

Hälsoekonomisk bedömning av Tecvayli (teclistamab)

Injektionsvätska

Utvärderad indikation

Skrivning enligt produktresumén:

Tecvayli i monoterapi är avsett 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.

Datum för beslut av underlag: 2023-08-28

Klinikläkemedelsuppdraget

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

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

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Sofi Eriksson (medicinsk utredare), Anna Eriksson (hälsoekonom) och Mattias Ahlstedt (jurist).

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

Företag: Janssen-Cilag AB

Diarienummer: 2128/2022

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm

Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm

Telefon: 08 568 420 50

www.tlv.se

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

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

Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

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

Klinikläkemedel och medicinteknik

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

TLV:s bedömning och sammanfattning

- Vid myelom (multipelt myelom) har immunsystemets plasmaceller tumöromvandlats. Varje år diagnostiseras runt 600 nya fall av myelom i Sverige. Med dagens standardbehandling uppnås oftast inte bot men patienter kan leva många år med sjukdomen.
- Tecvayli, med den aktiva substansen teklistamab, är en bispecifik antikropp, riktad mot BCMA samt CD3, som stimulerar så kallade T-lymfocyter till att döda tumörceller. Den aktuella utvärderingen avser Tecvayli i monoterapi för behandling av 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.
- Det finns flera kliniskt relevanta jämförelsealternativ. Val av behandling sker individuellt för varje patient baserat på faktorer såsom patientens ålder och samsjuklighet, respons och biverkningar på tidigare behandlingar. TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till Tecvayli är läkarens val av behandling (standard of care, SOC), vilket i den hälsoekonomiska analysen utgörs av pomalidomid- och karfilzomib-baserade behandlingskombinationer.
- Effekt och säkerhet av teklistamab har utvärderats i en fas I/II-studie (MajesTEC-1). Enligt den europeiska läkemedelsmyndighetens bedömningsrapport kan den observerade effekten, med en rapporterad total svarsfrekvens (ORR) på 63 procent, anses vara av klinisk relevans.
- Resultaten från MajesTEC-1 har jämförts indirekt med en prospektiv observationsstudie (LocoMMotion) där RRMM-patienter erhållit behandling enligt läkarens val (SOC). Teklistamab har enligt indirekta jämförelser en mer gynnsam effekt [-----] än SOC. Hur stor teklistamabs effektfördel är i relation till SOC är svårvärderad då indirekta jämförelser generellt är behäftade med osäkerheter och bör tolkas med försiktighet.
- Läkemedelskostnaden för Tecvayli uppgår till 195 623 kronor per patient och månad vid administrering varje vecka och 97 812 kronor per patient och månad vid administrering varannan vecka.
- I TLV:s grundscenario är kostnaden per vunnet QALY cirka 2,6 miljoner kronor. I TLV:s känslighetsanalyser varierar kostnaden per vunnet QALY mellan 1,9 miljoner kronor och 3,05 miljoner kronor. Resultatet är främst känsligt för antaganden gällande extrapoleringsfördelning för Tecvayli avseende OS och behandlingsduration samt antagande om vial-delning.
- Osäkerheten i resultaten är mycket hög. Det beror främst på osäkerhet förknippad med att effekten baseras på en enkelarmad fas I/II-studie med få patienter och att relativ effekt mellan Tecvayli och standardbehandling skattats genom indirekta jämförelser. Även antaganden om effekt på lång sikt är osäkra. Den främsta osäkerheten i den hälsoekonomiska analysen är överlevnad i Tecvayli-armen, eftersom långtidsdata från MajesTEC-1 saknas. Det föreligger även en osäkerhet i hur utglesning av dos kommer ske i klinisk praxis samt antagande om behandlingsduration för Tecvayli. Slutligen förekommer även osäkerheter kring företagsets val att använda landmark-modellen för att extrapolera Tecvayli, eftersom valet av landmark-punkt definierats efter analys av data.

