

Hälsoekonomisk bedömning
Klinikläkemedel

Talvey (talkvetamab)

Utvärderad indikation

Monoterapi för behandling av vuxna patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom som har fått minst 3 tidigare terapier, inkluderande ett immunmodulerande medel, en proteasomhämmare och en anti-CD38-antikropp, och som har uppvisat sjukdomsprogression vid den senaste behandlingen.

GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER	
Företag	Janssen-Cilag AB
Produkt	Talvey (talkvetamab), injektionsvätska, L01FX
Utvärderad patientgrupp	Vuxna patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom (RRMM) som har fått minst tre tidigare terapier, inkluderande ett immunmodulerande läkemedel, en proteasomhämmare och en anti-CD38-antikropp, och som har uppvisat sjukdomsprogression vid den senaste behandlingen.
Företagets prognostiserade försäljning	Företaget uppskattar att cirka [--] patienter årligen är aktuella för behandling med Talvey.
Datum för beslut om expediering av Underlag	2024-10-03

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Kimia Maleki och Sofi Eriksson (medicinska utredare), Ida Ahlin (hälsoekonom) och Minna Klintz Syrén (jurist)

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

TLV:S CENTRALA UTGÅNGSPUNKTER OCH BEDÖMNINGAR	
Relevant jämförelsealternativ	TLV bedömer att Tecvayli och Elrexfio utgör relevanta jämförelsealternativ till Talvey. Mot bakgrund av att NT-rådet har utfärdat rekommendationer om att Tecvayli och Elrexfio kan användas anser TLV att både Tecvayli och Elrexfio utgör kliniskt relevanta behandlingsalternativ till Talvey för trippelrefraktära patienter med recidiverande/refraktär multipelt myelom som bedöms vara aktuella för behandling med T-cellsengagerande antikroppar. Därtill finns nationellt förhandlade avtal för Tecvayli och Elrexfio mellan företagen och regionerna, vilket innebär återbäring av en del av kostnaden för Tecvayli och Elrexfio till regionerna. Mot bakgrund av att NT-rådet har bedömt att Tecvayli och Elrexfio har likvärdig effekt, använder sig TLV i sin hälsoekonomiska utvärdering endast av Tecvayli som jämförelsealternativ.
Relativ effekt och säkerhet	Företaget har kommit in med indirekta jämförelser (propensity score-matchade individuella patientdata enligt inverse "probability of treatment weighting"-metoden, IPTW), där talkvetamab (Talvey) jämförs med teklistamab (Tecvayli). De indirekta jämförelserna baseras på den pågående fas I/II-studien MonumentAL-1 för talkvetamab och den pågående fas I/II-studien MajesTEC-1 för teklistamab. Enligt de indirekta jämförelserna har talkvetamab en statistiskt signifikant bättre effekt än teklistamab avseende [-----] Inga skillnader observerades avseende [-----]. TLV anser att resultaten från de indirekta jämförelserna tyder på en effektfördel för talkvetamab jämfört med teklistamab. Mot bakgrund av att studierna som ligger till grund för respektive läkemedels kliniska effekt är enarmade, inkluderar relativt få patienter och har [-----] bedömer TLV att resultaten från de indirekta jämförelserna är förknippade med mycket hög osäkerhet. TLV presenterar därför scenarionalyser där effekten av talkvetamab varierar, från bättre effekt till jämförbar effekt jämfört med teklistamab.
Beskrivning av hälsoekonomisk analys	Företaget har kommit in med en kostnadsnyttoanalys i form av en partition survival modell med tre hälsotillstånd; progressionsfri överlevnad, progredierad sjukdom och död.
Modellering av klinisk Effekt	De kliniska effektmått som används i kostnadsnyttoanalysen är OS och PFS. Till följd av att osäkerheten i den relativa effekten bedöms som mycket hög presenterar TLV tre scenarionalyser i stället för ett grundscenario. I scenarionalyse 1 antas effekten vara jämförbar mellan Talvey och Tecvayli för den utvärderade patientgruppen. I TLV:s scenarionalyse 2 och 3 antas Talvey ge en längre PFS och OS än Tecvayli för den utvärderade patientgruppen. Det som skiljer scenarionalyse 2 och 3 från varandra är hur länge effektfördelen för Talvey i förhållande till Tecvayli antas kvarstå. Detta görs genom att anta att mortalitetsrisken för Talvey är samma som för Tecvayli vid olika tidpunkter. I båda scenarionalyserna extrapoleras OS och PFS för Talvey med [-----]. För att extrapolera OS och PFS för jämförelsealternativet Tecvayli tillämpas Landmark-metoden i TLV:s analys. [-----] används för OS och [-----] för PFS.
Hälsorelaterad livskvalitet	Livskvalitetsvikten för patienter som är progressionsfria är [--] och [--] vid progredierad sjukdom. Data för livskvalitet kommer från studien MajesTEC-1.
Viktigaste kostnaderna	Läkemedelskostnader utgör en betydande del av de totala kostnaderna i båda behandlingsarmarna. I TLV:s scenarionalyse 2 och 3 antas tiden på behandling [-----] den största delen av den analyserade tidsperioden. Det beror på att KM-kurvorna för respektive [-----]. I TLV:s analyser antas att vialer inte kan delas mellan patienter.
Osäkerheter i hälsoekonomiska analysen	Osäkerheten i den hälsoekonomiska analysen bedöms vara mycket hög. Osäkerheterna ligger främst i antaganden om en relativ effektfördelen för Talvey jämfört med Tecvayli.
Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser	I TLV:s scenarionalyse 1 är skillnaden i behandlingskostnad 757 000 kronor. I TLV:s scenarionalyse 2 och 3 skattas kostnaden per vunnet QALY mellan 1,23 miljoner kronor och 1,11 miljoner kronor.

Innehåll

1	Multipelt myelom	1
2	Läkemedlet.....	1
2.1	Indikation.....	1
2.2	Verkningsmekanism	1
2.3	Dosering/administrering	2
3	Aktuella behandlingsrekommendationer	2
4	Jämförelsealternativ	4
5	Relativ klinisk effekt och säkerhet.....	5
5.1	Övrigt underlag för skattning av relativ effekt	9
6	Hälsoekonomi	16
6.1	Beskrivning av hälsoekonomisk analys.....	16
6.2	Effektmått	16
6.3	Kostnader	21
7	Resultat av hälsoekonomisk analys	24
7.1	Företagets grundscenario.....	24
7.2	TLV:s scenarioanalyser.....	26
7.3	Samlad bedömning av resultaten	30
8	Referenser.....	32

1 Multipelt myelom

Myelom, eller multipelt myelom är en hematologisk tumörsjukdom där en klonal expansion av mogna plasmaceller¹ sker i benmärgen [1-3]. Ungefär 700 nya fall av myelom diagnostiseras i Sverige årligen [4]. Medianåldern vid diagnos i Sverige är 73 år. I regel är sjukdomsprogressen långsam. Sjukdomen kan vara icke-behandlingskrävande vid diagnos och symptom på sjukdom kan uppkomma först efter flera år. Cirka 19 procent av myelompatienterna är asymptomatiska vid diagnos [4].

De tumöromvandlade plasmacellerna producerar ofta monoklonalt immunglobulin som kan detekteras i serum eller urin, så kallad M-komponent. Symtom vid multipelt myelom inkluderar bland annat skelettmärta, trötthet, blodbrist, feber och infektioner, viktnedgång, blödningsbenägenhet, törst samt neurologiska symtom. Med dagens standardbehandling uppnås inte bot, men patienterna kan leva många år med sjukdomen [3].

Under de senaste två decennierna har introduktionen av flertalet nya läkemedel medfört att överlevnaden vid myelom förbättrats [3, 5]. Målet med behandling är att patienten ska bli fri från symtom och att förhindra organskada orsakad av progredierande sjukdom [3].

År 2020 levde 4 778 patienter med diagnosen myelom i Sverige och prevalensen förväntas öka [4]. Medianöverlevnad efter diagnos rapporterades år 2020 vara cirka 8,6 år för patienter 65 år och yngre {, 2023 #2}. För patienter över 65 år är medianöverlevnaden 4,2 år [4]. Sjukdomen är mångfacetterad och effekten av behandling kan ofta vara kortvarig vid senare behandlingslinjer. Medianöverlevnad för patienter vars sjukdom uppvisat resistens mot 3–4 tidigare terapier rapporteras vara under ett år [6, 7].

2 Läkemedlet

Talvey innehåller den aktiva substansen talkvetamab och fick ett villkorat marknadsgodkännande i Europa i augusti 2023. Talvey är även klassificerat som ett sär-läkemedel i Europa. Vid ett villkorat godkännande grundar EMA:s rådgivande kommitté, CHMP, sitt positiva yttrande på ett ännu inte heltäckande underlag, men där resultaten tyder på att läkemedlets fördelar överväger riskerna. Företaget ska år 2027 och 2030 redovisa data från en studie som utvärderar effekten av talkvetamab i kombination med daratumumab samt talkvetamab i kombination med daratumumab och pomalidomid hos patienter som fått minst en tidigare behandlingslinje.

2.1 Indikation

Talvey är indicerat som monoterapi för behandling av vuxna patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom som har fått minst tre tidigare terapier, inkluderande ett immunmodulerande medel, en proteasomhämmare och en anti-CD38-antikropp, och som har uppvisat sjukdomsprogression vid den senaste behandlingen.

2.2 Verkningsmekanism

Talkvetamab är en bispecifik IgG4-antikropp (IgG4-PAA²) riktad mot GPRC5D³ och CD3-receptorn på T-celler. Genom att binda till GPRC5D riktar talkvetamab in sig särskilt på multipelt myelomceller, och för samman dessa celler med CD3-receptor-positiva T-celler. Detta leder till att T-cellen aktiveras och dödar de celler som uttrycker GPRC5D.

¹ Plasmaceller är en typ av högspecialiserade vita blodkroppar som producerar och utsöndrar immunoglobuliner. Plasmaceller cirkulerar normalt sett inte i blodet eller lymfan.

² Immunglobulin G4-prolin, alanin, alanin.

³ G-proteinkopplad receptorfamilj C, grupp 5, medlem D

2.3 Dosering/administrering

Talvey är en injektionsvätska som administreras genom subkutan (under huden) injektion. Talvey ska administreras av hälso- och sjukvårdspersonal med adekvat medicinsk utbildning och med tillgång till lämplig medicinsk utrustning för att behandla allvarliga reaktioner, inklusive cytokinfrisättningsyndrom (CRS), neurologisk toxicitet och immuneffektorcell-associerat neurotoxicitetssyndrom (ICANS).

Enligt produktresumén för Talvey ska behandlingen sättas in enligt ett dosupptrappnings-schema. Talvey ska administreras varje eller varannan vecka enligt doseringsschemat i Tabell 1. Hos patienter som får Talvey enligt doseringsschemat 0,4 mg/kg varje vecka och som har uppnått adekvat klinisk respons, bekräftat vid minst två sjukdomsbedömningar i följd, kan byte till doseringsschemat 0,8 mg/kg varannan vecka övervägas.

Tabell 1. Rekommenderad dosering av Talvey enligt produktresumén.

Doseringsschema	Fas	Dag	Dos
Veckovis dosering	Upptrappningsfas	Dag 1	0,01 mg/kg
		Dag 3 ^a	0,06 mg/kg
		Dag 5 ^a	0,4 mg/kg
	Behandlingsfas	Därefter en gång i vecka ^b	0,4 mg/kg
Varannan vecka dosering	Upptrappningsfas	Dag 1	0,01 mg/kg
		Dag 3 ^a	0,06 mg/kg
		Dag 5 ^a	0,4 mg/kg
		Dag 7 ^a	0,8 mg/kg
	Behandlingsfas	Därefter en gång varannan vecka ^b	0,8 mg/kg

^aDosen kan administreras 2-4 dagar efter den föregående dosen eller upp till sju dagar efter den föregående dosen för att låta biverkningar gå över.

^bBibehåll minst sex dagar mellan veckodoser och minst 12 dagar mellan doserna som ges varannan vecka.
Källa: produktresumé.

