

Hälsoekonomisk bedömning
Klinikläkemedel

Blenrep (belantamab mafodotin)

Utvärderad indikation

Blenrep är avsett för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt multipelt myelom i kombination med bortezomib och dexametason hos patienter som har fått minst en tidigare behandling.

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Nima Salari (senior medicinsk utredare) och Sofie Sjöborg (hälsoekonom)

Klinisk expert: Konstantinos Lemonakis, biträdande överläkare vid Skånes Universitetssjukhus. Experten har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av underlaget i materialet. TLV är inte bundet av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Företag: GlaxoSmithKline

Datum för beslut om expediering av underlag: 2026-04-09

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	
Utvärderad patientgrupp	Vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt multipelt myelom i kombination med bortezomib och dexametason hos patienter som har fått minst en tidigare behandling.
Relevant jämförelsealternativ	TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till Blenrep i kombination med bortezomib och dexametason (BVd) utgörs av en behandlingskorg bestående av Darzalex (daratumumab)-baserade behandlingar, pomalidomid-baserade behandlingar och Kyprolis (karfilzomib)-baserade behandlingar. Bedömningen baseras på gällande nationellt vårdprogram och uttalande från klinisk expert.
Relativ effekt	TLV konstaterar, i enlighet med EMA, att behandling med BVd resulterar i kliniskt relevant fördel avseende både progressionsfri- och total överlevnad (PFS, OS) jämfört med DVd (daratumumab, bortezomib och dexametason). Detta baseras på resultat från den randomiserade, öppna, fas III-studien DREAMM-7 som visar statistiskt signifikant bättre effekt med BVd jämfört med DVd. Pvd (pomalidomid, bortezomib och dexametason) och Kd (karfilzomib och dexametason) antas ha jämförbar effekt med DVd bland annat med stöd från en nätverksmetaanalys genomförd av företaget. TLV applicerar därför den relativa effekten av BVd mot DVd från DREAMM-7 på hela behandlingskorgen.
Beskrivning av hälsoekonomisk analys	Den hälsoekonomiska analysen är en kostnadsnyttoanalys i form av en partitionerad survival modell och hälsotillstånd progressionfri överlevnad (PFS), progredierad överlevnad (PD) och död. Med stöd av utlåtande från TLV:s kliniska expert justerar TLV genomsnittsåldern vid behandlingsstart från 64 år enligt patientkaraktäristikan i DREAMM-7-studien, till 70 år för att reflektera svenskt klinisk kontext.
Modellering av klinisk effekt	Effektmått i den hälsoekonomiska analysen är PFS och OS från studien DREAMM-7. Företaget använder parametrisk extrapolering av Kaplan-Meier (KM)-data i modelleringen. Då endast 1 procent av patienterna antas stå kvar på behandling år 10, och det inte finns evidens för att anta effekt av Blenrep efter avslutad behandling, justerar TLV så att effektfördelen för Blenrep-armen upphör vid år 10. TLV justerar även extrapoleringen av OS i kontrollarmen till Weibullfördelningen. Fördelningen har både en bättre statistisk passform liksom överensstämmer bättre med OS KM-data från CASTOR-studien med längre uppföljningstid och i vilken en jämförbar patientpopulation behandlats med DVd. I TLV:s analys antas alla behandlingsregimerna som ingår i kontrollarmen ha jämförbar effekt med DVd.
Hälsorelaterad livskvalitet	Hälsorelaterad livskvalitet uppmättes i DREAMM-7 med EQ-5D-3L och omvandlades till nyttovikter med Dolans tariff. Företaget tillämpar tillståndsspecifika nyttovikter i den hälsoekonomiska analysen och har inkluderat nyttoavdrag för biverkningar liksom åldersjusterat nyttovikterna. TLV gör ingen justering avseende de antagna nyttovikterna.
Viktigaste kostnaderna	Det är främst läkemedelskostnaderna för Blenrep som har en inverkan på resultatet i analysen. Behandlingskostnaden vid rekommenderad dos är cirka [-----] kronor för en behandlingscykel på 21 dagar. TLV justerar behandlingskostnaderna för kontrollarmen så att de utgörs av 30 procent DPd, 40 procent Pvd och 30 procent Kd, för att bättre återspegla svensk klinisk praxis. TLV justerar även antaganden om efterföljande behandlingar enligt utlåtande från TLV:s kliniska expert.
Osäkerheter i hälsoekonomiska analysen	Den relativa effekten av BVd grundar sig på en direkt jämförande fas III-studie där BVd jämförs med DVd, vilket gör att evidensläget bedöms som starkt. TLV bedömer att det är rimligt att applicera den rapporterade relativa effekten av BVd från denna studie på jämförelsen mellan BVd mot TLV:s val av behandlingskorg. Det råder dock osäkerhet om hur länge Blenrep kan antas ha en effektfördel relativt behandlingarna i kontrollarmen, liksom antaganden om överlevnaden över tid i kontrollarmen. Justeringar av osäkra antaganden i analysen har en relativt begränsad inverkan på kostnaden per vunnet QALY, varför precisionen i resultatet bedöms som hög. Mot denna bakgrund är TLV:s samlade bedömning att osäkerheten är medelhög.
Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser	I TLV:s grundscenariot är kostnaden per vunnet QALY cirka 3,9 miljoner kronor. I känslighetsanalyserna varierar kostnaden per vunnet QALY mellan cirka 3,3 och 4,9 miljoner kronor.

Innehåll

1	Bakgrund.....	1
2	Aktuella behandlingsrekommendationer	1
3	Jämförelsealternativ	2
4	Relativ klinisk effekt och säkerhet	3
4.1	Klinisk studie	3
5	Hälsoekonomi	7
5.1	Effektmått	7
5.2	Läkemedels- och administreringskostnader	8
5.3	Sammanfattning av TLV:s justeringar.....	10
6	Resultat av hälsoekonomisk analys	11
6.1	Resultatet i företagets grundscenario.....	11
6.2	Resultatet i TLV:s grundscenario	11
6.3	Samlad bedömning av resultaten	12
7	Referenser.....	13

1 Bakgrund

Multipelt myelom (MM) är en hematologisk tumörsjukdom där en klonal expansion av mogna plasmaceller¹ sker i benmärgen. Myelomcellerna producerar hormoner som orsakar nedbrytning av skelettet, vilket leder till skelettmärta som är den viktigaste sjukdomsmanifestationen och det vanligaste debutsymtomet. En följd av benmärgsinfiltrationen är störd nybildning av blod, med anemi som följd. En annan följd av benmärgsinfiltrationen är nedsättning av immunförsvaret, vilket kan resultera i återkommande bakteriella infektioner.

