfor, at omkostningerne ikke er rimelige i forhold til effekten, særligt når usikkerheden om effekten tages i betragtning. Medicinrådet opfordrer i stedet lægemiddelvirksomheden til at sænke prisen. Virksomheden har først mulighed for at levere behandlingen om 6 til 12 måneder.”*

Den 15. marts 2024 anmodede vi om en revurdering af sagen baseret på et nyt og lavere pristilbud, som efterspurgt. I vores anmodning inkluderede vi også en række oplysninger og tiltag fra vores side, for at reducere den usikkerhed, Medicinrådet rejser.

Dette omfatter blandt andet:

- et fuldt tilrettelagt og finansieret studie af Johnson & Johnson, der er klar til systematisk opfølgning på effekten af cilta-cel efter en anbefaling. Anbefalingen kunne dermed eventuelt være med krav om dataopsamling og revurdering i Medicinrådet på baggrund af selvsamme danske RWE data, år 1 og år 2 som man valgte at gøre, da man godkendte teclistamab.
- opdateret evidens for håndterbarheden af bivirkninger
- vores ansvar i forhold til implementering samt garanteret levering.

I har herefter vurderet, at det var en forudsætning for jeres revurdering at foretage en sammenligning med teclistamab som komparator. Teclistamab er en ny behandling, godkendt som mulig standardbehandling på baggrund af fase 2-data og under forudsætning af, at der følges op på effekt og sikkerhed. Rådet vil herefter se på sagen igen efter hhv. 12 og 24 måneder.

Vi har udfordret, hvorvidt teclistamab som komparator reelt styrker Rådets beslutningsgrundlag og er en nødvendighed for at kunne foretage en revurdering på baggrund af det nye pristilbud på cilta-cel.

Vi har imødekommet jeres forespørgsel ved at indsende en indirekte sammenligning af teclistamab og cilta-cel.

Derfor finder vi, at formuleringerne i rapporten, der antyder, at vi ikke har indsendt alt relevant materiale, hverken er helt retvisende eller rimelig. Det giver et fejlagtigt indtryk af, at vi har tilbageholdt informationer, hvilket ikke er tilfældet.

Medicinerådet bad os om at indsende en ny pris – det har vi gjort. Dernæst blev vi bedt om at levere nye data, hvilket vi også har gjort, i det omfang, det er muligt. Den indirekte sammenligning på de to fase 2 studier udgør det datagrundlag, der foreligger.

### **Plausibilitet af scenarierne**

I udkastet til vurderingen skriver I, at scenariet med en forskel på 0,1 QALY anses som usandsynligt, hvilket vi er helt enige i. Dette scenarie, ligesom scenarie 2, baseret på de mest pessimistiske kurver, er uplausible.

Vores forståelse er, at den pessimistiske kurve for cilta-cel henviser til den kurve, der genereres af den generaliserede gamma-model. Som tidligere præsenteret, ved den oprindelige vurdering af cilta-cel, har denne model den dårligste tilpasning ifølge AIC og BIC (se tabel 1 i bilag), med en AIC-værdi der overstiger 2, hvilket indikerer en markant dårligere pasform end de øvrige modeller. Den generaliserede gamma-models hazardfunktion viser også en stigende tendens over tid, mens den glatte hazard fra CARTITUDE-1 falder (se figur 1 i bilag).

Vi anerkender, at Medicinerådet overvejer både optimistiske og pessimistiske resultater og mener derfor også, at den eksponentielle model kunne bruges til en konservativ analyse. Ikke mindst finder vi det vigtigt for Medicinerådet at overveje, hvordan de præsenterede scenarier harmonerer [REDACTED]. **Vi henstiller til en diskussion om plausibilitet af scenarierne i relation til [REDACTED] hvilket i denne sammenhæng kan fungere som følsomhedsanalyse.**

### **Real-world data**

Vi er opmærksomme på, at Medicinerådet efterspørger data, der kan påvise, at behandlingen med cilta-cel er kurativ. Sådanne data kan, per se, ikke frembringes på nuværende tidspunkt.