Talvey, 2 mg/ml (1,5 ml) injektionsvätska, används vid upptrappningsdoser. Talvey injektionsvätska 40 mg/ml (1 ml) används vid fulldos/underhållsdos.

Patienter ska behandlas med Talvey tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet inträffar.

Patienter ska premedicineras med kortikosteroider, antihistaminer och antipyretika 1–3 timmar före varje dos av Talvey under dosupptrappningschema för att minska risken för CRS. Patienter instrueras att hålla sig i närheten av en vårdinrättning och övervakas för symptom på potentiell CRS och ICANS under de första två dagarna efter administrering av Talvey under upptrappningsfasen.

3 Aktuella behandlingsrekommendationer

Delar av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad från det nationella vårdprogrammet för myelom, version 3.2 [3].

Behandling av myelom är indicerat när kliniska symptom föreligger.

Primärbehandling

Målet med behandlingen är att få patienten symptomfri och förhindra progress av myelom orsakad organskada. Valet av primärbehandling baseras på ålder och samsjuklighet. Rekommenderad behandling av patienter upp till cirka 70 år och utan väsentlig samsjuklighet är induktionsbehandling följt av högdosbehandling⁴ och efterföljande autolog stamcellstransplantation (ASCT). Som induktionsbehandling rekommenderas en kombination av anti-CD38 antikropp, proteasomhämmare, immunmodulerande läkemedel och kortison. Efter

⁴ Högdosbehandling med cytostatika, vanligen högdos-melfalan.

stamcellstransplantation ges konsoliderings- eller underhållsbehandling.⁵ Högdosbehandling och ASCT är inte aktuellt vid behandling av äldre patienter. I de fall högdosbehandling inte är aktuellt bör behandlingen fortgå till bästa respons, oftast uppåt åtta månaders behandling.

Behandling av återfall

Återfall definieras av en ökning av M-komponent, Bence Jones proteinuri eller fria lätta kedjor i serum (S-FLC), så kallat biokemiskt återfall, och/eller nya eller ökande osteolytiska skelettförändringar, hyperkalcemi, anemi eller organskada som antas beror av aktuell sjukdom (klinisk relaps). Patienter med återfall inom 60 dagar efter avslutad behandling som bäst resulterat i ett minimalt behandlingssvar bedöms ha en refraktär sjukdom, vilket innebär att patienten har en kvarstående eller ökande sjukdomsburda under pågående behandling.

Det finns ingen enskild rekommenderad standardbehandling vid återfall. Val av lämplig behandlingsregim beror av flera faktorer, så som patientens ålder och samsjuklighet, observerad respons och tolerabilitet av tidigare behandlingsregimer samt sjukdomens aggressivitet. Om behandling vid återfall tolereras väl och ger god respons rekommenderas längre tidsbehandling eller kontinuerlig behandling fram till progress.

De kombinationsbehandlingar som i första hand rekommenderas vid återfall inkluderar anti-CD38-antikropp, om det inte har använts tidigare, eller en kombinationsbehandling bestående av tre till fyra preparat ur olika preparatgrupper. Behandlingar som rekommenderas inkluderar olika kombinationer baserade på lenalidomid, bortezomib, karfilzomib, daratumumab (anti-CD38-antikropp), pomalidomid eller ixazomib, som kombineras med läkemedel så som dexametason och cyklofosamid. I vissa fall kan upprepad högdosbehandling övervägas vid ett återfall. Till äldre, sköra patienter, med lång första respons, icke aggressivt återfall och som inte förväntas tolerera en aggressiv behandling, rekommenderas kombination av två läkemedel.

I vårdprogrammet omnämns även ytterligare behandlingsalternativ, som del av kombinationsbehandlingar eller i monoterapi, så som bendamustin, VTD-PACE,⁶ melfalan-prednisolon MP/MPV, talidomid-baserad behandling, panobinostat⁷, venetoclax, selinexor, belantamab mafodotin, elotuzumab,⁸ CAR-T och bispecifika T-cellsengagerande antikroppar.⁹

I dagsläget finns två CAR-T-cells-behandlingar mot myelom: Carvykti och Abecma. Vårdprogrammet rekommenderar användning av dessa behandlingar enligt NT-rådets rekommendationer. NT-rådets rekommendation till regionerna är att inte använda Carvykti eller Abecma eftersom dessa behandlingar inte kan betraktas vara kostnadseffektiva [8, 9].

Följande bispecifika T-cellsengagerande antikroppar för behandling av myelom är godkända av EMA eller används i kliniska studier: teklistamab (Tecvayli), elranatamab (Elrexfio), alnuctamab och invoseltamab (riktade mot "B-cell maturation antigen" BCMA/CD3) samt talkvetamab (Talvey), riktad mot GPRC5D/CD3. Den 30 januari 2024 utfärdade NT-rådet en positiv rekommendation avseende teklistamab (Tecvayli) vid behandling av multipelt myelom [10]. Den 14 juni 2024 utfärdade NT-rådet även en positiv rekommendation avseende elranatamab (Elrexfio) vid behandling av multipelt myelom [11]. NT-rådets yttrande avseende Elrexfio baseras på en kostnadsminimeringsanalys där effekten av Elrexfio bedöms vara likvärdig

⁵ Konsolidering innebär administrering av en behandling under en begränsad tid i avsikt att uppnå ett djupare svar efter ASCT. Underhållsbehandling syftar till en kontinuerlig eller långvarig behandling (cirka 2 år) med målet att upprätthålla behandlingssvaret som uppnåtts med ASCT.

⁶Bortezomib-talidomid-dexametason (VTD) + kemoterapikombination (PACE = Cisplatin, Etoposid, Doxorubicin, Cyklofosamid). VTD-PACE kan övervägas som brygga till ny högdosbehandling eller annan terapi.

⁷Farydak, med aktiv substans panobinostat, ingår i högkostnadsskyddet för behandling av vuxna patienter med återfall av och/eller behandlingsresistent multipelt myelom och som fått minst två tidigare behandlingar, inklusive bortezomib och ett så kallat immunmodulerande läkemedel.

⁸NT-rådets rekommendation är att avstå från behandling med belantamab mafodotin (Blenrep) och elotuzumab (Empliciti) vid multipelt myelom.

⁹Bispecifika T-cellsengagerande antikroppar mot myelom binder dels till myelomceller, dels till på T-celler, och för samman dessa celler så att T-cellen kan döda myelomcellen.

med den för Tecvayli. NT-rådets rekommendation till regionerna är att Tecvayli och Elrexfio kan användas för behandling av vuxna patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom som har fått minst tre tidigare terapier, inkluderande ett immunmodulerande medel, en proteasomhämmare och en anti-CD38-antikropp, och som har uppvisat sjukdomsprogression vid den senaste behandlingen. NT-rådets rekommendation gäller förutsatt att dosering och utglesning av Tecvayli och Elrexfio sker i enlighet med rekommendation från vårdprogramgruppen för multipelt myelom samt att regionerna ansvarar för att de patienter som behandlas med Tecvayli eller Elrexfio registreras så att insättning, behandlingsfrekvens och dos kan följas upp [10, 11]. Vårdprogrammet rekommenderar en utglesning av dosintervallet till varannan vecka efter två till tre månader, samt till var fjärde vecka efter sex månader. Detta uppges vara en förutsättning för kostnadseffektivitet och uppges även minska infektionsrisken och risken för uttröttade T-celler [3].

Återfall efter flera linjers behandling

Vid återfall efter flera linjers behandling kan inklusion i kliniska läkemedelsprövningar övervägas. Även behandling med bispecifika antikroppar så som teclistamab kan vara ett alternativ. Hos patienter som fått flertalet behandlingslinjer och där sjukdomen är avancerad bör målet med behandlingen vara att förbättra livskvalitet. Tidigare framgångsrik behandling kan återupprepas. Patienter med progress på lenalidomid, pomalidomid, bortezomib, carfilzomib och daratumumab kan vara kandidater för kliniska studier eller bendamustin, VTD-PACE. Behandling med venetoclax i kombination med bortezomib kan övervägas vid påvisad kromosomal avvikelse t(11;14). Bendamustin uppges som ett palliativt behandlingsalternativ.

4 Jämförelsealternativ

Företaget anser att behandling enligt ”läkarens val”, vilket inkluderar ett flertal olika behandlingskombinationer, är relevanta jämförelsealternativ till Talvey. Detta eftersom behandlingsmönstret är heterogent vid behandling av trippelrefraktära patienter med recidiverande/refraktärt multipelt myelom. Som jämförelsealternativ till Talvey uppger företaget en fördelning mellan följande behandlingar:

- karfilzomib + cyklofosfamid + dexametason (KCd), för 50 % av populationen
- pomalidomid + cyklofosfamid + dexametason (PCd), för 25 % av populationen
- pomalidomid + bortezomib + dexametason (PVD), för 25 % av populationen

Företaget motiverar valet av jämförelsealternativ utifrån att TLV i tidigare utredningar för läkemedlen Tecvayli (dnr 2128/2023), Carvykti (dnr 3515/2021) och Abecma (dnr 3039/2020) bedömt att ovanstående behandlingskombinationer, enligt angiven fördelning, var relevanta jämförelsealternativ för den aktuella patientpopulationen.

Företaget anser även att Tecvayli är relevant jämförelsealternativ till Talvey då NT-rådet nyligen utfärdade en rekommendation om att Tecvayli kan användas för behandling av trippelrefraktära patienter med recidiverande/refraktärt multipelt myelom. Företaget uppger att det är förväntat att Tecvayli kommer bli en ”standard-of-care”-behandling för den aktuella patientpopulationen.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att Tecvayli och Elrexfio utgör relevanta jämförelsealternativ till Talvey. Mot bakgrund av att NT-rådet har utfärdat rekommendationer om att Tecvayli och Elrexfio kan användas anser TLV att både Tecvayli och Elrexfio utgör kliniskt relevanta behandlingsalternativ till Talvey för trippelrefraktära patienter med recidiverande/refraktärt multipelt myelom som bedöms vara aktuella för behandling med T-cellsengagerande antikroppar. Därtill finns nationellt förhandlade avtal för Tecvayli och Elrexfio mellan företagen och regionerna, vilket innebär återbäring av en del av kostnaden för Tecvayli och Elrexfio till regionerna. Med anledning av att NT-rådet har bedömt att Tecvayli och Elrexfio har likvärdig

effekt, använder sig TLV i sin hälsoekonomiska utvärdering endast av Tecvayli som jämförelsealternativ.

5 Relativ klinisk effekt och säkerhet

Det kliniska underlaget för Talvey består av den pågående enarmade pivotala fas I/II-studien MonumentAL-1 (NCT03399799 och NCT04634552) (Tabell 2). Företaget har kommit in med resultat från datauttag från januari 2023. På TLV:s efterfrågan har företaget även kommit in med ett kompletterande underlag med uppföljningsdata från datauttag i januari 2024.

Tabell 2. Sammanfattning över aktuella studier.

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
MonumenTAL-1/ 64407564MMY1001/Chari et al. (2022)[12]	Öppen, enarmad talkvetamab Kohort A: 0,4 mg/kg administrerat varje vecka Kohort B: 0,4 mg/kg administrerat varje vecka (tidigare behandlade med T-cellsomdirigerande terapier) Kohort C: 0,8 mg/kg administrerat varannan vecka	-	Kohort A: n = 143 Kohort C: n = 154 Vuxna patienter med återkommande eller refraktär multipelt myelom med en ECOG-prestationsstatus på 0 (fas I) eller 1 (fas II) som tidigare behandlats med minst tre andra behandlingslinjer. Deltagarna i kohort A och C hade inte tidigare behandlats med T-cellsomdirigerande terapier. Deltagarna i kohort B hade tidigare behandlats med T-cellsomdirigerande terapier.	<u>Primärt effektmått:</u> Andelen deltagare med total svarsfrekvens (ORR) var 74,1 % [95 % konfidensintervall (KI): 72,4–75,8] för kohort A respektive 69,5 %; [95 % KI 67,9–71,1] för kohort C. <u>Sekundära effektmått:</u> Progressionsfri överlevnad, median: 7,5 månader [95 % KI 5,72–9,43] för kohort A, respektive 11,2 månader [95 % KI 8,38–14,55] för kohort C. Total överlevnad, median: [–] månader [–] för kohort A. [–] för kohort C.