Antal nya fall (incidensen) är cirka 6 per 100 000 invånare och år, vilket innebär att cirka 600 nya fall diagnostiseras i Sverige varje år. Medianålder vid diagnos i Sverige är 72 år. Med dagens standardbehandling uppnås inte bot men patienterna kan leva många år med sjukdomen. Medianöverlevnad efter diagnos är cirka 8,6 år för patienter 65 år och yngre och 3,3 år för patienter över 65 år [1-4].

Denna hälsoekonomiska bedömning gäller Blenrep för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt multipelt myelom i kombination med bortezomib och dexametason hos patienter som har fått minst en tidigare behandling.

TLV har tidigare utvärderat Blenrep i monoterapi för behandling av multipelt myelom hos vuxna patienter, som har genomgått minst fyra tidigare behandlingar (dnr 2110/2020).

Läkemedlet Blenrep innehåller den aktiva substansen belantamab mafodotin (belamaf). Belamaf består av en humaniserad monoklonal antikropp som binds ihop med det cytotoxiska medlet mafodotin. Belantamab mafodotin binder till B cellmognadsantigen (BCMA), som uttrycks på ytan av maligna plasmaceller. Därefter tas läkemedlet snabbt in i cellen. Det cytotoxiska medlet frisätts inuti tumörcellen och leder till celledöd. Antikroppen främjar också rekrytering och aktivering av immunceller, som via olika mekanismer dödar tumörcellerna.

Den rekommenderade dosen är 2,5 mg/kg Blenrep som administreras som en intravenös infusion (under minst 30 minuter) en gång var 3:e vecka. Behandlingen bör fortsätta tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet uppstår. Dosjusteringar krävs för nästan alla patienter för att hantera säkerhet och tolerabilitet. Blenrep fick förnyat marknadsgodkännande i Europa för den aktuella indikationen i juli 2025.

2 Aktuella behandlingsrekommendationer

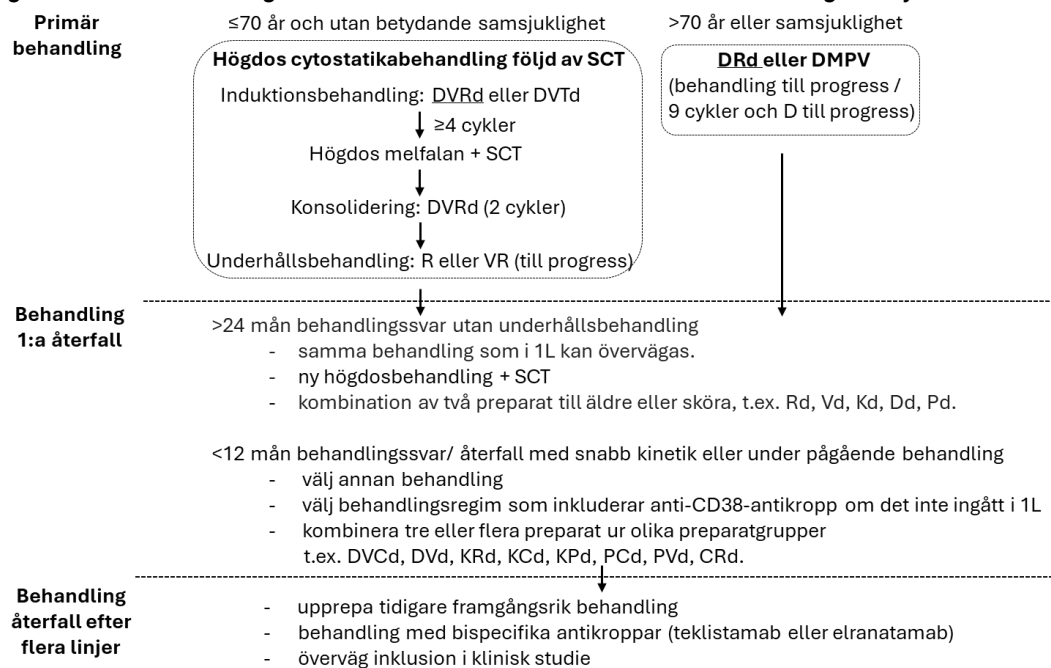
Delar av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad från det nationella vårdprogrammet för myelom, version 3.3, daterad 2025-03-04 [2].

Det finns ingen enskild rekommenderad behandling vid återfall. Val av lämplig behandlingsregim beror av flera faktorer såsom patientens ålder, samsjuklighet, funktionsförmåga, observerad respons och tolerabilitet av tidigare behandlingsregimer samt sjukdomens aggressivitet.² Behandlingskombinationer innefattande 3–4 läkemedel ur olika preparatgrupper rekommenderas, se figur 1. De kombinationsbehandlingar som i första hand rekommenderas inkluderar en CD38-antikropp om det inte använts i första behandlingslinjen.

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

² Långsam M-komponentstegring utan symptom eller snabb M-komponentstegring och/eller progredierande symptom.

Figur 1. Sammanfattning av nationella rekommendationer av behandling av myelom.



Förkortningar: SCT= stamcellstransplantation/stamcellsstöd, D=daratumumab, V=bortezomib, R=lenalidomid, d = dexametason, T= talidomid, K = karfilzomib, C=cyklofosfamid, P=pomalidomid, 1L=primär behandling.

Vid återfall efter flera linjers behandlingar kan bispecifika antikroppar, teklistamab (Tecvayli) eller elranatamab (Elrexfio), riktade mot BCMA vara ett alternativ. Tidigare framgångsrik behandling kan i vissa fall återupprepas.

3 Jämförelsealternativ

Baserat på en registerstudie i sju svenska regioner har företaget kartlagt vilka behandlingar som hade erbjudits till patienter med recidiverande eller refraktärt multipelt myelom (RRMM) mellan åren 2016 och 2023. Studien visar att daratumumab-baserade kombinationer används oftare som återfallsbehandling. Företaget anför även att det finns en NT-rådsrekommendation för kombinationen DVd (Darzalex, bortezomib och dexametason) gällande patienter som genomgått en tidigare behandlingslinje [5]. Baserat på dessa underlag bedömer företaget att relevant jämförelsealternativ till BVd (Blenrep, bortezomib och dexametason) utgörs av behandling med DVd. Tillgängligheten av en direkt jämförande fas III-studie, DREAMM-7, mellan BVd och DVd minskar också osäkerheterna i den hälsoekonomiska bedömningen av BVd, anger företaget.