Data fra det første real-world studie er netop blevet offentliggjort. Det inkluderer 255 patienter med relaps/refraktær myelomatose fra 16 centre i USA, som var i dårligere tilstand end studiepopulationen i CARTITUDE-1. Her opnås en samlet responsrate (ORR) på 89% og en komplet respons (CR) hos 70%. Til sammenligning viste CARTITUDE-1 en ORR på 98 % og CR på 83 %. Forekomsten af alvorlige bivirkninger i en real world setting var generelt sammenlignelig med forekomsten i CARTITUDE-1 (Sidana et al. 2024<sup>1</sup>).

I Sverige er der også indsamlet real-world data på tværs af CAR-T behandlinger, under Mats Jerkeman fra Lund. Da disse data endnu ikke er publiceret, kan de desværre ikke refereres her.

Ikke mindst, er effekten af cilta-cel også reproduceret i CARTITUDE-4 studiet til patienter i 2.linje, et randomiseret fase 3 studie.

---

<sup>1</sup> Sidana et al (2024): Safety and Efficacy of Standard of Care Ciltacabtagene Autoleucel for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Blood*, blood.2024025945. Advance online publication. <https://doi.org/10.1182/blood.2024025945>

Alt dette mindsker efter vores opfattelse usikkerhed omkring effekten og dens størrelse, hvilket i den tidligere vurdering har været en af Medicinrådets primære begrundelser for ikke at anbefale cilta-cel. I forhold til bivirkningsprofilen er der sket en markant stigning i forståelsen af fysiologien og den generelle kliniske viden om TCE'er. I dag har standardiserede forebyggelses- og håndteringsstrategier for cilta-cel og andre TCE'er betydeligt reduceret både forekomsten og især alvorligheden af CRS og ICANS, som tidligere var en klinisk bekymring. Disse bivirkninger håndteres nu effektivt i klinisk praksis igennem standard procedurer og det samme gælder for håndteringen af infektioner. Denne udvikling afspejles også i RWE studiet (Sidana 2024).

### Opsummerende

Vi har forsøgt at adressere og mindske de usikkerheder, der er blevet rejst i Medicinrådets tidligere vurdering af cilta-cel. Dette inkluderer: en lavere pris [REDACTED]

Derudover dataindsamling og data, der kan reducere usikkerheden omkring fase 2 data og især overlevelsesgevinsten, samt evidens for håndterbarheden af relaterede bivirkninger. [REDACTED]

[REDACTED] Som tidligere efterspurgt, står vi klar med et set-up til afdelingerne for at afhjælpe ressourceproblemer under implementeringen. [REDACTED]

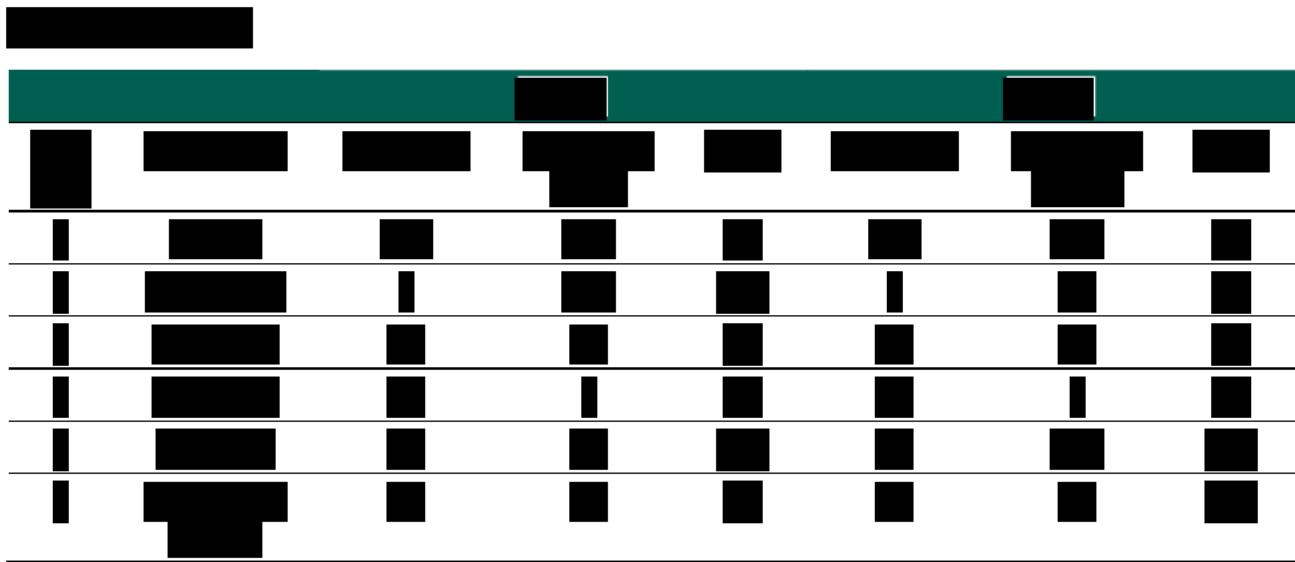
[REDACTED], som kan indsamle "real world" data fra behandling af danske patienter.