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

Innehållsförteckning

1	Medicinskt underlag Tecvayli	1
1.1	Multipelt myelom	1
1.2	Läkemedlet	1
1.3	Behandling	2
1.4	Klinisk effekt och säkerhet	5
2	Hälsoekonomi	17
2.1	Effektmått	17
2.2	Kostnader och resursutnyttjande	22
3	Resultat	26
3.1	Företagets grundscenario	26
3.2	TLV:s grundscenario	27
3.3	Budgetpåverkan	29
3.4	Samlad bedömning av resultaten	29
4	Utvärdering från myndigheter i andra länder	30
5	Referenser	30

1 Medicinskt underlag Tecvayli

1.1 Multipelt myelom

Myelom (multipelt myelom, MM) är en hematologisk tumörsjukdom där en klonal expansion av mogna plasmaceller¹ sker i benmärgen [1-3]. Ungefär 600 nya fall av myelom diagnostiseras i Sverige årligen [2]. Medianåldern vid diagnos i Sverige är omkring 72 år. I regel är sjukdomsprogressen långsam. Sjukdomen kan vara icke behandlingskrävande vid diagnos och symptom på sjukdom kan uppkomma först efter flera år. Runt 10 procent av myelompatienterna är asymptomatisk (smoldering myeloma) vid diagnos.

Tumöromvandlade plasmacellerna producerar ofta monoklonalt immunoglobulin som kan detekteras i serum eller urin, så kallad M-komponent [2]. Komplikationer som uppstår till följd av sjukdomen är; blodbrist på grund av benmärgsinfiltration, smärtor i skelett på grund av osteopeni och lytiska destruktionser, hyperkalcemi, infektionskänslighet² samt njurpåverkan till följd av överproduktion av immunoglobulinkedjor och hög kalkhalt.

Under de senaste två decennierna har introduktionen av flertalet nya läkemedel medfört att överlevnaden vid myelom förbättrats [2, 4]. Med dagens standardbehandling uppnås inte bot, men patienterna kan leva många år med sjukdomen. Mål med behandlingen är att så länge som möjligt bibehålla patienten i remission eller med stabil sjukdomsaktivitet. Patientrelaterade faktorer av betydelse för prognosen vid behandlingskrävande sjukdom är ålder, tumörbörda, samsjuklighet, allmäntillstånd och tolerabilitet för behandling.

År 2016 levde närmare 3700 patienter med diagnosen myelom i Sverige och prevalensen förväntas öka [4]. Medianöverlevnad efter diagnos är cirka 8,6 år för patienter 65 år och yngre [4, 5]. För patienter över 65 år är medianöverlevnad cirka 3,3 år. 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].

1.2 Läkemedlet

Tecvayli innehåller den aktiva substansen teklistamab. Baserat på den europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA) nytta/riskbedömning av Tecvayli utfärdades ett villkorat marknads godkännande i hela EU den 23 augusti 2022.

1.2.1 Indikation

Tecvayli 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.

1.2.2 Verkningsmekanism

Teklistamab är en bispecifik IgG4-antikropp (IgG4-PAA³) riktad mot B-Cell mognadsantigen (B-cell maturation antigen, BCMA) samt CD3 proteinkomplex (cluster of differentiation 3). BCMA uttrycks i höga nivåer på ytan av myelomceller och CD3 uttrycks på ytan av T-lymfocyter (T-celler)[8, 9]. Med sina dubbla bindningsställen kan teklistamab föra CD3-positiva T-celler nära BCMA-uttryckande myelomceller och stimulera till T-cellsaktivering och T-cells medierad celldöd av celler som uttrycker BCMA.

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

² Återkommande infektioner på grund av cytopeni och minskad produktion av antikroppar.

³ Immunoglobulin G4-prolin, alanin, alanin.

1.2.3 Dosering/administrering

Behandling med Tecvayli ska sättas in och övervakas av läkare med erfarenhet av behandling av multipelt myelom.