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; NA, ej tillgängligt; KI, konfidensintervall.

MonumenTAL-1 [12]

Metod

MonumenTAL-1, påbörjad i december 2017, är en multicenterstudie som utvärderar säkerhet och effekt hos talkvetamab. Studien inkluderar vuxna patienter med återkommande eller refraktär multipelt myelom med en ”Eastern Cooperative Oncology Group”-prestationsstatus på 0-1 (fas I) eller 0-2 (fas II). Patienter skulle tidigare ha behandlats med minst tre andra behandlingslinjer, inklusive immunmodulerande läkemedel (IMiD), proteasomhämmare (PI) och en anti-CD38-monoklonal antikropp). Ytterligare inklusionskriterier var bland annat att sjukdomen skulle vara mätbar.

Effekt av talkvetamab har utvärderats i fas II-delen (NCT04634552) av MonumenTAL-1. Det primära effektmåttet i studien är total svarsfrekvens (overall response rate; ORR), vilket definieras som partiell respons eller bättre, baserat på sjukdomskriterierna från International

Myeloma Working Group (IMWG). Sekundära effektmått i studien är responsduration (DOR), antal patienter med mycket god respons av behandling (VGPR)¹⁰, antal patienter med komplett respons (CR), respektive stringent komplett respons (sCR)¹¹, progressionsfri överlevnad (PFS), total överlevnad (OS), minimal restsjukdom (MRD)-negativitet, tid till behandlingssvar (TTR), tid till nästa behandling (TTNT), skillnad i patientrapporterad livskvalitet (EORTC QLQ-C30 och EQ5D-5L) samt biverkningar och laboratorievärden. PFS definieras som tid från första behandlingstillfället fram till och med dokumenterad progression, enligt IMWG:s kriterier för progression¹², eller fram till död. Patienter där ingen händelse observerats censureras på dagen för deras sista uppföljningstillfälle eller innan start av påföljande behandlingsregim. OS definieras som tid från första behandlingstillfället till död, oavsett orsak. Frekvens MRD-negativitet definieras som andelen deltagare som uppnått MRD-negativitet vid någon tidpunkt efter första dos och före progression eller efterföljande behandling. Definitioner för samtliga effektmått utgår från kriterierna från International myeloma working group (IMWG) [13]. Respons och PFS är bedömt av en oberoende granskningskommitté (IRC).

Fas II-delen av studien inkluderar tre patientkohorter. Deltagarna i kohort A (n = 143) och kohort C (n = 154) hade inte tidigare behandlats med T-cellsomdirigerande terapier och behandlades med en dos om 0,4 mg/kg varje vecka respektive 0,8 mg/kg varannan vecka. Deltagarna i kohort B hade tidigare behandlats med T-cellsomdirigerande terapier och behandlades med en dos om 0,4 mg/kg varje vecka. Företaget har lämnat in resultaten för kohort A och kohort C då det är dessa kohorter som ligger till grund för godkännandet av Talvey, medan data för kohort B endast var stödande. Företaget uppger att kohort C bäst motsvarar hur talkvetamab kommer att doseras i svensk klinisk praxis. Företaget baserar detta antagande på expertutlåtanden samt på att talkvetamab har använts på detta sätt för flera svenska patienter genom ett "single patient request"-program. Företaget uppger att involverade experter menar att veckovis behandling skulle innebära större resursanvändning inom hälso- och sjukvården och öka risken för dosjustering till följd av biverkningar, utan att ge någon effektfördel, jämfört med behandling varannan vecka.

Resultat

Baslinjekarakteristika

Vid baslinjen (brytpunkt för datauttag januari 2023) var 74,1 procent av deltagarna i kohort A respektive 84,3 procent av deltagarna i kohort C refraktära mot tre behandlingslinjer. Genomsnittlig ålder i kohort A och C var cirka 65 år och varierade mellan 46–86 i kohort A och 38–84 i kohort C. Antal tidigare behandlingslinjer var i median fem och varierade mellan 2–13 för kohort A och 2–17 för kohort C. Andelen deltagare som var kvinnor var 45,5 procent i kohort A och 42,8 procent i kohort C. Tid sedan diagnos var i median 6,7 år för kohort A respektive 6,4 år för kohort C. ECOG-värdet var vid baslinjen 0 för 30,8 procent av deltagarna i kohort A respektive 38,6 av deltagarna i kohort C, 1 för 60,1 procent av deltagarna i kohort A respektive 55,9 procent av deltagarna i kohort C och 2 för 9,1 procent av deltagarna i kohort A respektive 5,5 procent av deltagarna i kohort C.

Vid brytpunkten för datauttag i januari 2023 var median uppföljningstid 18,8 månader för kohort A och 12,8 månader för kohort C. Vid brytpunkten för datauttag januari 2024 var median uppföljningstid 29,8 månader i kohort A och 23,4 månader i kohort C (Tabell 3).

¹⁰ VGPR definieras som påvisbar M-komponent i serum och urin via immunfixering, men inte via elektrofores, eller över 90 % reduktion av serum M-protein och en M-proteinnivå <100 mg/24 timmar.

¹¹ CR definieras som ingen påvisbar M-komponent + negativ immunfixering i serum och urin och <5 % plasmaceller i benmärg. Stringent komplett respons definieras som CR samt normal kvot av fria lätta kedjor (FLC) och inga klonala plasmaceller i benmärg.

¹² Enligt kriterierna från International Myeloma Working Group (IMWG), definieras progression som en ökning med minst 25 % från lägsta svarsvärde i en eller fler av följande: serum M-komponent (minst 5 g/l absolut ökning), urin M-komponent (minst 200 mg/24 h absolut ökning), skillnaden mellan involverade och icke-involverade fria lätta kedjor (endast hos patienter utan mätbara nivåer av serum/urin M-protein, minst 10 mg absolut ökning), andelen plasmaceller i benmärgen (minst 10 % absolut ökning), tillkomst av nya eller säkerställd tillväxt av kända bendestruktioner eller mjukdelplasmacytom, utveckling av hyperkalcemi (korrigerat serumkalций minst 11,5 mg/dl eller 2,65 mmol/l).

Tabell 3. Resultat från MonumenTAL-1, brytpunkt för datauttag januari 2024

Effektmått	Kohort A (n=143)	Kohort C (n=154)
Uppföljningstid, median (månader)	29,8	23,4
Primärt effektmått		
ORR (sCR+CR+VGPR+PR) (%)	74,1 (95 % KI: 72,4–75,8)	69,5 (95% KI:67,9–71,1)
Sekundära effektmått		
Stringent komplett respons (sCR) (%)	[-----]	[-----]
Komplett respons eller bättre (CR+ sCR) (%)	32,9 (95 % KI: 31,8–34,0)	40,3 (95 % KI: 39,1–41,5)
Mycket god partiell respons (VGPR) eller bättre (%)	59,4 (95 % KI: 57,9–60,9)	59,1 (95 % KI: 57,6–60,6)
Minimalrestsjukdom (MRD) (tröskelnivå: 10 ⁻⁵) (%)	[--]	[--]
Responsduration (DOR), median (månader)	9,5 (95 % KI: 6,7–13,4)	17,5 (95 % KI: 12,5–NE)
Progressionsfri överlevnad (PFS), median (månader)	7,5 (95 % KI: 5,72–9,43)	11,2 (95 % KI: 8,38–14,55)
KM-estimerad PFS (%)		
12 månader	34,9 (95 % KI: 27,0–42,9)	46,8 (95 % KI: 38,5–54,8)
18 månader	[-----]	[-----]
24 månader	[-----]	[-----]
Total överlevnad (OS), median (månader)	[-----]	[-----]
KM-estimerad OS		
12 månader	[-----]	[-----]
18 månader	[-----]	[-----]
24 månader	[-----]	[-----]

KM, Kaplan-Meier; NA, ej tillgängligt; NE, kan ej uppskattas; KI, konfidensintervall.

Behandlingsrespons

Vid brytpunkten för datauttag i januari 2023 var ORR 74,1 procent i kohort A och 71,7 procent i kohort C. Motsvarande resultat var vid datauttag i januari 2024, då fler deltagare hade inkluderats i studien, 74,1 procent för kohort A respektive 69,5 procent för kohort C (Tabell 3).

Progressionsfri överlevnad (PFS)

Vid brytpunkten för datauttag i januari 2023 var PFS i median 7,5 månader för kohort A och 14,2 månader för kohort C. Motsvarande resultat var vid brytpunkten för datauttag januari 2024 7,5 månader för kohort A och 11,3 månader för kohort C (Tabell 3, Figur 1-2).

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

Figur 1. Kaplan Meier-kurva för progressionsfri överlevnad (PFS) över tid (månader) för kohort A i MonumenTAL-1 (n=143), brytpunkt för datauttag januari 2024.

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

Figur 2. Kaplan Meier-kurva för progressionsfri överlevnad (PFS) över tid (månader) för kohort C i MonumenTAL-1 (n=154), brytpunkt för datauttag januari 2024.

Total överlevnad (OS)

Vid brytpunkten för datauttag i januari 2023 var median OS inte uppnått för varken kohort A eller kohort C. Vid brytpunkten för datauttag i januari 2024 (median uppföljningstid 29,8 månader i kohort A och 23,4 månader i kohort C) hade [--] procent av deltagarna i kohort A respektive [--] procent av deltagarna i kohort C avlidit. OS var i median [--] månader för kohort A (Tabell 1, Figur 3-4). Median OS för kohort C var [-----] (Tabell 3).

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

Figur 3. Kaplan Meier-kurva för total överlevnad (OS) över tid (månader) för kohort A i MonumenTAL-1 (n=143), brytpunkt för datauttag januari 2024.

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

Figur 4. Kaplan Meier-kurva för total överlevnad (OS) över tid (månader) för kohort C i MonumenTAL-1 (n=143), brytpunkt för datauttag januari 2024.

Biverkningar

Företaget uppger att talkvetamab tolereras väl och att avhoppsfrekvensen är låg (cirka [--] % vid datauttaget januari 2023). Vidare uppger företaget att mindre än [--] procent av patienterna hoppade av MonumenTAL-1 till följd av CRS eller neurotoxiska händelser samt att andelen deltagare som avbröt behandlingen till följd av biverkningar var [--] respektive [--] procent i kohort A respektive kohort C.

Enligt produktresumén för Talvey är de vanligaste biverkningarna CRS (77 %), dysguesi (förändring av smaksinnet) (72 %), låga antikropps nivåer i blodet (67 %), nagelförändringar (56 %), muskuloskeletal smärta (48 %), anemi (47 %), hudsjukdom (43 %), trötthet (43 %), viktminskning (40 %), utslag (39 %), muntorrhet (36 %), låga neutrofilnivåer i blodet (35 %), feber (33 %), torr hud (32 %), låga nivåer av blodplättar i blodet (30 %), övre luftvägsinfektion (29 %), låga nivåer av vita blodkroppar i blodet (27 %), sväljsvårigheter (24 %), diarré (25 %), klåda (23 %), hosta (23 %), smärta (22 %), minskad aptit (22 %) och huvudvärk (20 %).

Allvarliga biverkningar som rapporterats hos patienter inkluderar bland annat CRS (13 %), feber (5 %), ICANS (3,8 %), sepsis (3,8 %), covid-19 (3,2 %), bakteriell infektion (2,4 %), lunginflammation (2,4 %), virusinfektion (2,4 %), låga neutrofilnivåer i blodet (2,1 %) och smärta (2,1 %). ICANS och viktminskning var de vanligaste biverkningar som ledde till utsättning av behandlingen.