Derfor håber vi meget, at Medicinrådet finder det relevant at genoverveje den tidligere beslutning.

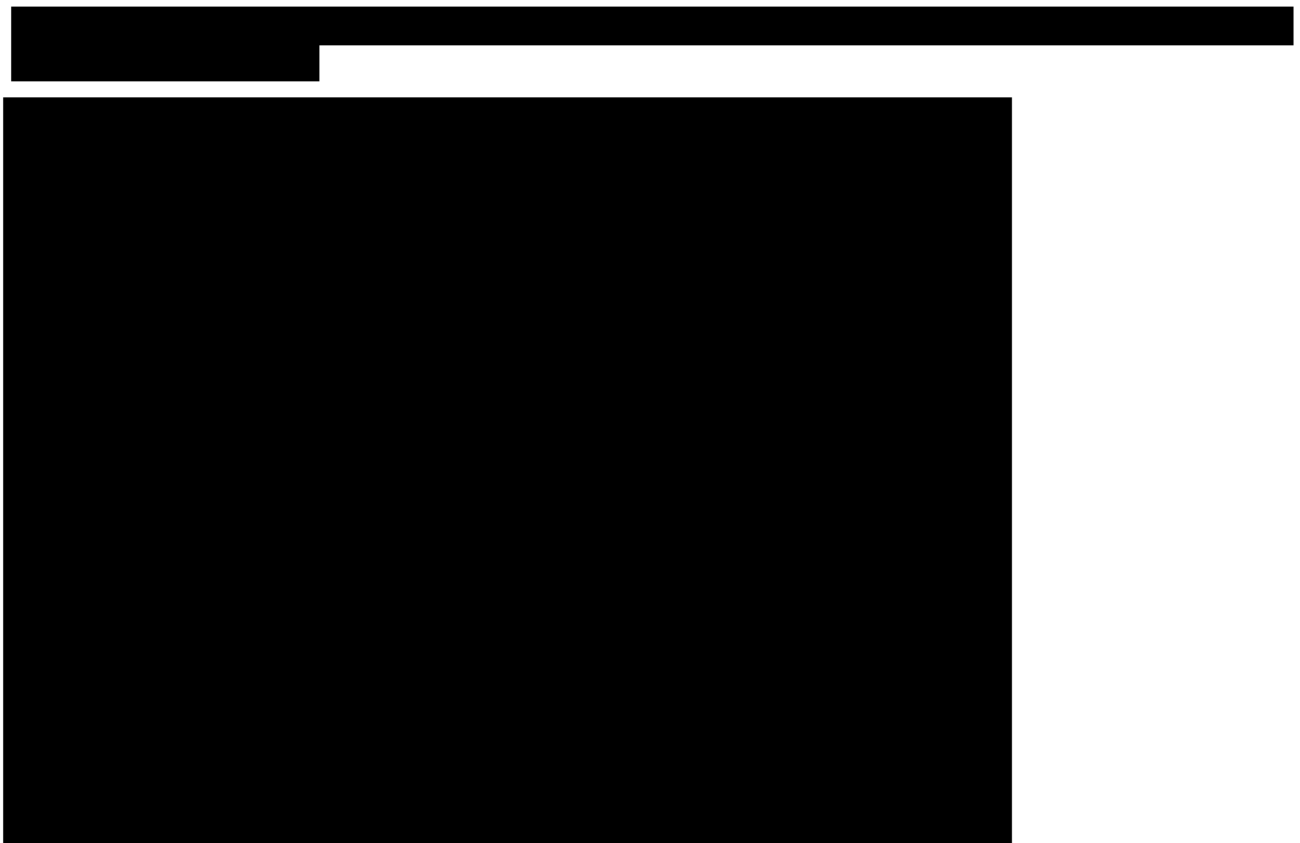
Som allerede informeret, såfremt danske myelomatosepatienter skal kunne få adgang til cilta-cel behandling er det nødvendigt med Rådets beslutning i november 2024, [REDACTED]