TLV:s diskussion

I maj 2025 färdigställde TLV en hälsoekonomisk bedömning av Carvykti för RRMM-patienter som har fått minst en tidigare behandling som låg till grund för en positiv rekommendation från NT-rådet [6]. TLV konstaterade i sin utredning att det är svårt att peka ut en enstaka behandlingsregim som jämförelsealternativ till Carvykti. TLV bedömde därför att en korg av tre olika behandlingar bättre återspeglar hur patienter i aktuell behandlingslinje behandlas i svensk klinisk praxis. Korgen i TLV:s analys var sammansatt av DPd (Darzalex, pomalidomid och dexametason), PVd (pomalidomid, bortezomib och dexametason) och Kd (karfilzomib och dexametason). Utgångspunkten i TLV:s bedömning var att dessa återfallsbehandlingar har jämförbar effekt men att en korg av olika behandlingar bättre återspeglar kostnaderna i kontrollarmen.

TLV gör liknande bedömning även i denna utredning och i samråd med sin kliniska expert bedömer att korgen ska ha följande sammansättning:

- Darzalex (daratumumab)-baserade behandlingar (representerat av DPd³) 30 procent
- pomalidomid-baserade behandlingar (representerat av PVD⁴) 40 procent
- Kyprolis (karfilzomib)-baserade behandlingar (representerat av Kd⁵) 30 procent

Sedan juni 2025 finns en NT-rådsrekommendation för användning av Carvykti vid RRMM [6]. Baserat på denna rekommendation bedömer TLV att även Carvykti utgör ett relevant jämförelsealternativ till BVd. Under utredningen efterfrågade därför TLV en analys av BVd mot Carvykti. Företaget återkopplade dock att Carvykti inte bedöms utgöra ett kliniskt relevant jämförelsealternativ till BVd. Företaget hänvisar till sin kliniska expert som intygar om att användningen av Carvykti i dagsläget är mycket begränsad i Sverige. Vidare anför företaget att det finns en ganska omfattande heterogenitet i patientpopulationerna mellan studierna DREAMM-7 och CARTITUDE-4⁶ vilket försvårar en rättvisande indirekt jämförelse mellan alternativen. Slutligen anger företaget att det medför lägre osäkerhet att basera den hälsoekonomiska bedömningen på det jämförelsealternativ som användes i DREAMM-7 än en indirekt jämförelse mot Carvykti.

TLV:s bedömning: TLV bedömer, baserat på det svenska vårdprogrammet samt efter avstämning med sin kliniska expert att en behandlingskorg sammansatt av kombinationer baserade på daratumumab, pomalidomid och karfilzomib utgör ett relevant jämförelsealternativ till behandling med BVd. Effekterna av de ingående komponenterna i denna korg bedöms som jämförbara.

Baserat på NT-rådsrekommendation för Carvykti i samma behandlingslinje bedömer TLV att även Carvykti utgör ett relevant jämförelsealternativ till BVd. Det saknas dock underlag för en hälsoekonomisk bedömning av BVd i förhållande till Carvykti.

4 Relativ klinisk effekt och säkerhet

4.1 Klinisk studie

Marknadsgodkännande för Blenrep (belantamab mafodotin; belamaf) för den aktuella indikationen baseras på fas III-studien DREAMM-7 [8,9].

Tabell 1 Sammanfattning av studien DREAMM-7

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
DREAMM-7	Randomiserad och öppen fas III-studie. belantamab mafodotin + bortezomib + dexametason (BVd)	Daratumumab + bortezomib + dexametason (DVd)	494 patienter med multipelt myelom som hade genomgått minst en tidigare behandlingslinje	mPFS: BVd: 36,6 mån DVd: 13,4 mån (HR 0,41; p<0,001) mOS: ej uppnådd i någon grupp (HR 0,58; p=0,0002)

mPFS: median progressionsfri överlevnad. mOS: medianöverlevnad

Metod

DREAMM-7 är en pågående, global, randomiserad och öppen fas III-studie där 494 patienter inkluderades från 142 studiecetra och 20 länder under perioden maj 2020 till juni 2021. Patienterna hade en bekräftad diagnos på multipelt myelom enligt kriterier fastställda av IMWG⁷ samt minst en tidigare genomgången behandlingslinje med dokumenterad sjukdomsprogression under eller efter den senast genomgångna behandlingen.

³ Darzalex, pomalidomid och dexametason.

⁴ Pomalidomid, bortezomib och dexametason.

⁵ Kyprolis, dexametason.

⁶ Studie som dokumenterade effekten av Carvykti.

⁷ International Myeloma Working Group.

Patienterna randomiserades i 1:1-förhållande till att antingen erhålla BVd eller DVd. Patienterna stratifierades enligt R-ISS-systemet⁸ (R-ISS I vs II/III), för tidigare exponering för bortezomib (Ja eller Nej) samt för antal tidigare behandlingslinjer (en versus 2/3 versus ≥ 4).

I BVd-gruppen fick patienterna belamaf 2,5 mg/kg som intravenös infusion var tredje vecka på dag 1 i varje 21-dagarscykel tillsammans med bortezomib och dexametason i sammanlagt åtta cykler. Efter cykel åtta fortsatte behandling med enbart belamaf var tredje vecka. Dosreducering till 1,9 mg/kg alternativt dosutglesning tilläts för att hantera eventuella biverkningar. I praktiken kom genomsnittstiden mellan belamaf-doserna att hamna på 7 veckor vid 24 månaders uppföljning. Dosutglesning för att hantera eventuella okulära biverkningar hamnade i median på var 8:e till 12:e vecka vid 9 månader och median doseringsfrekvens ökade till var 12:e vecka vid 24 månaders uppföljning.

Median dosintensitet för belamaf i studien var 50,9 procent. I DVd-gruppen fick patienterna daratumumab 16 mg/kg som intravenös infusion i 21-dagarscykler; varje vecka i cykel 1 till 3 och var tredje vecka i cykel 4 till 8. Under denna period gavs även bortezomib och dexametason. Efter cykel åtta fortsatte enbart daratumumab en gång i månaden. Schemat för dexametason och bortezomib var detsamma i båda grupperna. Median dosintensitet för daratumumab i studien varierade från 95–100 procent i de olika cyklerna.

Ingen överkorsning tilläts mellan grupperna. I båda grupperna fortsatte behandlingen fram till sjukdomsprogression, död, oacceptabel toxicitet, återkallande av samtycke eller studiens slut.

Några exempel på exklusionskriterier från studien var intolerans/refraktäritet mot bortezomib samt läkemedel riktade mot CD38⁹, tidigare behandling med läkemedel riktade mot BCMA¹⁰ och pågående hornhinnepitelsjukdom.