5.1 Övrigt underlag för skattning av relativ effekt

Talkvetamab jämfört med "läkarens val"

Eftersom MonumenTAL-1 inte inkluderar en kontrollgrupp med obehandlade patienter har företaget baserat sin effektjämförelse gentemot "läkarens val" på poolade data från observationsstudierna LocoMMotion (NCT04035226) och MoMMent (NCT05160584). Enligt företagets indirekta jämförelse är ORR, CR, DOR, PFS och OS signifikant bättre vid behandling med talkvetamab (kohort C) jämfört med vid behandling med "läkarens val". Företaget har även gjort ytterligare indirekta jämförelser, där talkvetamab jämförs med Flatiron¹³ (n=1169) och

¹³ Flatiron är en amerikansk databas som möjliggör retrospektiva analyser av patienter med refraktär/recidiverande multipelt myelom som behandlas med "läkarens val".

”daratumumab trials”¹⁴ (n=770). Även i dessa analyser visas bättre effekt för talkvetamab avseende ORR (endast tillgängligt för ”daratumumab trials”), PFS och OS.

Eftersom TLV utgår från teklistamab som relevant jämförelsealternativ i utredningen har TLV inte utvärderat detta underlag.

Talkvetamab jämfört med teklistamab

Det saknas direkt jämförande studier mellan talkvetamab (Talvey) och teklistamab (Tecvayli). Företaget har därför kommit in med en indirekt jämförelse baserat på individuella deltagardata från studierna MonumenTAL-1 (kohort C), datauttag januari 2023, och fas I/II studien MajesTEC-1 som utvärderar effekt och säkerhet hos teklistamab. Med anledning av att företaget anser att kohort C bäst motsvarar hur talkvetamab kommer att doseras i svensk klinisk praxis utgår företaget endast från kohort C i sin hälsoekonomiska analys. På TLV:s förfrågan har företaget även lämnat in en indirekt jämförelse med utgångspunkt från kohort A.

Metod

Median uppföljningstid var vid datauttaget i januari 2023 18,8 månader (min; max: 0,5; 32,9) för kohort A (talkvetamab), 12,8 månader (min; max: 0,2; 26,1) för kohort C (talkvetamab). Median uppföljningstid var 22,8 månader (min; max: 2,4; 33) för teklistamab. Samtliga patienter i MajesTEC-1 (n=165) uppfyllde inklusions- och exklusionskriterierna för MonumenTAL-1, och inkluderades i den indirekta jämförelsen. För matchning användes ”propensity score”-metoden ”inverse probability of treatment weighting” (IPTW) enligt tillvägagångssättet ”the average treatment effect in the treated population” (ATT). Tillämpningen av ATT-vikter resulterar i att det vid skillnader mellan studiepopulationerna är populationen i MajesTEC-1, och inte MonumenTAL-1, som justeras.

I huvudanalysen justerades data för refraktär status, internationell stadieindelning (ISS)-stadium, tid till progression vid senaste behandlingsregimen, extramedullära plasmacytom¹⁵, antalet tidigare behandlingslinjer, år sedan diagnos, genomsnittlig duration av tidigare behandlingslinjer, ålder, hemoglobinnivå, laktatdehydrogenas (LDH)-nivå, kretininclearance, ECOG-stadie, kön, typ av multipelt myelom samt tidigare stamcellstransplantation. Dessa prognostiska faktorer fördefinierades baserat på utlåtanden från företagets kliniska experter.

Resultat

Enligt företagets indirekta jämförelser har talkvetamab (kohort A och C) en effektfördel jämfört med teklistamab avseende [-----]. [-----

-----]. Enligt företagets indirekta jämförelse har talkvetamab [-----
-----].

¹⁴ ”Daratumumab trials” inkluderade en post-hoc analys över långtidsdata från patienter med refraktär/recidiverande multipelt myelom som behandlas med ”läkarens val” efter att ha deltagit i kliniska studier.

¹⁵ Onormala plasmaceller som har bildat en tumör i vävnader utanför benmärgen.

Tabell 4. Resultat från företagets indirekta jämförelse mellan talkvetamab (kohort A, brytpunkt för dauttag januari 2023) och teklistamab.

Tabellen sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Tabell 5. Resultat från företagets indirekta jämförelse mellan talkvetamab (kohort C, brytpunkt för dauttag januari 2023) och teklistamab.

Tabellen sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

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

*Figur 5. [-----

-----].*

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

*Figur 6. [-----

-----].*

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

Figur 7. [-----]
-----].

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

Figur 8. [-----]
-----].

Efter kommunikation med TLV har företaget valt att lämna in [-----]
-----]
-----]
-----]
-----]
-----].

TLV:s diskussion

Klinisk effekt

Den kliniska effekten för talkvetamab baseras på data från en enarmad klinisk studie vars primära effektmått är ORR. CHMP¹⁶/EMA skriver i sin bedömningsrapport för Talvey att behandling med talkvetamab resulterar i hög ORR och att andelen deltagare som uppnår ett djupt behandlingssvar är i nivå med vad som har observerats för andra bispecifika antikroppar. Vidare skriver EMA att avsaknaden av kontrollgrupp gör att det är svårt att dra några tillförlitliga slutsatser avseende PFS och OS från studien men att resultaten är lovande.

CHMP/EMA lyfter att det finns en viss osäkerhet kring hur väl patientpopulationen i MonumentAL-1 representerar patienter i klinisk praxis, eftersom äldre och skörare patienter är underrepresenterade i studien. Detta delvis eftersom studien exkluderade deltagare med svår anemi, svår njursvikt och höga kalciumnivåer i serum, vilket alla är kända komplikationer vid multipelt myelom. I utredningen av Tecvayli (dnr 2128/2022) uppgav TLV:s anlitade kliniska expert att patientpopulationen i MajesTEC-1 var representativ för svenska förhållanden avseende tid sedan diagnos, ISS-stadium, tidigare behandlingar och refraktäritet mot olika läkemedel. TLV:s kliniska expert uppgav dock att medianåldern hos svenska patienter är högre än den i MajesTEC-1 samt att svenska patienter med fler samsjukligheter kan komma att få behandling med teklistamab. TLV konstaterar att patientpopulationen i MonumentAL-1 i stort liknar patientpopulationen i MajesTEC-1 med avseende på ovan faktorer och att populationen därmed till stor del är representativ för svenska förhållanden. Mot bakgrund av att medianåldern vid diagnos av myelom i Sverige är 73 år, konstaterar TLV att patientpopulationen i Sverige troligen är något äldre än studiepopulationen i MonumentAL-1.

Relativ effekt

Företaget har lämnat in en indirekt jämförelse (IPTW baserat på "propensity score"-matchade individdata) mellan kohort C (talkvetamab) och teklistamab. Företaget uppger att kohort C bäst motsvarar hur talkvetamab kommer att doseras i svensk klinisk praxis och anser att resultaten för kohort A inte är relevanta för utredningen. TLV noterar att CHMP/EMA:s bedömning av effekten för Talvey baseras på både kohort A och C och att CHMP/EMA inte har bedömt att det finns en skillnad i effekt mellan kohorterna [14]. TLV anser därmed att även resultaten för kohort A bör vägas in i bedömningen av effekten för talkvetamab.

Enligt företagets indirekta jämförelse har talkvetamab (kohort C) bättre effekt än teklistamab avseende [-----]. [-----]

-----]. På TLV:s förfrågan har företaget även kommit in med en indirekt jämförelse där kohort A (talkvetamab) jämförs med teklistamab. TLV anser att denna komplettering i stort stödjer resultaten från den indirekta jämförelsen mellan kohort C (MonumentAL-1) och teklistamab. [-----]

-----]. TLV anser att detta kan antyda att det finns en variabilitet i resultaten i MonumentAL-1 som inte nödvändigtvis beror på de olika doseringarna.

Företaget uppger att patienter som behandlas med teklistamab verkar uppnå ett djupare behandlingssvar jämfört med patienter som behandlas med talkvetamab, medan andelen patienter som uppnår någon form av respons är något högre hos patienter som behandlas med talkvetamab. Företaget framhäver att den biologiska funktionen av GPRC5D (receptorn dit talkvetamab binder på myelomceller) är ofullständigt känd och att skillnader i verkningsmekanism mellan talkvetamab och teklistamab skulle kunna förklara de observerade skillnaderna i [---]. Vidare resonerar företaget kring att patienter som behandlas med teklistamab blir mer

¹⁶ "The Committee for Medicinal Products for Human use" (CHMP) är EMA:s kommitté som ansvarar för humanmedicinska läkemedel.

mottagliga för infektioner, vilket skulle kunna förklara varför [-----] bland patienter som behandlats med teklistamab jämfört med talkvetamab. Företaget hänvisar till en studie vars resultat antyder att BCMA-riktade bispecifika antikroppar är associerade med fler infektioner jämfört med bispecifika antikroppar som inte är riktade mot BCMA [15]. Enligt företagets uppgifter avbröt cirka [--] procent av deltagarna i MajesTEC-1 studien till följd av biverkningar medan [--] respektive [--] procent av deltagarna i kohort A och kohort C avbröt MonumentAL-1 till följd av biverkningar. TLV noterar därmed att andelen deltagare som avbröt behandlingen till följd av biverkningar var liknande mellan MonumentAL-1 och MajesTEC-1. I CHMP/EMA:s bedömningsrapport för Tecvayli uppges att en betydande andel av de allvarligaste infektionerna i MajesTEC-1 var till följd av den pågående covid-19 pandemin. Enligt företagets uppgifter avled [--] procent av deltagarna i MajesTEC-1 (teklistamab) till följd av covid-19 (behandlingsframkallad incident, ”adverse event”), medan motsvarande andel var [--] procent i kohort A respektive kohort C, MonumentAL-1 (talkvetamab). [-----]

-----].

På TLV:s förfrågan har företaget kommit in med underlag där efterföljande behandling för deltagarna i MonumentAL-1 och MajesTEC-1 redovisas. TLV konstaterar att det inte rapporterats några stora skillnader i efterföljande behandling mellan deltagarna i kohort C (MonumentAL-1) och MajesTEC-1 som kan förklara [-----].

TLV anser att det är en styrka att det finns stora likheter i inklusions- och exklusionskriterierna för MonumentAL-1 och MajesTEC-1 samt att de indirekta jämförelserna bygger på patientnivådata från båda studierna. Trots detta anser TLV att resultaten från de indirekta jämförelserna är mycket osäkra. Detta med anledning av att de ingående studierna är enarmade, inkluderar relativt få patienter och har begränsad uppföljningstid (median uppföljningstid: 18,8 månader för kohort A, talkvetamab, 12,8 månader för kohort C 12,8, talkvetamab, och 22,8 månader för teklistamab). Därtill bygger jämförelserna på [-----] avseende de sekundära utfallsmåtten OS och PFS, vilka är de ingående parametrarna i den hälsoekonomiska analysen.

TLV:s bedömning: Företaget har kommit in med indirekta jämförelser (propensity score-matchade individuella patientdata enligt inverse ”probability of treatment weighting”-metoden, IPTW), där talkvetamab (Talvey) jämförs med teklistamab (Tecvayli). De indirekta jämförelserna baseras på den pågående fas I/II-studien MonumentAL-1 för talkvetamab och den pågående fas I/II-studien MajesTEC-1 för teklistamab. Enligt de indirekta jämförelserna har talkvetamab en statistiskt signifikant bättre effekt än teklistamab avseende [-----]
-----]. Inga skillnader observerades avseende [-----]
-----]. TLV anser att resultaten från de indirekta jämförelserna tyder på en effektfördel för talkvetamab jämfört med teklistamab. Mot bakgrund av att studierna som ligger till grund för respektive läkemedels kliniska effekt är enarmade, inkluderar relativt få patienter och har [-----] bedömer TLV att resultaten från de indirekta jämförelserna är förknippade med mycket hög osäkerhet. TLV presenterar därför scenarionalyser där effekten av talkvetamab varieras, från bättre effekt till jämförbar effekt jämfört med teklistamab.