Vi har sikret kapacitet i henhold til Medicinrådets patientestimat per år. [REDACTED]

Bilag



Figur 1. Smoothed hazard



Amgros I/S  
Dampfærgevej 22  
2100 København Ø  
Danmark

T +45 88713000  
F +45 88713008

Medicin@amgros.dk  
www.amgros.dk

27.11.2024  
CAF/DBS

## Forhandlingsnotat

Dato for behandling i Medicinrådet	27.11.2024
Leverandør	Janssen-Cilag
Lægemiddel	Carvykti (ciltacabtagene autoleucel)
Ansøgt indikation	Behandling af voksne patienter med recidiverende og refraktær myelomatose, som har fået mindst tre tidligere terapier.
Nyt lægemiddel / indikationsudvidelse	Nyt lægemiddel (ATMP)

## Prisinformation

Amgros har forhandlet følgende priser på Carvykti (ciltacabtagene autoleucel). I forhandlingen har Amgros modtaget to pristilbud, som begge er betinget af en anbefaling:

*Pristilbud 1: Flad rabat.*

Tabel 1: Forhandlingsresultat Carvykti - Flad rabat

Lægemiddel	AIP (DKK)	Forhandlet SAIP september 2023 (DKK)	Forhandlet SAIP maj 2024 (DKK)	Forhandlet SAIP november 2024 (DKK)	Rabatprocent ift. AIP
Carvykti*	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Pristilbud 2:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Tabel 2: Forhandlingsresultat Carvykti – initierende rabat + effektbaseret aftale baseret på PFS

Lægemiddel	AIP (DKK)	Forhandlet SAIP (DKK)	Rabatprocent ift. AIP
Carvykti betaling ved infusion til patienten*	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabel 3:

[REDACTED]	Rabatprocent ift. startbetaling	Tilbagebetaling SAIP (DKK)	Samlet betaling per patient SAIP (DKK)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Aftaleforhold

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]



[Redacted text block]

### Informationer fra forhandlingen

[Redacted text block]

### Konkurrencesituationen

Cavykti er indiceret til behandling af voksne patienter med recidiverende og refraktær myelomatose, som har fået mindst tre tidligere terapier, herunder et immunmodulerende middel, en proteasomhæmmer og et antiCD38-antistof, og som har udvist sygdomsprogression under den sidste terapi. Der er på nuværende tidspunkt ikke godkendt andre specifikke behandlinger til 4. linje.

I de kommende to år er flere nye lægemidler på vej til behandling i 4. linje.

CAR-T behandling:

- Abecma, Idecabtagene vicleucel, BMS. Godkendt i EMA, BMS har ikke ansøgt i Medicinrådet.

Bi-specifikke antistoffer:

- Tecvayli (teclistamab), Janssen. Godkendt i medicinrådet.
- Talvey (talquetamab), Janssen. Godkendt i EMA. Janssen har indsendt ansøgning til Medicinrådet.
- Elranatamab, Pfizer. Godkendt i EMA. Pfizer har indsendt ansøgning til Medicinrådet.

## Status fra andre lande

Tabel 4: Status fra andre lande

Land	Status	Kommentar	Link
Norge	Under vurdering	[Redacted]	<a href="#">Link til vurderingen</a>
Sverige	Ikke anbefalet	[Redacted]	<a href="#">Link til anbefaling</a>
England	Ansøgning er trukket tilbage fra Janssen	[Redacted]	<a href="#">Link til information</a>
Holland	Delvis godkendt	[Redacted]	<a href="#">Link til information</a>

## Konklusion

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

## Bilag 1.

### Aftalen på Carvykti:

Denne aftale på Carvykti er en væsentlig anderledes aftale end de sædvanlige aftaler Amgros indgår på nye lægemidler.