Studiens primära effektmått var progressionsfri överlevnad (PFS) utvärderad av en blindad oberoende granskningskommitté (IRC) baserat på IMGW-kriterierna för multipelt myelom. Exempel på sekundära effektmått var total överlevnad (OS), responsduration samt minimal resttumör negativitet (MRD-negativitet¹¹) hos patienter som uppvisade en komplett respons eller bättre.

Resultat

Demografi och karakteristika vid baslinjen var likartade i grupperna, inklusive: medianålder 64 år, 55 procent män, 83 procent vita, R-ISS-stadium vid screening I (41%), II (53%), III (5%); 28 procent hög cytogenetisk risk, medianantal tidigare behandlingslinjer var ett (medelvärde två), 34 procent hade sjukdom som var klassad som lenalidomid-refraktär och funktionsstatus enligt Eastern Cooperative Oncology Group¹² var 0 (48%), 1 (48%) eller 2 (4%).

Vid tidpunkten för första dataanalysen [8] i oktober 2023 (medianuppföljningstid 28,2 månader) var median PFS 36,6 månader i BVd-gruppen jämfört med 13,4 månader i DVd-gruppen (HR 0,41; 95% KI, 0,31–0,53; $p < 0,001$). Effekten på PFS var samstämmig i samtliga de undersökta patientsubgrupperna [9]. Kaplan-Meier-kurvor för PFS framgår av figur 1.

⁸ Revised International Staging System.

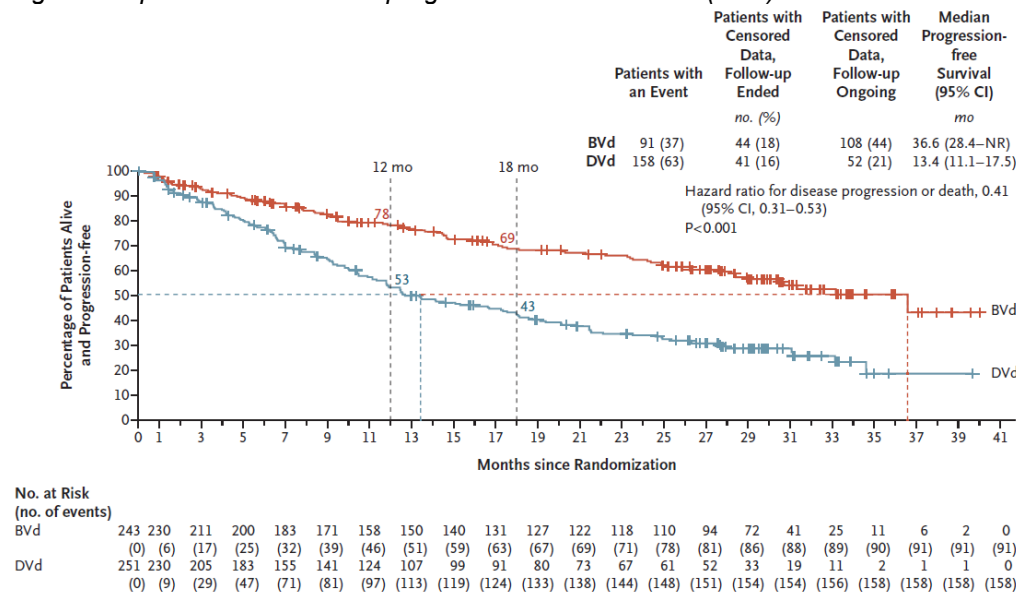
⁹ Till exempel daratumumab och isatuximab.

¹⁰ Exempel på läkemedel riktade mot BCMA förutom Blenrep är Tecvayli, Elrexfio och Carvykti.

¹¹ Baserat på en känslighetsnivå på 10^5 av NGS i ITT-populationen.

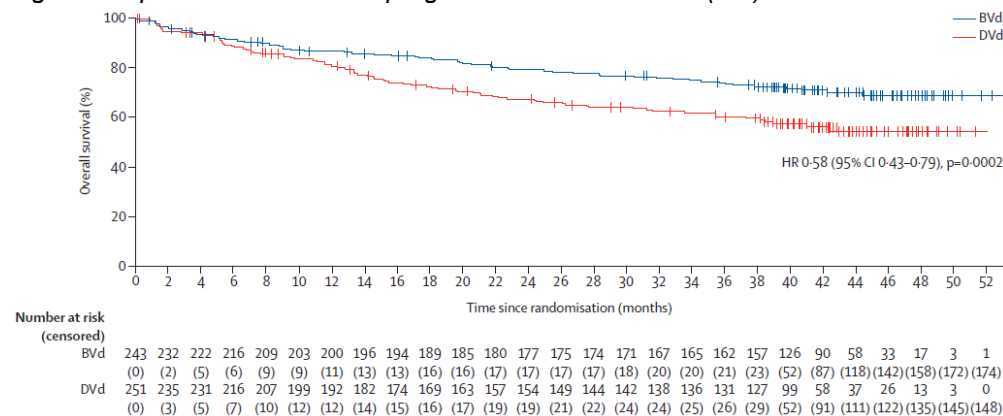
¹² ECOG PS.

Figur 2. Kaplan-Meierkurvor för progressionsfri överlevnad (PFS) i DREAMM-7



Vid tidpunkten för dataanalysen i oktober 2024 [9] (medianuppföljningstid 39,4 månader) hade 28 procent av patienterna i BVd-armen avlidit mot 41 procent i DVd-armen. Medianöverlevnad var inte uppnådd i någon arm (datamognad 35%) men risken att avlida var signifikant lägre i BVd-armen vid denna analys (HR 0,58; 95% KI 0,43–0,79; p=0,0002). Kaplan-Meier-kurvor för OS framgår av figur 2.

Figur 3. Kaplan-Meierkurvor för progressionsfri överlevnad (OS) i DREAMM-7



Median responsduration var 40,8 månader i BVd-gruppen mot 17,8 månader i DVd-gruppen. MRD-negativitet konstaterades hos 24,7 procent i BVd-gruppen mot 9,6 procent i DVd-gruppen och skillnaden mellan grupperna var statistiskt signifikant (p<0,0001 för skillnad). Efterföljande behandlingar gavs till 36 procent i BVd-gruppen kontra 52 procent i DVd-gruppen.