Administrering av läkemedel ska ske av hälso- och sjukvårdspersonal med adekvat medicinsk utbildning och med lämplig medicinsk utrustning tillgänglig för att behandla allvarliga reaktioner, inklusive cytokinfrisättningssyndrom (CRS). Patienter behandlas fram tills sjukdomsprogress eller oacceptabel toxicitet.

Läkemedlet administreras som subkutan injektion (SC) en gång per vecka.

Företaget har ansökt om ändring av produktresumén (SmPC) gällande administreringsfrekvens av teklistamab i underhållsfas. En uppdatering av SmPC enligt "In patients who have a complete response or better for a minimum of 6 months, a reduced dosing frequency of 1,5 mg/kg SC every two weeks may be considered" godkändes av EMA 17 augusti 2023.

Enligt Tecvaylis produktresumé ska behandlingen sättas in enligt dosupptrappningsschema för att minska förekomst och allvarlighetsgraden av CRS [8]. Den rekommenderade dosen av Tecvayli är 1,5 mg/kg, efter administrering av två upptrappningsdoser om 0,06 mg/kg och 0,3 mg/kg. Upptrappningsdos 0,3 mg/kg administreras mellan dag 2–7 efter den första dosen. Första fulldos (1,5 mg/kg) ges mellan dag 2–7 efter den andra upptrappningsdosen. Tecvayli, 10 mg/ml (3 ml) injektionsvätska, används vid upptrappningsdoser. Tecvayli injektionsvätska 90 mg/ml (1,7 ml) används vid fulldos/underhållsdos.

Patienter premedicineras (kortikosteroider, antihistaminer och antipyretika) 1–3 timmar före varje dos av Tecvayli under dosupptrappningsschema för att minska risken för CRS. På grund av risken för CRS ska patienter instrueras att hålla sig i närheten av en vårdinrättning under de första två dagarna efter administrering av doser i dosupptrappningsschemat och övervakas dagligen för symptom på potentiell CRS. Dosminskning av Tecvayli rekommenderas inte.

Tills vidare rekommenderas inläggande vård i samband med doser i dosupptrappningsschemat [10]. Därefter kommer patient till mottagningen en gång per vecka för att få sin subkutana injektion

1.3 Behandling

1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Delar av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad från det nationella vårdprogrammet för myelom, version 3.1 [2].

Behandling av myelom är indicerat när kliniska symptom föreligger.

Primärbehandling

Målet med behandlingen är att få patienten symptomfri och förhindra progress av myelomorsakad organskada. Val av primärbehandling baseras i huvudsak 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 stamcellstransplantation ges konsoliderings- eller underhållsbehandling.⁵ Högdosbehandling och ASCT

⁴ Högdosbehandling med cytostatika, vanligen högdos-melfalan.

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.

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 skelett-förändringar, 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 behandlings svar bedöms ha en refraktär⁶ sjukdom.

Det finns ingen enskild rekommenderad standardbehandling vid återfall. Val av lämplig behandlingsregim beror av flera faktorer såsom patientens ålder och samsjuklighet, observerad respons och tolerabilitet av tidigare behandlingsregimer samt sjukdomens aggressivitet. De kombinationsbehandlingar som i första hand rekommenderas vid återfall inkluderar anti-CD38-antikropp om det inte använts tidigare eller en kombinationsbehandling av 3–4 preparat ur olika preparatgrupper, se Tabell 1. 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.

Tabell 1: Rekommenderade behandlingskombinationer vid återfall [2].