Kontrakten indeholder uddybende beskrivelse af logistik-flow, ordresystem og ordre flow, håndtering af patientdata og betalingspræmisser.

Udover disse parametre indeholder aftalen også en del ekstra appendiks. Disse appendikser involverer også andre interessenter, da ét appendiks f.eks. er den kvalitetsaftale, som der er behov for ved CAR-T, mellem blodbank og leverandør. Andre appendiks beskriver behov for træning og uddannelse af relevante personer.

Af direkte relevans for prisen på lægemidler er det specificeret, hvornår der betales for lægemidlet. I denne aftale falder betalingen, når patienten modtager det færdige lægemiddel. Indtil da er det leverandøren som tager risikoen; fra bestilling, til cellehøst og færdigproduktion af lægemidlet inkl. transport til hospitalet. Først når den aktuelle patient får infusionen af Carvykti – betales der for behandlingen.

De store linjer i aftalen er blevet beskrevet og besluttet. Der mangler dog få mindre detaljer i aftalen som vil blive håndteret hvis Medicinrådet anbefaler Carvykti til ibrugtagning. Derudover mangler udarbejdelse af det praktiske ifm. den effektbaseret aftale, hvilket også skal inkluderes i aftalen.

## Bilag 2:

### Effektbaseret aftale:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### **Monitorering af behandlingseffekten ved Myelomatose**

Myelomatose skal monitoreres på forskellige parametre for at tage højde for patienternes individuelle sygdoms karakteristika.

Kriterier for progression af Myelomatose er iht IMWG således:

*Stigning med >25% fra det laveste opnåede niveau i en af de følgende:*

- Serum M-komponent (mindst 5g/L) og/eller
- Urin M-komponent (mindst 200 mg/24 h) og/eller
- Kun i patienter der hverken har målbart serum eller urin M-komponent – Differencen mellem involveret og ikke-involveret letkæde. Den absolutte stigning skal være mindst 100 mg/L
- Knoglemarvs infiltration med plasmaceller; absolut procent infiltration skal være over 10%
- Definitiv udvikling af nye knoglelæsioner eller ekstramedullære plasmacytomer eller definitiv øget størrelse af eksisterende knoglelæsioner eller ekstramedullære plasmacytomer (En definitiv øget størrelse er vækst med 50% (minimum 1 cm) målt serielt ved summen af produktet for krydsdiametere af målbare læsioner)
- Udvikling af hypercalcæmi (korrigeret serum Ca 2,65 mmol/L) som udelukkende skyldes Myelomatose

Alle relaps kriterier skal konfirmeres i **to på hinanden følgende målinger** før sygdommen kan klassificeres som i progression og PFS ender.

For yderligere detaljer henvises til Kumar et al 2016. Kumar S et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2016 Aug;17(8):e328-e346. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30206-6. PMID: 27511158.

# Supplementary document requested by DMC regarding ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel)

## Summary

Multiple myeloma is an incurable hematological malignancy with a rapidly evolving treatment landscape [1]. The past decade has seen the introduction of new agents in the treatment classes of IMiDs and PIs, as well as a novel treatment class, such as monoclonal antibodies [1]. Despite the improved outcomes provided by these treatments, most multiple myeloma patients relapse, experiencing cycles of worsening disease and reduced rate and duration of response with each successive line of therapy [2]. For patients with relapsed or refractory multiple myeloma who have been exposed to IMiDs, PIs, and anti-CD38 monoclonal antibodies (ie, triple-class exposed), there is no clear standard of care and treatment burden is often high [3]. Despite improvements in treatments for patients with multiple myeloma in recent years, there still exists a high unmet medical need for patients with triple-class exposed relapsed or refractory multiple myeloma. PFS and OS remain poor, with median values of below 6 months and 12 months, respectively [4, 5]. To address this unmet need, several novel products have emerged for patients with relapsed or refractory multiple myeloma, ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel) and teclistamab being two of those.