Säkerhetsprofil i DREAMM-7

I DREAMM-7 observerades följande övergripande säkerhetsmönster för belantamab-armen: Okulära biverkningar av alla grader förekom hos 79 % varav 29 % var grad 3 eller 4. De vanligaste okulära biverkningarna av grad 3 eller 4 i BVd-gruppen var dimsyn, torra ögon och katarakt. Trombocytopeni (62%), anemi (19%), neutropeni (14%), diarré (32%) och perifer neuropati (21%). Andelen studiedeltagare vars behandling sattes ut på grund av biverkningar i den exponeringsjusterade analysen var 19%. Frekvensen av dosreduceringar i samma analys var 44%.

TLV:s diskussion

TLV:s kliniska expert bedömer att patientkaraktäristika i DREAMM-7, i stort sett, motsvarar svensk population i aktuell linje. Experten påpekar att en medianålder på 70 år är rimligare att anta än 64 år. Nästan inga patienter i studien hade tidigare exponerats för daratumumab men de flesta patienter brukar erbjudas daratumumab-baserad kombinationsregim som primär behandling i klinisk praxis, enligt TLV:s kliniska expert. Enligt den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA:s) utredningsprotokoll är det dock inte troligt att tidigare behandling med daratumumab kan ha en relevant påverkan på effektiviteten av BVd i aktuell behandlingslinje [10].

EMA bedömer att effekten av BVd, i förhållande till DVd, på PFS är kliniskt relevant särskilt i en patientpopulation med, i genomsnitt, två tidigare behandlingar. EMA bedömer även effekten på de sekundära effektmåtten OS och MRD-negativitet som kliniskt relevanta.

Biverkningsprofilen av BVd bedöms som hanterbar av EMA genom noggrann monitorering och frekventa dosjusteringar vid behov [10].

En osäkerhet vid tolkningen av studiedata är valet av återfallsbehandling i kontrollgruppen. Sedan introduktionen av generisk pomalidomid är det numera vanligare med DPd som återfallsbehandling jämfört med DVd, enligt TLV:s kliniska expert som tillägger att det finns data som stödjer en synergistisk effekt mellan daratumumab och immunmodulerande behandlingar såsom pomalidomid och att, enligt klinisk erfarenhet, upplevs DPd som effektivare än DVd. Det finns ingen direkt jämförande studie mellan DVd och DPd men TLV har kunnat identifiera indirekta jämförelser samt RWD-studier som sammantaget tyder på att viss effektfördel av DPd i förhållande till DVd inte helt kan uteslutas [11-14]. Indirekta jämförelser och icke-randomiserade RWD-studier är dock generellt förenade med osäkerheter.

I TLV:s hälsoekonomiska bedömning baseras effektdata på den pivotala DREAMM-7-studien där BVd jämfördes med DVd. Baserat på resultatet av en systematisk översikt/nätverksmetaanalys sponsrad av företaget [7] antar dock företaget bättre överlevnad med DVd än med både Kd och PVD. I denna analys skattas HR för OS för Kd mot DVd till [---] [-----] och för PVD mot DVd till [---] [-----]¹³. I båda fallen korsar dock HR för OS siffran 1,0 vilket talar emot att det skulle föreligga statistiskt säkerställda skillnader mellan alternativen. TLV likställer därför behandlingseffekterna av de ingående komponenterna i behandlingskorgen i denna hälsoekonomiska bedömning och tillämpar således den rapporterade relativa effekten av BVd mot DVd i DREAMM-7 som proxy för hela behandlingskorgen.

TLV:s bedömning: TLV bedömer, baserat på EMA:s utvärdering, att behandling med BVd resulterar i en statistiskt signifikant och kliniskt bättre effekt avseende både PFS och OS jämfört med DVd hos patienter med multipelt myelom som genomgått minst en tidigare behandlingslinje. Osäkerheten i det kliniska underlaget för denna jämförelse bedöms som låg då slutsatserna bygger på en direkt jämförande randomiserad fas III-studie. I den hälsoekonomiska bedömningen tillskriver TLV samma effekt av BVd mot en korg av behandlingar baserade på daratumumab, pomalidomid och karfilzomib som har visats mot DVd i DREAMM-7-studien. Avsaknad av en direkt jämförelse mellan BVd och DPd bidrar med viss osäkerhet i bedömningarna avseende relativ effekt.

¹³ HR högre än 1,0 indikerar sämre effekt av Kd och PVD mot DVd.

5 Hälsoekonomi

Den hälsoekonomiska analysen företaget har inkommit med är en kostnadsnyttoanalys i form av en partitioned survival modell och hälsotillståndens progressionsfri överlevnad (PFS), progredierad överlevnad (PD) och död. I analysen jämförs BVd med DVd. I TLV:s analys jämförs BVd kostnadsmässigt med en korg bestående av 30 procent DPd, 40 procent PVd och 30 procent Kd och effektmässigt med DVd, PVd och Kd (vilka antas ha jämförbar effekt). Behandling med BVd kommer fortsättningsvis refereras till som Blenrep-armen respektive korgen benämns ”kontrollarmen”. I kapitel 7 presenteras främst de drivande faktorerna i den hälsoekonomiska analysen.

5.1 Effektmått

Klinisk effekt

PFS och OS var primärt respektive sekundärt effektmått i studien DREAMM-7. PFS och OS modelleras med parametriska extrapoleringsfördelningar utifrån Kaplan-Meier (KM)-data i DREAMM-7. För extrapolering av PFS-kurvorna i både Blenrep- och kontrollarmen väljer företaget exponentialfördelning. Fördelningen har den bästa statistiska passformen för Blenrep-armen och valet valideras av företagets expert. För kontrollarmen har exponentialfördelning sämre statistisk passform. Företaget motiverar valet med att fördelningen resulterar i en median PFS (mPFS) som är i linje med den mPFS som uppmättes i CASTOR-studien ([---] jämfört med 16,7 månader, datauttag 2020) [15]. I CASTOR-studien var uppföljningstiden längre än i DREAMM-7 för en jämförbar patientpopulation som fick DVd. För extrapolering av Blenrep-armens OS-kurva väljer företaget Weibull-fördelningen med tredje bäst statistiska passform och vars OS-estimat över tid valideras av företagets kliniska expert. För extrapolering av kontrollarmens OS-kurva väljer företaget exponentialfördelning, vilket valideras av företagets kliniska expert. Exponentialfördelningen har en mindre god statistisk passform för kontrollarmen, men företaget framhåller att median OS (mOS) då är i linje med den mOS som uppmättes i CASTOR-studien ([----] månader jämfört med 49,6) [16]. Företagets modellering av OS medför att patienter i Blenrep-armen antas ha en lägre risk för död under hela tidshorisonten.