Behandling	
Lenalidomid-baserad behandling	
CRD	lenalidomid-cyclofosfamid-dexametason
RD	lenalidomid-dexametason (äldre och sköra patienter)
Bortezomib-baserad behandling	
VRD	bortezomib-lenalidomid-dexametason
VTD	bortezomib-talidomid-dexametason
VCD	bortezomib-cyklofosfamid-dexametason
VD	bortezomib-dexametason (äldre och sköra patienter)
Karfilzomib-baserad behandling	
KD	karfilzomib-dexametason (äldre och sköra patienter)
KCD	karfilzomib- cyklofosfamid-dexametason
KRD	karfilzomib- lenalidomid-dexametason
Kombinationsbehandling innefattande anti-CD-38-antikropp	
Dd	daratumumab-dexametason (äldre och sköra patienter)
KDD	karfilzomib-daratumumab-dexametason
DVD	daratumumab-bortezomib-dexametason
DRD	daratumumab-lenalidomid-dexametason
Pomalidomid-baserad kombination	
PD	pomalidomid-dexametason (äldre och sköra patienter)
PCD	pomalidomid-cyklofosfamid-dexametason
PVD	pomalidomid-bortezomib-dexametason
Ixazomib-baserad kombination	
IRD	Ixazomib-lenalidomid-dexametason (om per oralt alternativ önskas)

I vårdprogrammet omnämns även ytterligare behandlingsalternativ, som del av kombinationsbehandlingar eller i monoterapi, såsom VTD-PACE⁷, talidomid, panobinostat⁸, venetoclax, selinexor, belantamab mafodotin, elotuzumab, CAR-T och bispecifika T-cellsengagerande antikroppar.⁹

⁶Kvarstående/ökande sjukdomsburda under pågående behandling.

⁷Bortezomib-talidomid-dexametason (VTD) + kemoterapikombination (PACE = Cisplatin, Etoposid, Doxorubicin, Cyklofosfamid). VTD-PACE kan övervägas som brygga till ny högdosbehandling eller annan terapi.

⁸Farydak, 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.

⁹NT-rådets rekommendation är att avstå från behandling med belantamab mafodotin (Blenrep) och elotuzumab (Empliciti) vid multiplet myelom. Abecma är för närvarande inte tillgänglig i Sverige. På uppdrag från NT-rådet har TLV tagit fram ett hälsoekonomiskt underlag för Abecma (idekabtagen-vikleucel), dnr 3039/2020.

Om behandling vid återfall tolereras väl och ger god respons rekommenderas längre tids behandling eller kontinuerlig behandling fram till progress.

Återfall efter flera linjers behandling

Hos patienter som fått flertalet behandlingslinjer och där sjukdomen är avancerad bör fokus ligga på livskvalitet. Tidigare framgångsrik behandling kan återupprepas. Patienter med progress på lenalidomid, pomalidomid, bortezomib, carfilzomib och daratumumab kan vara kandidater för kliniska studier eller VTD-PACE. Behandling med venetoclax i kombination med bortezomib kan övervägas vid påvisad kromosomal avvikelse t(11;14). Bendamustin uppges som ett palliativt behandlingsalternativ.

1.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget anser att behandling enligt läkarens val, vilket inkluderar ett flertal olika behandlingskombinationer, är det relevanta jämförelsealternativet till Tecvayli. Företaget uppger att det i behandlingsriktlinjerna inte finns rekommendationer för någon enskild behandlingsregim för den patientpopulation som är indicerad för behandling med Tecvayli. Företaget hänvisar till resultat från en prospektiv kohortstudie, LocoMMotion, där 91 unika behandlingsregimer registrerats som efterföljande behandling hos patienter med återfall och refraktärt myelom efter minst tre tidigare terapier.

Jämförelsealternativ till Tecvayli i den hälsoekonomisk analysen utgörs därför av en korg med olika behandlingskombinationer. Ingående behandlingskombinationer samt dess fördelning har baserats på LocoMMotion-studien och erhållen information från intervju med klinisk expert verksam i Sverige [11]. Korgens sammansättning presenteras mer ingående i avsnitt 2.2.2, företagets hälsoekonomiska analys. Företaget har också inkommit med en komplettering där sammansättningen av korgen justerats i enlighet med den korg som använts vid hälsoekonomisk utvärdering av Abecma samt Carvykti (dnr 3039/2020, 3515/2021). Ingående behandlingskombinationer i den senare korgen är: karfilzomib-cyklofosamid-dexametason (50%), pomalidomid-bortezomib-dexametason (25%) och pomalidomid – cyklofosamid-dexametason (25 %).