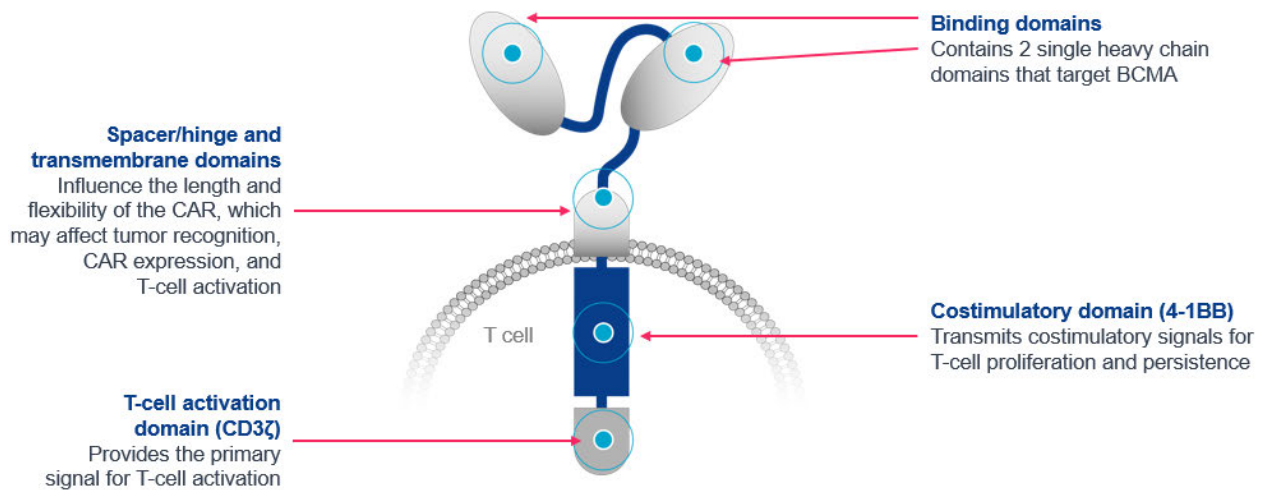
Cilta-cel is an autologous, structurally differentiated CAR-T cell therapy [6]. The therapy includes two variable heavy homodimer (VHH) domains that are directed against two distinct BCMA epitopes (Figure 1) [6, 7]. These domains enable high-avidity binding to BCMA and distinguish cilta-cel from other CAR-T cell therapies, which only have one BCMA binding domain (Figure 2). Cilta-cel also includes three other domains (Figure 1): a 4-1BB costimulatory domain, a hinge domain, and a T-cell activation domain. The 4-1BB (CD137) co-stimulatory domain preferentially expands memory T cells and improves proliferation, cytokine secretion, resistance to apoptosis, and persistence of CAR-T cells in vivo [8, 9]. The hinge domain influences the length and flexibility of the CAR, which can affect tumour recognition, CAR expression, and T-cell activation [10]. Finally, the CD3 $\zeta$  domain provides the primary signal for T-cell activation.

As of February 2024, Teclistamab has been approved by Danish Medicines Council (DMC) for the treatment of adults with relapsed or refractory multiple myeloma.

Teclistamab is a humanized immunoglobulin G4-proline, alanine, alanine (IgG4-PAA) bispecific antibody directed against the B cell maturation antigen (BCMA) and CD3 receptors, produced in a mammalian cell line (Chinese Hamster Ovary [CHO]) using recombinant DNA technology [11].

The evaluations by DMC of respectively cilta-cel (ciltacabtagene autoleucel) and teclistamab, involves a thorough review of clinical trial data pertaining to these therapies. The assessments are detailed in the DMC reports, publicly available on the website.

Figure 1. Composition of cilta-cel (JNJ-4528)



Abbreviations: BCMA = B-cell maturation antigen; CAR = chimeric antigen receptor.  
Source: Janssen, 2020,[12]

Figure 2 Comparison of the structure of cilta-cel with those of other BCMA-targeted CAR-T cell therapies in development for MM

	Janssen/Legend Cilta-cel	Celgene/BMS Ide-cel	NCI	UPenn
<b>Overview</b>				
<b>scFv derived from</b>	Llama-Derived Hybridoma	Murine Hybridoma	Murine Hybridoma	Human Library
<b>Number of BCMA-binding domains</b>	2	1	1	1
<b>Co-stimulatory domain</b>	4-1BB	4-1BB	CD28	4-1BB
<b>Gene transfer</b>	Lentivirus	Lentivirus	Retrovirus	Lentivirus

scFv: murine derived, human  
 signaling domains: CD28, CD3ζ  
 virus: retrovirus, lentivirus