Hälsorelaterad livskvalitet

Företaget tillämpar tillståndsspecifika livskvalitetsvikter med vikten [----] i det progressionsfria tillståndet och [----] i det progredierade tillståndet. Nyttovikterna är baserade på EQ-5D-3L-resultat uppmätt i DREAMM-7 som har omvandlats till nyttovikter med Dolans tariff [17]. Företaget åldersjusterar även nyttovikterna enligt resultat i Burström [18].

TLV:s diskussion

Företagets mätning av livskvalitet i DREAMM-7 har omvandlats till nyttovikter i enlighet med den tariff TLV föredrar. TLV anser att nyttovikterna är rimliga då de är i linje med antaganden i tidigare hälsoekonomiska bedömningar för motsvarande linje och patientpopulation t.ex. Carvykti (dnr 879/2024). TLV visar inverkan på resultatet av att variera nyttovikterna i känslighetsanalyser.

Justeringar av PFS har en mycket begränsad inverkan på resultatet. TLV gör därför ingen justering av PFS även om företagets extrapolering av Blenrep-armen kan vara något överskattad enligt utlåtande från TLV:s kliniska expert.

Företaget har även inkluderat möjligheten att jämföra BVd med PVd och Kd i den hälsoekonomiska analysen. Företaget antar då att effekten av PVd och Kd är sämre än effekten av DVd. Baserat på befintlig dokumentation betraktar TLV behandlingseffekterna av DVd, PVd och Kd som jämförbara vid aktuell indikation. TLV anser därför att det är rimligt att anta jämförbar effekt för DVd, PVd respektive Kd i den hälsoekonomiska analysen, se avsnitt 5.

TLV:s bedömning: Med stöd av utlåtande från klinisk expert bedömer TLV att det är lämpligare att utgå från att genomsnittsåldern vid behandlingsstart är 70 år. TLV:s kliniska expert anser att den aktuella patientpopulationens genomsnittsålder vid behandlingsstart i svensk klinisk praxis är högre än genomsnittsåldern 64 år i DREAMM-7-studien.

Företagets extrapolering av kontrollarmen har dålig statistisk passform till KM-data liksom underskattar OS relativt de KM-dataresultat som uppmättes i CASTOR-studien med en längre uppföljningstid än den i DREAMM-7-studien. TLV extrapolerar därför i stället kontrollarmens OS-kurva med Weibullfördelningen, vilken både har en bättre statistisk passform liksom överensstämmer bättre med OS KM-data från CASTOR.

TLV bedömer även att företagets antagande om att Blenrep-armen har en effektfördel över nästintill hela tidshorizonten är förenat med osäkerhet. TLV antar att mortalitetsrisken i Blenrep-armen blir samma som den i kontrollarmen år 10, då cirka 10 procent av patienterna antas vara progressionsfria och endast 1 procent av patienterna antas stå kvar på behandling. TLV undersöker inverkan av att variera tidpunkten effektfördelen upphör i känslighetsanalyser.

TLV bedömer, till skillnad från företaget, att det är rimligt att anta jämförbar effekt för DVd, PVd respektive Kd i den hälsoekonomiska analysen.

5.2 Läkemedels- och administreringskostnader

Läkemedelskostnaden per cykel med Blenrep blir cirka [-----] kronor vid den rekommenderade startdosen 2,5 mg/kg var tredje vecka. I DREAMM-7 var den genomsnittliga dosen [----] mg/kg. Den relativa dosintensiteten i studien var 50,89 procent för Blenrep med anledning av relativt omfattande dosutglesningar och dosjusteringar i studien. Företaget modellerar läkemedelskostnaden per cykel med individuella patientdata i båda behandlingsarmarna. Det innebär att studiens faktiskt administrerade dos i mg per cykel används i beräkningen av läkemedelskostnaden per cykel.¹⁴ Företaget antar kassation av läkemedel i analysen.

Blenrep och Kyprolis administreras intravenöst, medan bortezomib och Darzalex administreras subkutant. Kostnaderna för administrering är baserade på Södra sjukvårdsregionens prislista från 2025. Intravenös respektive subkutan dosering antas medföra kostnader på 7 287 kronor respektive 5 860 kronor.

Behandlingslängd

För extrapolering av KM-data för behandlingens längden i Blenrep-armen utgår företaget från sin kliniska expert som ansåg att exponentialfördelningen, som innebär att 1 procent av patienterna stod kvar på behandling med Blenrep efter 10 år, var ett kliniskt rimligt antagande. Även för behandlingens längden i kontrollarmen bedömde företagets kliniska expert att exponentialfördelning utgjorde det lämpligaste antagandet, motiverat med att 5 procent av patienterna antas stå kvar på behandling efter 5 år. För kontrollarmen är den statistiska passformen med exponentialfördelning något bättre än vad den är för Blenrep-armen.

Vårdkostnader

Företaget antar samma vårdkostnader i hälsotillstånden oavsett behandlingsarm. I Blenrep-armen inkluderas även kostnader för besök hos oftalmolog på 3 642 kronor per besök de första fyra cyklerna i enlighet med SPC.

TLV:s diskussion

TLV:s kliniska expert anser att studiens dosintensitet och utglesningar kan förväntas vara representativa även för svensk klinisk praxis. TLV undersöker inverkan på resultatet av att öka samt minska antagna genomsnittsdosen i känslighetsanalyser. TLV:s kliniska expert anger också att administreringen av Kd endast görs vid hälften av tillfällena i svensk klinisk praxis

¹⁴ Till skillnad från när RDI används genom att multipliceras med måldosen under studiens alla behandlingscykler.

relativt företagets antagande. TLV undersöker inverkan av att ändra antagandet i en känslighetsanalys.

TLV:s kliniska expert framhåller att över tid är det de patienter som tolererar Blenrep väl som kan antas stå kvar på behandling. Detta kan peka på att en extrapoleringsfördelning med något högre estimat för behandlingens längden över tid vore lämpligt att anta, då andelen patienter som står på behandling relativt andelen som är progressionsfria minskar över tid med företagets antagande. Dock anger TLV:s kliniska expert att estimatet 1 procent på behandling år 10 kan vara rimligt givet att TLV:s expert anser att företagets PFS-estimat år 10 kan vara en överskattning. I en känslighetsanalys undersöker TLV inverkan av att anta att en något högre andel patienter står på behandling över tid så att det är 3 procent på behandling år 10.

TLV använder vanligen det aktuella årets prislista från Södra sjukvårdsregionens för administreringsenhetskostnader, men då justering till 2026 års priser har en mycket liten inverkan på resultatet justerar TLV inte detta i sitt grundscenario.