6 Hälsoekonomi

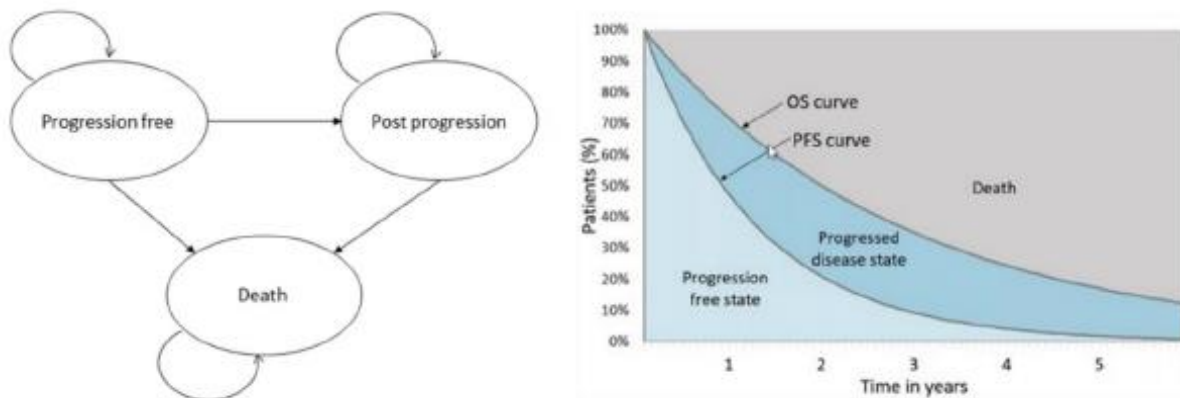
6.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys

Behandling med Talvey jämförs med Tecvayli. Företaget utgår från att Talvey har bättre effekt än Tecvayli och redovisar därför en hälsoekonomisk analys i form av en kostnadsnyttoanalys. Den hälsoekonomiska modellen är en "partitioned survival"-modell. Modellen består av tre hälsotillstånd; progressionsfri överlevnad, progredierad sjukdom och död (se figur 9).

I den hälsoekonomiska modellen antas att alla patienter startar i det progressionsfria tillståndet. Patienterna kan sedan stanna kvar i samma hälsotillstånd eller förflytta till progredierad sjukdom eller död. Genomsnittsåldern för patienter vid behandlingsstart är 65 år. I modellen antas en tidshorisont på 40 år och cykellängd på en vecka. Alla kostnader och effekter diskonteras med tre procent årligen.

Talvey jämfört med läkarens val av behandling

Företaget har även redovisat en hälsoekonomisk analys av Talvey jämfört med läkarens val av behandling (standardbehandling). Resultatet av företagets analys med läkarens val som jämförelsealternativ presenteras i avsnitt 7.1.2. TLV har inte granskat den hälsoekonomiska analysen mot läkarens val eftersom TLV bedömer att Tecvayli är det relevanta jämförelsealternativet till Talvey.



Figur 9. Illustration av den hälsoekonomiska modellstrukturen.

TLV:s bedömning: Den hälsoekonomiska modellen som företaget redovisar bedöms rimlig som helhet eftersom den fångar relevanta kostnader och effekter kopplade till sjukdomen.

6.2 Effektmått

6.2.1 Klinisk effekt

I företagets hälsoekonomiska analys hämtas data för OS och PFS för behandling med Talvey från studien MonumentAL-1. Företaget använder data från kohort C, vilket är patienter som fått dosen 0,8 mg varannan vecka. Brytpunkten för datainsamling är januari 2023 och uppföljningstiden i median är 12,8 månader för kohort C, i MonumentAL-1. Data för Tecvayli hämtas från studien MajesTEC-1. Brytpunkten för datainsamling är januari 2023 och uppföljningstiden i median är 22,8 månader. Data från MajesTEC-1 har justerats för att matcha patientdata från kohort C i studien MonumentAL-1.

Total överlevnad

Eftersom modellens tidshorisont överstiger tiden det finns studiedata för har företaget använt sig av extrapolering för att skatta effekten över tid. För Talvey har flertalet fördelningar¹⁷ anpassats till de observerade KM-estimaterna. En [-----] används för att extrapolera OS för Talvey. Företagets motivering till val av fördelning är att risken att dö [-----] över tid med [-----], vilket stämmer överens med vad som visats i den kliniska studien. Den valda fördelningen visar även god statistisk passform enligt företaget och ger därför en OS-kurva som är kliniskt rimlig. Företaget har jämfört de extrapolerade OS-kurvorna för Talvey med OS-kurvan för Carvykti i TLV:s hälsoekonomiska bedömning av Carvykti vid samma indikation (dnr 3515/2021)¹⁸. Företaget menar att [-----].
[-----] ger en överlevnad som [-----].

För att extrapolera OS över tid för det relevanta jämförelsealternativet, Tecvayli har företaget använt en så kallad Landmark-metod. Företaget motiverar detta att samma metod tillämpades av företaget vid TLV:s hälsoekonomiska bedömning av Tecvayli (dnr 2128/2022). Landmark-metoden innebär att patienter som behandlas med Tecvayli delas in i två grupper baserat på hur väl de kan uppvisa svar på behandlingen¹⁹ vid vecka [--]. TLV konstaterar att samma tidpunkt för landmark-analysen tillämpades vid TLV:s hälsoekonomiska bedömning av Tecvayli (dnr 2128/2022). En OS-kurva per grupp extrapoleras för att sedan viktas samman till en gemensam OS-kurva.

För att extrapolera OS-kurvorna för patienter behandlade med Tecvayli använder företaget [-----]. Den valda fördelningen ger en OS -kurva som är mest lik OS-kurvan i TLV:s hälsoekonomiska bedömning av Tecvayli. Överlevnaden är något kortare i föreliggande analys jämfört med överlevnaden för patienter behandlade med Tecvayli i TLV:s hälsoekonomiska bedömning av Tecvayli (dnr 2128/2022). Enligt företaget är det rimligt att anta att överlevnaden är något sämre i denna utvärdering då KM-estimaterna för den justerade populationen från MajesTEC-1 ligger strax under KM-estimaterna för hela populationen som användes i TLV:s hälsoekonomiska bedömning av Tecvayli. I figur 10 presenteras företagets OS-kurvor.

¹⁷ Exponential, Weibull, Gompertz, log-logistic, log-normal, gamma och generalised gamma.

¹⁸ Företaget som marknadsför Carvykti marknadsför även Talvey.

¹⁹ [-----]
-----]

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

Figur 10. OS i företagets grundscenario.

Progressionsfri överlevnad

För att extrapolera PFS använder företaget en [-----] i båda behandlingsarmarna. Även för PFS har företaget motiverat val av extrapoleringsfördelning genom att bedöma klinisk rimlighet, grad av anpassning till underliggande KM-estimat samt jämfört med TLV:s hälsoekonomiska bedömningar av Carvykti och Tecvayli (dnr 3515/2021 och 2128/2022). Som för OS utgår företaget från Landmark-metoden för att extrapolera PFS för Tecvayli. PFS-kurvorna i företagets grundscenario redovisas i figur 11.

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

Figur 11. PFS i företagets grundscenario.

TLV:s diskussion

TLV presenterar scenarioanalyser med olika antagande om relativ effektfördel

Mot bakgrund av att TLV bedömer att osäkerheten avseende den relativa effekten mellan Talvey och Tecvayli är mycket hög presenterar inte TLV ett grundscenario. I stället presenteras tre scenarioanalyser.

I scenarioanalys 1 utgår TLV från att effekten av Talvey jämfört med Tecvayli är jämförbar för den utvärderade patientgruppen. Denna analys presenteras till följd av att osäkerheten i den effektdata som används för att extrapolera den kliniska effekten i modellen är mycket hög. TLV:s diskussion och bedömning avseende den relativa kliniska effekten återfinns i sin helhet i avsnitt 5.1.

I scenarioanalys 2 och 3 utgår TLV från att Talvey har en bättre effekt än Tecvayli. Det som skiljer scenarioanalyserna åt är hur länge den relativa effektfördelen av Talvey i förhållande till Tecvayli antas kvarstå. Dessa scenarioanalyser presenteras för att visa kostnaden per vunnet QALY under antagande om en effektfördel för Talvey i förhållande till Tecvayli samt hur resultatet påverkas av olika antaganden om hur länge effektfördelen kvarstår.

I scenarioanalys 2 justerar TLV den relativa effekten genom att anta att mortalitetsrisken vid behandling med Talvey är samma som vid behandling med Tecvayli efter den maximala uppföljningstiden vid datauttag januari 2024.

I scenarioanalys 3 justerar TLV den relativa effekten genom att anta att mortalitetsrisken vid behandling med Talvey är samma som vid behandling med Tecvayli år fem. Vid den tidpunkten är ungefär [---] procent av patienterna progressionsfria.

I scenarioanalys 2 och 3 utgår TLV från att patienter behandlade med Talvey har en förlängd PFS jämfört med patienter behandlade med Tecvayli. I utlåtande från en av företagets kliniska experter är det rimligt att förvänta sig att alla, eller åtminstone nästan alla, patienter behandlade med Talvey har progredierat efter tio år. Utöver [-----] som företaget använder kan även [-----] och [-----] användas för att extrapolera en PFS-kurva där nästan samtliga patienter progredierat vid år tio. TLV visar i känslighetsanalys hur resultatet påverkas av att extrapolera PFS i båda behandlingsarmarna utifrån en genomsnittlig kurva av Talvey och Tecvayli. Denna analys visas eftersom [-----] i kohort C.

I figur 12 presenteras OS-kurvorna i TLV:s scenarioanalys 2 och 3.

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

Figur 12. OS i TLV:s scenarioanalys 2 och 3.

Landmark-metoden för extrapolering av PFS och OS

I TLV:s hälsoekonomiska bedömning av Tecvayli (dnr 2128/2022) ansåg TLV att företagets val av metod för att modellera OS i Tecvayli-armen var förenad med osäkerheter. TLV poängterade då att metoden kan ge godtyckliga resultat beroende på bland annat val av landmark-punkt. TLV konstaterade även att landmark-analysen och de valda tidpunkterna inte beskrivs i den statistiska planen (SAP) för MajesTEC-1 samt att val av landmark-punkt är känslig för justeringar. TLV bedömde dock att landmark-metoden gav mer rimliga skattningar av effekten än vid användning av standardmodellering och TLV valde därför att tillämpa landmark-metoden. TLV har i föreliggande analys inte haft möjlighet att undersöka hur resultatet påverkas av att anta andra landmark-punkter och kan därför inte bedöma hur OS-kurvan för Tecvayli hade påverkats av att anta en annan tidpunkt. TLV:s sammantagna bedömning är att de osäkerheter som presenterades i TLV:s hälsoekonomiska bedömning av Tecvayli kvarstår men TLV finner inte anledning att tillämpa annan metod för extrapolering av OS för Tecvayli än företaget. Detta då den av företaget extrapolerade OS-kurvan stämmer väl överens med OS-kurvan i TLV:s hälsoekonomiska bedömning av Tecvayli, vilket bedöms rimligt då justerade OS-data i denna analys endast skiljer sig något från OS-data som låg till grund för analysen av Tecvayli.

TLV:s bedömning: Till följd av att TLV bedömer att det råder mycket hög osäkerhet i den relativa effekten mellan Talvey och Tecvayli presenterar inte TLV ett grundscenario utan i stället presenteras tre scenarioanalyser. I scenarioanalys 1 antas jämförbar effekt mellan Talvey och Tecvayli. I scenarioanalys 2 och 3 antas effekten av Talvey vara bättre än den för Tecvayli. Det som skiljer scenarioanalys 2 och 3 från varandra är hur länge effektfördelen för Talvey i förhållande till Tecvayli antas kvarstå. I scenarioanalys 2 justeras mortalitetsrisken för Talvey så att den är samma som för Tecvayli efter den maximala uppföljningstiden vid datauttag januari 2024. I scenarioanalys 3 har Talvey en bibehållen effektfördel fram till år fem och där-efter antas mortalitetsrisken vara samma för Talvey som för Tecvayli.