Abbreviations: BCMA = B-cell maturation antigen; BMS = Bristol Myers Squibb; CAR-T chimeric antigen receptor T-cell; EGFRt = truncated human epidermal growth factor receptor; MM = multiple myeloma; NCI = National Cancer Institute; scFv = single-chain variable fragment; UPenn = University of Pennsylvania  
Source: adapted from D'Agostino et al., 2017,[13]

## Information required by DMC

Below serves as a supplement to the ongoing re-assessment based on new price offer, providing additional analyses of the relative efficacy of cilta-cel as requested by the secretariat. It aims to support the Danish Medicines Council in their decision regarding reimbursement of cilta-cel for patients who have received at least three prior therapies.

The data provide confirmatory evidence supporting the evaluation of cilta-cel, highlighting cilta-cel's treatment advantages.

### ***Data sources***

The ongoing evaluation of cilta-cel is for treatment of adult patients with relapsed and refractory multiple myeloma, who have received at least three prior therapies, including a proteasome inhibitor, an immunomodulatory agent and an anti-CD38 antibody, and have demonstrated disease progression on the last therapy. The pivotal trial for this indication was CARTITUDE-1, a Phase 1b+2, open-label, multicentre clinical trial being conducted in the US that is investigating cilta-cel in the treatment of triple-class exposed patients with RRMM [14]. The primary objective of the Phase 1b portion of the trial was to characterize the safety of cilta-cel and establish the appropriate dose for the Phase 2 portion. The objective of the Phase 2 portion was to use the recommended dose level from the Phase 1b portion to evaluate the efficacy and further characterize the safety of cilta-cel in the target patient population [14]. A total of 113 subjects, were enrolled and underwent apheresis. Among the 113 subjects enrolled, 101 (89.4%) received the conditioning regimen and 97 subjects (85.8%) went on to receive Carvykti®. At the time of 11 January 2022 clinical cut-off, three subjects (2.7%) received retreatment with Carvykti® infusion. As of the 11 January 2022 data cut-off, 30 subjects who received Carvykti® had died and the median duration of follow-up for the 97 subjects who received Carvykti® infusion was 27.7 months (range 1.5 months [subject died] to 40.38 months) [15, 16]. In this dossier, data from the January 2022 data cut-off are presented with both the all-enrolled and all-treated analysis sets [17], though data based on the latter is solely presented in the section pertaining to safety.

Because CARTITUDE-1 was a single arm trial the relative efficacy had to be estimated through an indirect treatment comparison (ITC). The pivotal trial for teclistamab for the same patient population was MajesTEC-1, a Phase 1/2, open label, multicenter clinical trial in adults with RRMM that had received at least three prior lines of therapy and had received a PI, an IMiD and an anti-CD38 mAb in any order during the course of treatment. The phase 1 portion assessed dose escalation and expansion of teclistamab, while the phase 2 portion examined efficacy. A total of 165 subjects (40 in Phase 1 and 125 in Cohort A in Phase 2) received at least 1 dose of teclistamab at recommended phase 2 dose (RP2D; 1.5 mg/kg) on or before the clinical cut-off date of January 4<sup>th</sup> 2023 and were included in the All Treated Analysis Set, the relevant population for this assessment. The median follow-up was 22.8 months (range: 0.3 [subject died] to 33.6 months) and the 165 subjects in the All Treated Analysis Set received a median of 9.3 months of therapy (range: 0.2 to 33.6).

[REDACTED]

Johnson & Johnson has provided data for efficacy and safety through the dossier submission for [REDACTED]. Based on published DMC assessment reports for cilta-cel [REDACTED], DMC can conduct a naïve comparison between the [REDACTED] treatments.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

In the assessment of cilta-cel, the Danish Medicines Council expressed concerns about cilta-cel's safety, particularly regarding cytokine release syndrome (CRS) and neurotoxicity/ICANS. It is important to take note of the changes made in cilta-cel management, which have reduced the incidence of movement and neurocognitive treatment-emergent adverse events (MNTs) from 5% to less than 1% across the cilta-cel studies, supporting its favorable benefit–risk profile for treatment of MM [18].