TLV:s bedömning: För att bättre representera kostnader i svensk klinisk praxis bedömer TLV att kostnaden för DPd, istället för DVd, ska tillämpas i den hälsoekonomiska analysen. Läkemedelskostnaderna för kontrollarmen erhålls genom att summera de viktade kostnaderna för respektive behandlingskombination DPd, PVd och Kd¹⁵.

Efterföljande behandling

Företaget baserar antaganden om vilka efterföljande behandlingar patienterna får samt andelen patienter som får respektive efterföljande behandling på utlåtande från sin kliniska expert. Företaget efterliknar även antaganden i TLV:s utvärdering av Carvykti (Dnr 879/2024) avseende andelen patienter som antas få BCMA-riktad bispecifik antikropp. Företaget antar att det är [--] procent av de progredierade patienterna i respektive arm som får efterföljande behandling. Företaget antar även att behandlingens längden för efterföljande behandlingar pågår i median [--] månader baserat på resultat i en studie om medianöverlevnaden efter första linjens behandling [19].

Diskussion

Då det var en högre andel patienter som fått minst tre eller fler behandlingslinjer i studien som ligger till grund för den hälsoekonomiska bedömningen av Carvykti (dnr 879/2024) relativt populationen i DREAMM-7, och då ett krav för att BCMA-riktad bispecifik antikropp ska ges som behandling är att patienten fått minst tre tidigare linjer, justerar TLV ner andelen patienter som antas få Tecvayli i kontrollarmen. TLV bibehåller dock samma relativa andel av patienter som får BCMA-riktad antikropp mellan behandlingsarmarna som i bedömningen av Carvykti. Företaget antar att en andel patienter får kombinationen [---] som efterföljande behandling, men då den inte är rekommenderad av NT-rådet och daratumumab ges i tidigare linjer anser TLV:s kliniska expert att dessa patienter kommer att behandlas med kombinationen KPd. Nedan i tabell 2 presenteras antaganden om efterföljande behandling som tillämpas i TLV:s analyser.

Tabell 2. Andel patienter som får respektive efterföljande behandlingar i TLV:s analys

Efterföljande behandling	BVd-armen	Kontrollarmen
Tecvayli	35%	50%
KPd	25%	25%
KCd	19,5%	10%
PCd	19,5%	10%
Carvykti	1%	5%

¹⁵ För de läkemedel som inte ingick i DREAMM-7 har företaget antagit dosintensitet mellan 86–98 procent baserat på studien APOLLO för DPd, studien STRATUS (MM-010) för pomalidomid och NICE TA695 för Kyprolis.

TLV:s kliniska expert anser att resultaten om medianöverlevnaden efter första linjens behandling som företaget stödjer sitt antagande om behandlingens längd för efterföljande behandlingar på är utdaterade. TLV:s expert lyfter att då patientpopulationen är tripplexponerad och de flesta är refraktära är resultat från långtidsuppföljning i studien MajesTEC-1, med 2 års medianöverlevnad, ett lämpligare antagande om behandlingens längd för efterföljande behandlingar [20].

TLV:s bedömning: Baserat på utlåtanden från TLV:s kliniska expert justerar TLV vilka efterföljande behandlingar och andelen patienter som får respektive efterföljande behandling i analysen. TLV justerar även behandlingens längd för de efterföljande behandlingarna från [--] till 24 månader.

5.3 Sammanfattning av TLV:s justeringar

En sammanställning av TLV:s justeringar i den hälsoekonomiska analysen sammanfattas i tabell 3. För motiveringar av justeringarna se bedömningsrutorna i avsnitt 7.

En visualisering av justeringarna med störst påverkan på resultatet visas i figur 4.

Tabell 3. Sammanfattning av justeringar i TLV:s hälsoekonomiska analys.

Antaganden	Företaget	TLV
Genomsnittsålder vid behandlingsstart	64 år	70 år
OS DVd för kontrollarmen	Exponential fördelning	Fördelningen Weibull
OS BVd för Blenrep-armen	Fördelningen Weibull	Blenreps effektfördel upphör år 10
HR OS Kd & PVd vs DVd	Kd: [---], PVd: [---]	Kd: 1,0, PVd: 1,0
Kostnader jämförelsealternativet	100% DVd	30% DPd, 40% PVd och 30% Kd
Antaganden om efterföljande behandling	Enligt företagets kliniska expert och behandling i [--] månader	Enligt utlåtande från TLV:s kliniska expert (se tabell 2) och behandling i 24 månader

Figur 4. KM-data samt företagets och TLV:s modellering av total överlevnad

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

6 Resultat av hälsoekonomisk analys

6.1 Resultatet i företagets grundscenario

Tabell 4. Resultat i företagets grundscenario, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Blenrep	DVd	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad	[-----]	1 806 535	[-----]
Övriga sjukvårdskostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader, totalt	[-----]	[-----]	[-----]
Levnadsår (odiskonterade)	12,3	5,8	6,5
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	6,5	3,7	2,8
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			1 877 192

6.2 Resultatet i TLV:s grundscenario

Tabell 5. Resultat i TLV:s grundscenario, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Blenrep	Kontrollarmen	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad	[-----]	1 536 605	[-----]
Övriga sjukvårdskostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader, totalt	[-----]	[-----]	[-----]
Levnadsår (odiskonterade)	9,3	6,9	2,4
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	5,5	4,1	1,4
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			3 864 175

6.2.1 TLV:s känslighetsanalyser

TLV har genomfört ett antal känslighetsanalyser för att visa inverkan på resultatet av att variera osäkra antaganden. De antaganden som är förenade med en högre osäkerhet och som har en inverkan på resultatet är tidpunkten för när Blenreps effektfördel antas upphöra, vilket påverkar QALY-vinsten och vårdkostnader för det progredierade hälsotillståndet. Alternativa tidpunkter för att effektfördelen upphör som TLV undersöker är bland annat år 8 då 1 procent av patienterna antas stå på behandling och 15 procent antas vara progressionsfria, eftersom TLV:s kliniska expert menar att andelen progressionsfria patienter egentligen skulle kunna vara lägre än företagets antagande i modelleringen.

Även behandlingens längden och dosintensiteten med Blenrep inverkar på resultatet då behandlingens kostnaden med Blenrep utgör den största kostnadsskillnaden i analysen. TLV undersöker extrapolering av behandlingens längden med Weibullfördelningen, som innebär att 3 procent av patienterna antas behandlas med Blenrep vid år 10. TLV undersöker även inverkan av att anta att genomsnittsdosen ökar respektive minskar med 10 procent per cykel.

Justeringar av osäkra antaganden i analysen bedöms ha en relativt begränsad inverkan på den estimerade kostnaden per vunnet QALY, varför precisionen i resultatet bedöms som hög.