6.2.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Hälsorelaterad livskvalitet samlades in i studien MonumenTAL-1 men då data var omogna vid tidpunkten då underlag skickades in till TLV har företaget valt att använda livskvalitetsvikter som tillämpades i TLV:s grundscenariot i den hälsoekonomiska bedömningen av Tecvayli (dnr 2128/2022). Livskvalitetsvikterna som används i företagens grundscenariot återfinns i tabell 6. Företaget inkluderar även avdrag från livskvaliteten till följd av biverkningar. Livskvalitet justeras inte efter ålder och kön i företagens analys.

Tabell 6. Livskvalitetsvikter i företagens analys.

Tillstånd	Livskvalitetsvikt	Källa
Progressionsfri	[--]	MajesTEC-1, datauttag januari 2023
Progredierad	[--]	

TLV:s bedömning: I TLV:s scenarioanalys 2 och 3 antas samma livskvalitetsvikter som företaget. TLV har dock justerat dessa med avseende på ålder och kön.

6.3 Kostnader

6.3.1 Läkemedelskostnader

Dosering

Talvey ska administreras subkutant varje eller varannan vecka. Hos patienter som får Talvey enligt doseringsschemat 0,4 mg/kg varje vecka och som har uppnått adekvat klinisk respons, bekräftat vid minst två sjukdomsbedömningar i följd, kan byte till doseringsschemat 0,8 mg/kg varannan vecka övervägas. Tabell över doseringsschema återfinns i tabell 1 som presenteras i avsnitt 2.3.

Den rekommenderade dosen av Tecvayli är 1,5 mg/kg som subkutan injektion varje vecka, efter upptrappningsdoser på 0,06 mg/kg och 0,3 mg/kg. Hos patienter som har en komplett respons eller bättre under minst sex månader kan en minskad doseringsfrekvens på 1,5 mg/kg som subkutan injektion varannan vecka övervägas. Företaget utgår från att patienter kan skifta till att få läkemedlet doserat varannan vecka i enlighet med TLV:s hälsoekonomiska utvärdering av Tecvayli (dnr 2128/2022). Med hjälp av parametrisk extrapolering skattas andelen patienter som byter till att dosera läkemedlet varannan vecka.

Företaget tar hänsyn till att patienter kan missa doser eller göra ett temporärt avbrott i behandlingen. Information om mängden missade doser kommer från studierna MonumenTAL-1 och MajesTEC-1 och är cirka [--] procent i Talvey-armen och motsvarande för Tecvayli är cirka [--] procent.

Kassation och vialdelning

Företaget antar att samtliga större sjukhus kommer kunna boka in flera patienter samma dag för att möjliggöra att patienter kan dela på vialer som inte förbrukas för att på så sätt minimera kassation av läkemedel. Företaget antar att delning av vialer kan genomföras för 50 procent av patienterna som behandlas med Talvey eller Tecvayli. För resterande andel patienter tar företaget hänsyn till att kassation av läkemedel kan uppstå. Genom att anta att delning av vialer mellan patienter är möjligt minskar läkemedelskostnaderna för respektive läkemedel.

Pris och läkemedelskostnad

Företagets pris för Talvey är 4 027,31 kronor för en vial innehållande 3 mg och 53 049,25 kronor för en vial innehållande 40 mg. I upptrappningsfasen för Talvey ingår flera administreringar med både upptrappningsvialen och vialen som är till för underhållsdosen, se tabell 1 för doseringsschema. Läkemedelskostnad i upptrappningsfasen är 169 417 kronor med hänsyn tagen till kassation av överblivet läkemedel, ingen vialdelning samt utan justering för missade

doser. Motsvarande kostnad för Talvey i behandlingsfasen är 102 681 kronor per administreringstillfälle.

Fastställt pris för Tecvayli är hämtat från apoteket.se och är 10 332 kronor för en vial innehållande 30 mg och 48 271 kronor för en vial innehållande 153 mg. Tecvaylis upptrappningsfas innehåller endast administreringar med upptrappningsvialen. Detta motsvarar en läkemedelskostnad i upptrappningsfasen på 21 440 kronor med hänsyn tagen till kassation av överblivet läkemedel, ingen vialdelning samt utan justering för missade doser. Läkemedelskostnaden för Tecvayli i behandlingsfasen är 49 227 kronor per administreringstillfälle.

För administrering av läkemedel inkluderar företaget en kostnad om 3 285 kronor för läkemedel som administreras subkutant och 6 448 kronor för läkemedel som administreras intravenöst. Priserna är hämtade från Södra sjukvårdsregionens prislista 2023.

Behandlingslängd

Behandling med både Talvey och Tecvayli ska pågå till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Företaget modellerar behandlingslängd (TTD-kurva) med en [-----] för båda behandlingsarmarna. Företaget motiverar valet av fördelning med att använda samma fördelning som för extrapolering av PFS. I figur 13 presenteras företagets extrapolerade TTD-kurvor samt tillhörande KM-estimat.

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

Figur 13. TTD-kurvor i företagets grundscenario.

6.3.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Kostnader för övervakning och uppföljning

På grund av risken för cytokinfrisättningssyndrom (CRS) bör patienterna befinna sig i anslutning till ett sjukhus och övervakas i 48 timmar efter att upptrappningsdoser har administrerats. För patienter behandlade med Talvey antas sju dagars sjukhusvistelse den första cykeln och en dags sjukhusvistelse under den andra cykeln. För patienter behandlade med Tecvayli antas fyra dagars sjukhusvistelse i första cykeln och två dagars sjukhusvistelse i andra cykeln.

Kostnaden för en dags sjukhusvistelse uppgår till 10 343 kronor och kommer från Södra sjukvårdsregionens prislista 2023.

Vidare inkluderas kostnader för uppföljning av patienter i den hälsoekonomiska analysen och antas vara samma som i TLV:s hälsoekonomiska bedömning av Tecvayli (dnr 2128/2022). I det progressionsfria tillståndet är kostnaden för uppföljning 1 106 kronor per vecka och i det progredierande tillståndet är kostnaden 1 322 kronor per vecka.

Kostnader för efterföljande behandling

Cirka 53 procent av patienterna antas få efterföljande behandling i båda behandlingsarmarna. Fördelningen av olika behandlingar i efterföljande led²⁰ är i enlighet med TLV:s hälsoekonomiska analys av Tecvayli (dnr 2128/2022). Durationen av efterföljande behandlingar antas var 5,8 månader i båda armarna.

6.3.3 Övriga direkta kostnader

Företaget inkluderar kostnader för vård kopplad till biverkningar som kan uppkomma vid behandling med Talvey respektive Tecvayli. Företaget antar en engångskostnad om 81 918 kronor för vård i livets slutskede. Justeringar av dessa kostnader har liten påverkan på resultatet varpå TLV inte har bedömt huruvida de är rimliga eller ej.

TLV:s diskussion

Beräkning av läkemedelskostnad utifrån TTD

Skillnaden i KM-kurvorna avseende TTD för respektive behandling är liten. Fram till ungefär [-----] är det en [-----] KM-kurvorna och [-----]. I [-----] att KM-kurvorna [-----] de extrapolerade TTD-kurvorna. TLV bedömer att företagets antagande om att det [-----] behandlingarna är osäkert. TLV justerar därför modelleringen av TTD. [-----] KM-kurvorna för TTD utgår TLV från att det är [-----] med att KM-kurvorna [-----] utgår TLV från [-----] respektive behandlings TTD-kurva som modelleras med [-----]. Detta antagande görs i scenarioanalys 2 och 3, där TLV antar att det finns en effektfördel för Talvey jämfört med Tecvayli.

I TLV:s scenarioanalys 1 där effekten för Talvey antas vara jämförbar med den för Tecvayli beräknas läkemedelskostnaderna och administreringskostnaderna utifrån en genomsnittlig TTD-kurva. Den genomsnittliga TTD-kurvan är beräknad baserat på de extrapolerade TTD-kurvorna som företaget har i sin analys. Eftersom TLV i scenarioanalys 1 utgår från att effekten är jämförbar till följd av att det föreligger så pass hög osäkerhet i den relativa effekten bedömer TLV att det är rimligt att även utgå från att tid på behandling (TTD) är samma för båda behandlingsarmarna.

TLV:s bedömning: TLV hämtar och har justerat priser för intravenös och subkutan administrering av läkemedel samt kostnader för sjukhusvistelse från Södra sjukvårdsregionens prislista år 2024.

TLV bedömer att företagets antagande om att patienter ska kunna dela vial är osäkert. I TLV:s scenarioanalyser är delning av vialer ej möjligt, vilket innebär att kostnader för överblivet läkemedel inkluderas.

I scenarioanalys 2 och 3 justerar TLV beräkningen av läkemedelskostnader genom att [-----] TTD-kurva [-----]. Detta görs då KM-kurvorna för respektive behandling [-----] år och TLV bedömer därför att det är osäkert att beräkna läkemedelskostnaderna för [-----]. I scenarioanalys 1 beräknas läkemedelskostnaden utifrån en genomsnittlig TTD-kurva för hela tidsperioden.

²⁰ Kd 16,75 %, Kcd 13,88 %, KRd 15,79 %, DVd 10,51 %, PCd 15,79 %, Pd 13,88 % och Bendamustine 13,4 %.

I scenarioanalys 1 antas mängden missade doser vara samma i båda behandlingsarmarna. TLV justerar dosen i båda behandlingsarmarna med cirka [---] procent, vilket är mängden doser som har uppmätts för patienter som behandlas med Tecvayli.

7 Resultat av hälsoekonomisk analys

Företagets grundscenario med Tecvayli som jämförelsealternativ presenteras i avsnitt 7.1. I samma avsnitt presenteras även företagets jämförelse av Talvey mot "läkarens val". TLV gör inte en egen hälsoekonomisk analys med "läkarens val" som jämförelsealternativ, detta då TLV bedömer att det relevanta jämförelsealternativet är Tecvayli.

Mot bakgrund av att TLV bedömer att det råder mycket hög osäkerhet i den relativa effekten mellan Talvey och Tecvayli presenterar inte TLV ett grundscenario. I stället presenteras tre scenarioanalyser. TLV:s resultat presenteras i avsnitt 7.2.

7.1 Företagets grundscenario

7.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

Nedan listas viktiga antaganden i företagets hälsoekonomiska analys.

- OS för Talvey extrapoleras med en [-----]. För att extrapolera OS för Tecvayli har företaget använt Landmark-metoden och en [-----].
- I båda behandlingsarmarna extrapoleras PFS med en [-----]. Landmark-analysen används för att extrapolera PFS för Tecvayli.
- Livskvalitetsvikter hämtas från studien MajesTEC-1 motsvarande [---] och [---] för progressionsfri respektive progredierad sjukdom.
- Delning av vialer antas för hälften av patienterna. För resterande andel patienter inkluderas kassation av överblivet läkemedel.
- Patienter behandlade med Tecvayli antas kunna skifta från veckovis dosering till dosering varannan vecka i enlighet med studien MajesTEC-1 och doseringsanvisningarna i produktresumén.
- Tid på läkemedelsbehandling baseras på extrapolerade TTD-kurvor. [-----] används för att extrapolera TTD i båda behandlingsarmarna.

7.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

Resultat i företagets grundscenario presenteras i tabell 7 och tabell 8. Kostnaden per vunnet QALY är cirka 873 100 kronor för Talvey jämfört med Tecvayli.

Tabell 7. Resultat i företagets grundscenario med Tecvayli som jämförelsealternativ, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Talvey	Tecvayli	Skillnad (ökning/minskning)
Läkemedelskostnad	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga sjukvårdskostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader, totalt	3 687 379 kr	2 599 479 kr	1 087 900 kr
Levnadsår (odiskonterade)	5,14	2,97	2,17
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	3,15	1,90	1,25
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			873 103 kr

Kostnaden per vunnet QALY är cirka 1,34 miljoner kronor för Talvey jämfört med "läkarens val".

Tabell 8. Resultat i företagets grundscenario med "läkarens val" som jämförelsealternativ, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Talvey	Läkarens val	Skillnad (ökning/minskning)
Läkemedelskostnad	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga sjukvårdskostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader, totalt	3 687 379 kr	947 002 kr	2 740 377 kr
Levnadsår (odiskonterade)	5,14	1,63	3,51
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	3,15	1,10	2,04
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			1 341 235 kr

7.1.3 Företagets känslighetsanalyser

I tabell 9 presenteras ett urval av företagets känslighetsanalyser i jämförelsen mellan Talvey Tecvayli.