## References

1. Rajkumar, S.V., *Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management*. Am J Hematol, 2020. 95(5): p. 548-567.
2. Dimopoulos, M.A., et al., *Current treatment landscape for relapsed and/or refractory multiple myeloma*. Nat Rev Clin Oncol, 2015. 12(1): p. 42-54.
3. Weisel, K.C., et al., *Characteristics and treatment patterns of triple-class exposed patients with relapsed/refractory multiple myeloma who participated in clinical trials of daratumumab*, in *47th Annual Meeting of the European Society of Blood and Marrow Transplantation (EBMT)*. 2021.
4. Gandhi, U.H., et al., *Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy*. Leukemia, 2019. 33(9): p. 2266-2275.
5. Mehra, M., et al., *Patient characteristics, treatment patterns and outcomes in patients with triple class refractory multiple myeloma (EP1032)*, in *25th European Hematology Association (EHA) Annual Congress*. Virtual.
6. Janssen Research & Development, *Primary analysis clinical study report. A Phase 1b-2, open-label study of JNJ-68284528, a chimeric antigen receptor T cell (CAR-T) therapy*

- directed against BCMA in subjects with relapsed or refractory multiple myeloma. CARTITUDE-1. Protocol 68284528MMY2001. 11 December 2020. Data on file 2020.
7. Legend Biotech Website, Legend Biotech Pipeline. Available at: <https://www.legendbiotech.com/pipeline.php#technology>. Accessed: 24 September 2020.
  8. Bagheri, S., et al., *Targeting the 4-1BB costimulatory molecule through single chain antibodies promotes the human T-cell response*. Cellular & molecular biology letters, 2020. 25: p. 28-28.
  9. Zhang, H., et al., *4-1BB is superior to CD28 costimulation for generating CD8+ cytotoxic lymphocytes for adoptive immunotherapy*. J Immunol, 2007. 179(7): p. 4910-8.
  10. Qin, L., et al., *Incorporation of a hinge domain improves the expansion of chimeric antigen receptor T cells*. J Hematol Oncol, 2017. 10(1): p. 68.
  11. EMA, *TECVAYLI (teclistamab) Summary of Product Characteristics. Last updated: 30/10/2023. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecvayli-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecvayli-epar-product-information_en.pdf)*. 2023.
  12. Janssen, *Commercial US site certification for ciltacabtagene autoleucl (cilta-cel/JNJ-4528). Site certification outreach presentation. Data on File*. 2020.
  13. D'Agostino, M., M. Boccadoro, and E.L. Smith, *Novel immunotherapies for multiple myeloma*. Curr Hematol Malig Rep, 2017. 12(4): p. 344-357.
  14. Janssen, *A Phase 1b-2, Open-Label Study of JNJ-68284528, a Chimeric Antigen Receptor T cell (CAR-T) Therapy Directed Against BCMA in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (Report of Updated Efficacy Data Clinical Study Report) (data on file)*. 2021.
  15. Usmani, S.Z., et al., *Ciltacabtagene autoleucl, a B-cell maturation antigen (BCMA)-directed chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy, in relapsed/refractory multiple myeloma (R/R MM): Updated results from CARTITUDE-1*. Journal of Clinical Oncology, 2021. 39(15\_suppl): p. 8005-8005.
  16. Berdeja, J.G., et al., *Ciltacabtagene autoleucl, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study*. Lancet, 2021. 398(10297): p. 314-324.
  17. Martin, T. and et al., *Updated Results From CARTITUDE-1: Phase 1b/2 Study of Ciltacabtagene Autoleucl, a B-cell Maturation Antigen-Directed Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy, in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (Presented at the 63rd American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting & Exposition; December 11-14, 2021; Atlanta, GA/Virtual.) (data on file)*. 2021.
  18. Adam, A.D., et al., *Incidence and management of CAR-T neurotoxicity in patients with multiple myeloma treated with ciltacabtagene autoleucl in CARTITUDE studies*. Blood Cancer J. 2022 Feb 24;12(2):32.