Tabell 6. TLV:s känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser		Skillnad kostnader (+/-)	Skillnad QALYs (+/-)	Kostnad/QALY
Grundscenario		[-----]	[----]	3 864 175
Diskontering 3%	0%	[-----]	[----]	3 257 170
	5%	[-----]	[----]	4 299 108
Total överlevnad: Blenrep-armen: Weibull + HR=1 år 10 Kontrollarmen: Weibull	Tidpunkt för HR=1 år 8	[-----]	[----]	4 921 793
	Tidpunkt för HR=1 år 9	[-----]	[----]	4 294 565
	Tidpunkt för HR=1 år 11	[-----]	[----]	3 549 440
	Tidpunkt för HR=1 år 12	[-----]	[----]	3 307 542
	Kontrollarmen: Exponential	[-----]	[----]	3 291 727
Nyttovikter PFS: [----] PD: [----]	-2,5%	[-----]	[----]	3 970 940
	-5%	[-----]	[----]	4 083 772
Efterföljande behandling pågår 2 år	1 år	[-----]	[----]	3 766 566
	3 år	[-----]	[----]	3 961 784
Behandlingslängd Exponentialfördelning	Weibullfördelningen	[-----]	[----]	4 235 080
Genomsnittlig dos Blenrep [----] mg/kg	+10%	[-----]	[----]	4 247 543
	+5%	[-----]	[----]	4 055 205
	-5%	[-----]	[----]	3 674 273
	-10%	[-----]	[----]	3 484 904
	Administreringar Kd: -50%	[-----]	[----]	4 065 327

6.3 Samlad bedömning av resultaten

TLV har utvärderat kombinationen BvD som andra linjens behandling av patienter med recidiverande eller refraktärt multipelt myelom. I TLV:s analys jämförs BvD med en korg av behandlingar bestående av DPd, PVd och Kd.

Den relativa effekten av BvD grundar sig på en direkt jämförande fas III-studie där BvD jämförs med DVd, vilket gör att evidensläget bedöms som starkt. TLV bedömer att det är rimligt att applicera den rapporterade relativa effekten av BvD från denna studie på jämförelsen mellan BvD mot TLV:s val av behandlingarkorg. Det råder dock osäkerhet om hur länge Blenrep kan antas ha en effektfördel relativt behandlingarna i kontrollarmen, liksom antaganden om överlevnaden över tid i kontrollarmen. Justeringar av osäkra antaganden i analysen bedöms ha en relativt begränsad inverkan på den estimerade kostnaden per vunnet QALY, varför precisionen i resultatet bedöms som hög. Mot denna bakgrund är TLV:s samlade bedömning att osäkerheten i resultaten är medelhög.

I TLV:s grundscenario är kostnaden per vunnet QALY cirka 3,9 miljoner kronor. I känslighetsanalyserna varierar kostnaden per vunnet QALY mellan cirka 3,3 och 4,9 miljoner kronor.

7 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] RCC, Myelom Nationellt vårdprogram 2025-03-04 Version: 3.3.
- [3] RCC, Myelom Kvalitetsregisterrapport, september 2022, ISBN 978-91-87663-41-3.
- [4] S. Thorsteinsdottir et al., "Dramatically improved survival in multiple myeloma patients in the recent decade: results from a Swedish population-based study," *Haematologica*, vol. 103, no. 9, pp. e412-e415, Sep 2018, doi: 10.3324/haematol.2017.183475.
- [5] Darzalex (daratumumab) vid multipelt myelom
- [6] Carvykti (ciltakabtagen-autoleucel) vid multipelt myelom, från 2 linjens behandling
- [7] Joshua Richter, Ajay Nooka, Paula Rodríguez-Otero et al. Belantamab Mafodotin Plus Proteasome Inhibition Efficacy Versus Comparators in Early Relapsed Myeloma: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Am J Hematol.* 2025 Jun;100(6):998-1009.
- [8] Vania Hungria, Pawel Robak, Marek Hus et al. Belantamab Mafodotin, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2024 Aug 1;391(5):393-407
- [9] Hungria V, Robak P, Hus M, Zherebtsova V et al. Belantamab mafodotin plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-7): updated overall survival analysis from a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2025 Aug;26(8):1067-1080.
- [10] Blenrep – EPAR
- [11] Faiz Anwer, Tommy Lan, Michael Dolph et al. Survival trends using DPd vs. other triplets in early RRMM patients: a population-adjusted indirect treatment comparison. *Future Oncol.* 2025 Jan;21(2):221-230.
- [12] Aimaz Afrough, Shebli Atrash, Barry Paul et al. Efficacy and Safety of Daratumumab, Pomalidomide, and Dexamethasone (DPd) Compared to Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (DvD) in Daratumumab-Naïve Relapsed Multiple Myeloma. *Cancers (Basel).* 2023 Oct 9;15(19):4894,
- [13] Benjamin A Derman, Jacob Ambrose, Laura L Fernandes et al. Real-world comparison of daratumumab-based regimens in relapsed/refractory multiple myeloma using health record data. *Blood Neoplasia.* 2024 Feb 15;1(1):100003
- [14] Jianming He, Heather Berringer, Bart Heeg et al. Indirect Treatment Comparison of Daratumumab, Pomalidomide, and Dexamethasone Versus Standard of Care in Patients with Difficult-to-Treat Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Adv Ther.* 2022 Sep;39(9):4230-4249.
- [15] Mateos, M. V., et al. 2020c. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma: Three-year Follow-up of CASTOR. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 20, 509-518.

- [16] Sonneveld, P., et al. . 2023. Overall Survival With Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone in Previously Treated Multiple Myeloma (CASTOR): A Randomized, Open-Label, Phase III Trial. *J Clin Oncol*, 41, 1600-9.
- [17] P. Dolan, "Modeling valuations for EuroQol health states," *Med Care*, vol. 35, no. 11, pp. 1095-108, Nov 1997, doi: 10.1097/00005650-199711000-00002.
- [18] K. Burström, M. Johannesson, and F. Diderichsen, "Swedish population healthrelated quality of life results using the EQ-5D," (in eng), *Qual Life Res*, vol. 10, no. 7, pp. 621-35, 2001, doi: 10.1023/a:1013171831202.
- [19] Kumar, S. K., et al. 2012. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. *Leukemia*, 26, 149-57.
- [20] P. Moreau et al., "Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma," *The New England journal of medicine*, vol. 387, no. 6, pp. 495-505, Aug 11 2022, doi: 10.1056/NEJMoa2203478.