Tabell 9. Företagets känslighetsanalyser i jämförelsen mellan Talvey och Tecvayli.

Känslighetsanalyser (grundantagande inom parentes)		Skillnad i Kostnader	Skillnad i QALYs	Kostnad/QALY
Grundscenario		1 087 900 kr	1,25	873 103 kr
Vialdelning: 50 %	25 %	1 114 507 kr	1,25	894 457 kr
	75 %	1 061 293 kr	1,25	851 750 kr
OS Talvey: [-----] -----]	[-----]	1 020 412 kr	0,72	1 411 766 kr
	[-----]	1 067 276 kr	1,07	992 979 kr
PFS och TTD Talvey: [-----] -----]	[-----]	1 016 339 kr	1,21	838 667 kr
	[-----]	1 030 277 kr	1,23	836 669 kr
OS Tecvayli: [-----] -----]	[-----]	1 121 414 kr	1,49	751 629 kr
	[-----]	1 116 292 kr	1,46	765 132 kr
PFS och TTD Tecvayli: [-----] -----]	[-----]	741 110 kr	1,23	603 779 kr
	[-----]	1 030 261 kr	1,23	836 656 kr
OS Talvey och Tecvayli: [-----] i respektive [-----]	[-----] (båda armarna)	1 121 398 kr	1,49	751 682 kr
	[-----] (båda armarna)	1 020 412 kr	0,72	1 411 766 kr
	[-----] (båda armarna)	1 095 653 kr	1,29	850 821 kr
PFS och TTD Talvey och Tecvayli	[-----] (båda armarna)	669 531 kr	1,19	561 082 kr
	[-----] (båda armarna)	986 395 kr	1,23	803 187 kr
TTD + switch (skifta dosering) för Tecvayli: generaliserad gamma		1 112 627 kr	1,25	892 948 kr
Tidshorisont: 40 år	10 år	1 054 674 kr	0,99	1 068 821 kr
	30 år	1 087 519 kr	1,24	874 624 kr
Diskontering: 3 %	Kostnader 0 %, effekt: 0 %	1 150 901 kr	1,51	760 268 kr
	Kostnader 5 %, effekt: 5 %	1 053 562 kr	1,11	945 994 kr
	Kostnader 3 %, effekt: 0 %	1 087 900 kr	1,51	718 651 kr

7.2 TLV:s scenarioanalyser

Till följd av att TLV bedömer att det råder mycket hög osäkerhet i den relativa effekten mellan Talvey och Tecvayli presenterar inte TLV ett grundscenario. TLV presenterar i stället tre scenarioanalyser. I punktlistan nedan presenteras TLV:s scenarioanalyser.

7.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s scenarioanalyser:

- Scenarioanalys 1: jämförbar effekt antas mellan Talvey och Tecvayli.
- Scenarioanalys 2: behandling med Talvey antas ge en förlängd OS och PFS men den ihållande effektfördelen för Talvey avseende OS begränsas. Efter den maximala uppföljningstiden vid datauttag januari 2024 antas mortalitetsrisken vara samma för patienter behandlade med Talvey som för patienter behandlade med Tecvayli.
- Scenarioanalys 3: behandling med Talvey antas ge en förlängd OS och PFS men den ihållande effektfördelen för Talvey avseende OS begränsas. Efter år fem antas mortalitetsrisken vara samma för patienter behandlade med Talvey som för patienter behandlade med Tecvayli.
- Läkemedelskostnad i scenarioanalys 1: läkemedelskostnaden beräknas utifrån en genomsnittlig TTD-kurva för hela tidsperioden.
- Läkemedelskostnad i scenarioanalys 2 och 3: i [-----] KM-kurvorna för Talvey och Tecvayli [----] beräknas läkemedelskostnaderna utifrån [-----] TTD-kurva.
- Patienter antas inte kunna dela vialer.

7.2.2 Resultatet i TLV:s scenarioanalyser

I Tabell 10, 11 och 12 presenteras resultatet i TLV:s scenarioanalyser.

I scenarioanalys 1 antas effekten av Talvey vara jämförbar med den av Tecvayli. Skillnaden i totala kostnader i scenarioanalys 1 är 757 000 kronor.

Kostnaden per vunnet QALY i scenarioanalys 2 och 3 skattas till cirka 1,23 miljoner kronor respektive 1,11 miljoner kronor.

Tabell 10. Resultat i TLV:s scenarioanalys 1, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Talvey	Tecvayli	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad	[-----]	[-----]	[-----]
Administreringskostnad	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader, totalt	3 412 981 kr	2 655 756 kr	757 226 kr

Tabell 11. Resultat i TLV:s scenarioanalys 2, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Talvey	Tecvayli	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga sjukvårdskostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader, totalt	4 190 791 kr	3 049 493 kr	1 141 298 kr
Levnadsår (odiskonterade)	4,53	2,97	1,56
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	2,79	1,86	0,93
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			1 230 362 kr

Tabell 12. Resultat i TLV:s scenarioanalys 3, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Talvey	Tecvayli	Skillnad (ökning/minskning)
Läkemedelskostnad	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga sjukvårdskostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader, totalt	4 208 223 kr	3 049 493	1 158 731 kr
Levnadsår (odiskonterade)	4,77	2,97	1,80
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	2,91	1,86	1,05
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			1 105 216 kr

7.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

Vad gäller TLV:s kostnadsjämförelse antas behandlingens kostnaden för Talvey vara cirka 757 000 kronor högre än behandlingens kostnaden för Tecvayli. Det är under förutsättning att behandlingarna pågår lika länge och att mängden missade doser är lika stor för båda behandlingarna. I TLV:s kostnadsjämförelse justeras dosen med [-] procent i båda behandlingarna, vilket är den mängd missade doser som uppmättes för patienter behandlade med Tecvayli. Om dosen i stället justeras med cirka [-] procent, i enlighet med uppskattad mängd missade doser för patienter behandlade med Talvey, uppgår skillnaden i kostnader till 778 000 kronor. Om mängden missade doser baseras på respektive studie (cirka [-] och [-] procent för Talvey respektive för Tecvayli) uppgår den skattade skillnaden i behandlingens kostnad till 871 000 kronor.

I tabell 12 och 13 presenteras TLV:s känslighetsanalyser avseende scenarioanalys 2 och 3. Den parameter som har störst påverkan på resultatet är att extrapolera OS för Talvey med [-----]. Med den fördelningen möts OS-kurvorna för respektive arm ungefär vid [---] år. Företaget har dock visat att risken att dö under studietiden inte var [-----] över tid, vilket är fallet med [-----].

I tabell 13 presenteras en känslighetsanalys som visar hur resultatet påverkas av att anta att effektfördelen för Talvey i förhållande till Tecvayli kvarstår under längre tid än i TLV:s scenarioanalyser. Det visar att en längre bibehållen effektfördel för Talvey har en relativt liten påverkan på kostnader per vunnet QALY.

Tabell 12. TLV:s känslighetsanalyser, scenarioanalys 2.

Känslighetsanalyser (antagande i scenarioanalys)	Skillnad kostnader (+/-)	Skillnad QALYs (+/-)	Kostnad/QALY	
Scenarioanalys 2	1 141 298 kr	0,93	1 230 362 kr	
Fördelning för extrapolering av PFS för Talvey [-----]	1 155 584 kr	0,91	1 264 932 kr	
Vialdelning (0 %)	50 %	1 079 105 kr	0,93	1 163 316 kr
TTD ([-----] TTD-kurva [-----] KM-kurvor [----])	[-----] hela tidshorisonten ([-----])	1 056 879 kr	0,93	1 139 356 kr
	Genomsnittlig TTD-kurva hela tidshorisonten	952 537 kr	0,93	1 026 871 kr
PFS för båda behandlingarna ([-----])	Genomsnitt av båda behandlingarnas PFS-kurva	1 144 518 kr	0,88	1 293 563 kr

Fördelning för administreringsfrekvens av Tecvayli (generaliserad gamma (---) generaliserad gamma (----))	Gamma (---) gamma (-----)	1 174 878 kr	0,93	1 266 563 kr
	Log normal (---) Log normal (-----)	1 174 149 kr	0,93	1 265 777 kr
Efterföljande behandling (53 % får efterföljande behandling i båda behandlingsarmarna. Samma behandlingar ges i båda armarna)	5,5 % får Tecvayli efter Talvey och 4,2 % får Talvey efter Tecvayli	1 146 510 kr	0,93	1 235 982 kr
Livskvalitetsvikter (---) i PFS, (---) i PD)	Ökar med 10 %	1 141 298 kr	1,02	1 119 432 kr
	Minskar med 10 %	1 141 298 kr	0,84	1 365 696 kr
Tidshorisont (40 år)	10 år	1 126 656 kr	0,82	1 367 283 kr

Tabell 12. TLV:s känslighetsanalyser, scenarioanalys 3.

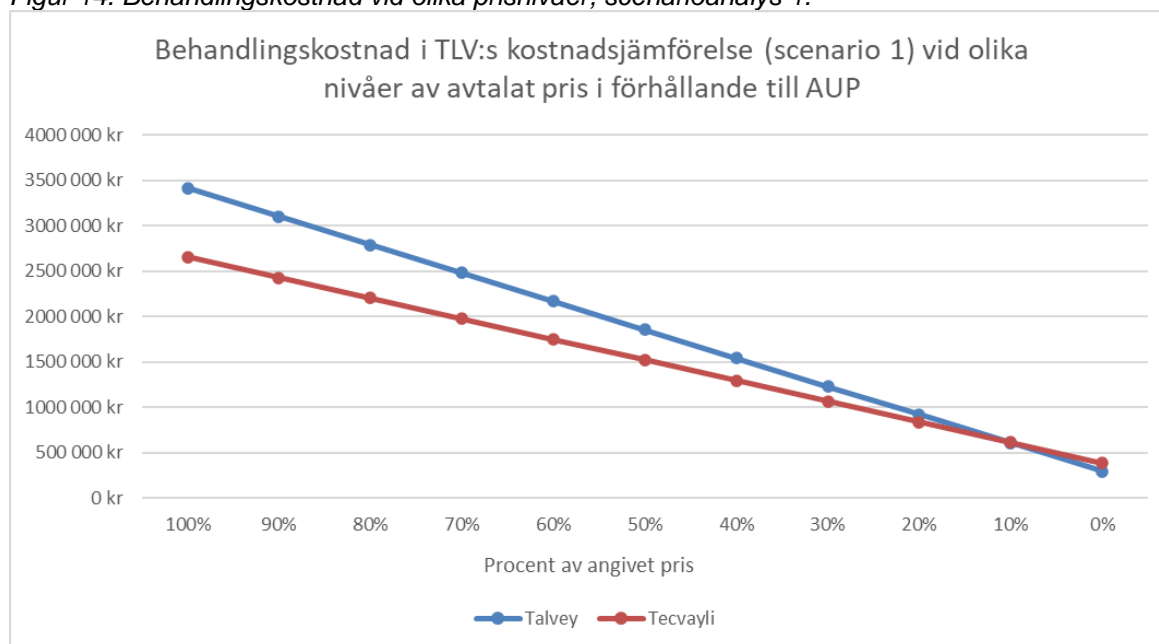
Känslighetsanalyser (antagande i scenarioanalys)		Skillnad kostnader (+/-)	Skillnad QALYs (+/-)	Kostnad/QALY
Scenarioanalys 3		1 158 731 kr	1,05	1 105 216 kr
Fördelning för extrapolering av OS för Talvey (-----)	[-----] (HR=1 antas ej)	1 108 587 kr	0,71	1 564 500 kr
HR=1 (HR=1 vid år 5)	HR=1 vid år 8	1 168 192 kr	1,12	1 042 429 kr
Fördelning för extrapolering av PFS för Talvey (-----)	[-----]	1 172 175 kr	1,03	1 133 234 kr
Vialdelning (0 %)	50 %	1 096 476 kr	1,05	1 045 837 kr
TTD (-----) TTD-kurva (-----) KM-kurvor (----)	[-----] hela tidshorisonten (-----)	1 074 312 kr	1,05	1 024 697 kr
	Genomsnittlig TTD-kurva hela tidshorisonten	969 970 kr	1,05	925 173 kr
PFS för båda behandlingarna (-----)	Genomsnitt av båda behandlingarnas PFS-kurva	1 161 129 kr	1,01	1 154 677 kr
Fördelning för administreringsfrekvens av Tecvayli (generaliserad gamma (---) generaliserad gamma (----))	Gamma (---) gamma (-----)	1 192 311 kr	1,05	1 137 246 kr
	Log normal (---) Log normal (-----)	1 191 582 kr	1,05	1 136 550 kr
Efterföljande behandling (53 % får efterföljande behandling i båda behandlingsarmarna. Samma	5,5 % får Tecvayli efter Talvey och 4,2 % får Talvey efter Tecvayli	1 164 303 kr	1,05	1 110 532 kr

behandlingar ges i båda armarna)				
Livskvalitetsvikter ([-] i PFS, [-] i PD)	Ökar med 10 %	1 158 731 kr	1,15	1 005 474 kr
	Minskar med 10 %	1 158 731 kr	0,94	1 226 927 kr
Tidshorisont (40 år)	10 år	1 140 086 kr	0,92	1 244 426 kr

7.2.4 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer av Talvey och Tecvyli presenteras i tabellerna nedan. I tabell 14 presenteras scenarioanalys 1, i tabell 15 presenteras scenarioanalys 2 och i tabell 16 presenteras scenarioanalys 3.

Figur 14. Behandlingskostnad vid olika prisnivåer, scenarioanalys 1.



Tabell 15. Kostnad per QALY vid olika prisnivåer (miljoner kronor), scenarioanalys 2.

		Procent av listpris på Talvey										
		100%	90%	80%	70%	60%	50%	40%	30%	20%	10%	0%
Procent av listpris på Tecvyli	100%	1,23	0,87	0,52	0,16	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom
	90%	1,47	1,11	0,75	0,39	0,04	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom
	80%	1,70	1,35	0,99	0,63	0,27	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom
	70%	1,94	1,58	1,22	0,87	0,51	0,15	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom
	60%	2,18	1,82	1,46	1,10	0,75	0,39	0,03	Dom	Dom	Dom	Dom
	50%	2,41	2,05	1,70	1,34	0,98	0,62	0,27	Dom	Dom	Dom	Dom
	40%	2,65	2,29	1,93	1,58	1,22	0,86	0,50	0,15	Dom	Dom	Dom
	30%	2,88	2,53	2,17	1,81	1,45	1,10	0,74	0,38	0,02	Dom	Dom
	20%	3,12	2,76	2,41	2,05	1,69	1,33	0,98	0,62	0,26	Dom	Dom
	10%	3,36	3,00	2,64	2,28	1,93	1,57	1,21	0,85	0,50	0,14	Dom
	0%	3,59	3,24	2,88	2,52	2,16	1,81	1,45	1,09	0,73	0,38	0,02

Tabell 16. Kostnad per QALY vid olika prisnivåer (miljoner kronor), scenarioanalys 3.

		Procent av listpris på Talvey										
		100%	90%	80%	70%	60%	50%	40%	30%	20%	10%	0%
Procent av listpris på Tecvayli	100%	1,11	0,79	0,47	0,16	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom
	90%	1,31	1,00	0,68	0,37	0,05	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom
	80%	1,52	1,21	0,89	0,57	0,26	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom
	70%	1,73	1,42	1,10	0,78	0,47	0,15	Dom	Dom	Dom	Dom	Dom
	60%	1,94	1,63	1,31	0,99	0,68	0,36	0,04	Dom	Dom	Dom	Dom
	50%	2,15	1,83	1,52	1,20	0,89	0,57	0,25	Dom	Dom	Dom	Dom
	40%	2,36	2,04	1,73	1,41	1,09	0,78	0,46	0,15	Dom	Dom	Dom
	30%	2,57	2,25	1,94	1,62	1,30	0,99	0,67	0,35	0,04	Dom	Dom
	20%	2,78	2,46	2,15	1,83	1,51	1,20	0,88	0,56	0,25	Dom	Dom
	10%	2,99	2,67	2,35	2,04	1,72	1,41	1,09	0,77	0,46	0,14	Dom
	0%	3,20	2,88	2,56	2,25	1,93	1,61	1,30	0,98	0,67	0,35	0,03

7.2.5 Osäkerhet i resultaten

Osäkerhet kring	Bedömning av osäkerhet	Kommentar
1. Den hälsoekonomiska analysens återspeglning av förväntad användning i klinisk praxis	<i>Låg</i>	Den hälsoekonomiska modellen bedöms rimlig som helhet eftersom den fångar relevanta kostnader och effekter kopplade till sjukdomen. TLV bedömer dock att det föreligger mycket hög osäkerhet i den relativa effekten mellan Talvey och Tecvayli och presenterar därför scenarioanalyser i stället för ett grundscenario. I en av scenarioanalyserna utgår TLV från att effekten av Talvey och Tecvayli är jämförbar. För den analysen utgår TLV enbart från skattad behandlingskostnad för respektive behandlingar, baserat på skattad tid på behandling i modellen.
2. Antaganden/faktorer med stor påverkan på resultat		
i) Relativ effekt	<i>Mycket hög</i>	Till följd av att osäkerheten i antagandet om relativ effekt bedöms som mycket hög presenterar inte TLV ett grundscenario utan i stället presenteras tre scenarioanalyser. I TLV:s scenarioanalys 1 antas effekten av Talvey mot Tecvayli vara jämförbar. I TLV:s scenarioanalys 2 och 3 antas bättre effekt för Talvey jämfört med Tecvayli men effektfördelen avseende OS justeras. Justeringen av relativ effekt ökar kostnaden per vunnet QALY i TLV:s scenarioanalyser.
3. Precision i skattad kostnad per vunnet QALY: samlad bedömning av 1. och 2.	<i>Mycket hög</i>	Eftersom TLV presenterar en scenarioanalys som utgår från jämförbar effekt mellan Talvey och Tecvayli och två scenarioanalyser som utgår från att Talvey har en effektfördel gentemot Tecvayli är skattad behandlingskostnad och kostnad per vunnet QALY mycket osäker.

7.3 Samlad bedömning av resultaten

TLV har gjort en hälsoekonomisk bedömning av Talvey för vuxna patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom som har fått minst tre tidigare terapier, inkluderande ett immunmodulerande läkemedel, en proteasomhämmare och en anti-CD38-antikropp, och som har uppvisat sjukdomsprogression vid den senaste behandlingen. TLV jämför Talvey med läkemedelsbehandlingen Tecvayli.

TLV bedömer att osäkerheten i den hälsoekonomiska analysen är mycket hög, vilket främst beror på att den relativa effekten av Talvey i förhållande till Tecvayli är mycket osäker. Mot bakgrund av att den relativa effekten av Talvey jämfört med Tecvayli bedöms som mycket osäker presenterar inte TLV ett grundscenario. TLV presenterar i stället tre scenarioanalyser. I en av scenarioanalyserna antas jämförbar effekt mellan Talvey och Tecvayli. I TLV:s kostnadsjämförelse jämförs enbart läkemedelskostnad och administreringskostnad mellan behandlingarna. Vid beräkning av kostnaderna antas tid på behandling vara lika lång för båda behandlingarna. Skillnaden i totala kostnader är 757 000 kronor.

I scenarioanalys 2 och 3 antas en effektfördel för Talvey jämfört med Tecvayli. Det som skiljer scenarioanalys 2 och 3 från varandra är hur länge effektfördelen för Talvey i förhållande till Tecvayli antas kvarstå. I scenarioanalys 2 justeras mortalitetsrisken för Talvey så att den är samma som för Tecvayli efter den maximala uppföljningstiden vid datauttag januari 2024. I scenarioanalys 3 har Talvey en bibehållen effektfördel fram till år fem och därefter antas mortalitetsrisken vara samma för Talvey som för Tecvayli. Den skattade kostnaden per vunnet QALY varierar i dessa scenarioanalyser mellan 1,11 miljoner kronor och 1,23 miljoner kronor.

8 Referenser

- [1] M. A. Dimopoulos *et al.*, "Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(dagger)," *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, vol. 32, no. 3, pp. 309-322, Mar 2021, doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.014.
- [2] S. V. Rajkumar *et al.*, "International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma," *The Lancet. Oncology*, vol. 15, no. 12, pp. e538-48, Nov 2014, doi: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
- [3] "Regionala cancercentrum, Myelom Nationellt vårdprogram 2024-01-23 version: 3.2," 2024.
- [4] "Regionala cancercentrum, Myelom Kvalitetsregisterrapport," 2023.
- [6] S. Usmani *et al.*, "Analysis of Real-World Data on Overall Survival in Multiple Myeloma Patients With ≥ 3 Prior Lines of Therapy Including a Proteasome Inhibitor (PI) and an Immunomodulatory Drug (IMiD), or Double Refractory to a PI and an IMiD," *Oncologist*, vol. 21, no. 11, pp. 1355-1361, Nov 2016, doi: 10.1634/theoncologist.2016-0104.
- [7] U. H. Gandhi *et al.*, "Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy," *Leukemia*, vol. 33, no. 9, pp. 2266-2275, Sep 2019, doi: 10.1038/s41375-019-0435-7.
- [8] "Rådet för nya terapier (NT-rådet). Abecma (idekabtagen-vikleucel) vid multipelt myelom, NT-rådets yttrande till regionerna 2024-03-07," 2024. [Online]. Available: <https://janusinfo.se/download/18.4d9656f518de5263c2caf4f3/1712292066136/Carvykti-2024-03-07.pdf>.
- [9] "Rådet för nya terapier (NT-rådet). Carvykti (ciltakabtagen-autoleucel) vid multipelt myelom, NT-rådets yttrande till regionerna 2024-03-07," 2024. [Online]. Available: <https://janusinfo.se/download/18.4d9656f518de5263c2caf4f3/1712292066136/Carvykti-2024-03-07.pdf>.
- [10] "Rådet för nya terapier (NT-rådet). Tecvayli (teclistamab) vid multipelt myelom, NT rådets yttrande till regionerna 2024-01-30," 2024. [Online]. Available: [https://janusinfo.se/download/18.24ea02fa18d54aabcd9ea7c/1706625537204/Tecvayli-\(teclistamab\)-2023-01-30.pdf](https://janusinfo.se/download/18.24ea02fa18d54aabcd9ea7c/1706625537204/Tecvayli-(teclistamab)-2023-01-30.pdf).
- [11] "Rådet för nya terapier (NT-rådet). Elrexfio (elranatamab) vid multipelt myelom. NT-rådets yttrande till regionerna 2024-06-14," 2024. [Online]. Available: <https://samverkanlakemedel.se/download/18.165c6f351900ff10197e04/1718341468454/Elrexfio%20RRMM%202024-06-14.pdf>.
- [12] A. Chari *et al.*, "Talquetamab, a T-Cell-Redirecting GPRC5D Bispecific Antibody for Multiple Myeloma," (in eng), *N Engl J Med*, vol. 387, no. 24, pp. 2232-2244, Dec 15 2022, doi: 10.1056/NEJMoa2204591.
- [13] S. Kumar *et al.*, "International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma," *The Lancet. Oncology*, vol. 17, no. 8, pp. e328-e346, Aug 2016, doi: 10.1016/S1470-2045(16)30206-6.
- [14] "Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA). Assessment report, Talvey," 2023.
- [15] F. Mazahreh *et al.*, "Risk of infections associated with the use of bispecific antibodies in multiple myeloma: a pooled analysis," (in eng), *Blood Adv*, vol. 7, no. 13, pp. 3069-3074, Jul 11 2023, doi: 10.1182/bloodadvances.2022009435.