TLV:s diskussion

TLV:s kliniska expert bekräftar att det inte finns någon standardbehandling för aktuell patientpopulation. Val av behandling beror på faktorer såsom patientens ålder och samsjuklighet, respons och biverkningar på tidigare behandlingar samt sjukdomens aggressivitet.

De flesta patienterna i Sverige har efter tre terapier ofta blivit refraktära/intoleranta mot bortezomib, lenalidomid och daratumumab. TLV:s expert uppger att om patienten inte erhållit en behandlingskombination innefattande pomalidomid och karfilzomib, väljs någon av dem. Behandlingskombinationer innefattande pomalidomid eller karfilzomib uppges dominera hos trippelrefraktära patienter, vilket enligt indikation är den patientpopulation som är aktuell för Tecvayli. TLV:s expert uppskattar att ungefär 80 procent av patienterna kommer få en behandlingskombination innefattande pomalidomid eller karfilzomib. Oftast föredras en kombination av tre läkemedel. Pomalidomid eller karfilzomib kombineras antingen med cyklofosamid och dexametason eller enbart med dexametason. Pomalidomid kan även kombineras med bortezomib och dexametason. För resterande andel patienter (~20 procent) uppger experten att en stor mängd olika behandlingar används.

Beroende på hur många behandlingslinjer en patient fått kan hen även exponerats för och blivit refraktära mot karfilzomib, pomalidomid och ixazomib. TLV:s expert uppger att för dessa patienter finns begränsade möjligheter och ibland återanvänds läkemedel som patienten fått tidigare. Responsduration i senare behandlingslinjer är relativt kort.

Den korg av behandlingskombinationer vars sammansättning är i enlighet med tidigare utredning av Abecma samt Carvykti innefattar de trippelkombinationer som TLV:s expert uppgett som relevanta. Relativ fördelning av pomalidomid (Imnovid) och karfilzomib (Kyprolis) i behandlingskorgen överensstämmer generellt sett väl med utlåtandet från TLV:s expert. Samtliga läkemedel är godkända för behandling av myelom. Imnovid omfattas av generell subvention. Originalläkemedlet Velcade (bortezomib) omfattas av generell subvention. Bortezomibgenerika finns tillgängligt som rekvisitionsläkemedel. Dexametason finns som generika inom läkemedelsförmånerna och ingår i periodens vara-systemet. För cyklofosfamid (Sendoxan) och karfilzomib (Krypolis) finns upphandlade priser. Enligt NT-rådets yttrande angående Kyprolis kan kombination med dexametason, med eller utan tillägg av lenalidomid, användas. NT-rådet har inte yttrat sig om ett eventuellt tillägg av cyklofosfamid till behandlingskombination (karfilzomib-dexametason).

TLV:s bedömning:

TLV delar företagets bild att läkarens val av behandling/standardbehandling vid RRMM utgörs av flera olika behandlingskombinationer. Val av behandling sker individuellt för varje patient baserat på faktorer såsom samsjuklighet, tidigare erhållen behandling, effekt samt eventuell uppkomst av biverkningar. Flera olika kombinationsbehandlingar används i klinisk praxis och det går inte att utse en enskild kombination som relevant jämförelsealternativ till Tecvayli. Det bedöms därför vara rimligt att använda en korg innefattande flera olika läkemedel för att uppskatta kostnaden för jämförelsealternativet.

TLV bedömer att jämförelsealternativ till Tecvayli i den hälsoekonomiska analysen utgörs av en korg av olika kliniskt relevanta behandlingar i enlighet med tidigare utredningar (dnr 3039/2020, 3515/2021) och innefattar: Karfilzomib-cyklofosfamid-dexametason (50%), Pomalidomid-bortezomib-dexametason (25%) och Pomalidomid-cyklofosfamid-dexametason (25%).

1.4 Klinisk effekt och säkerhet

Det kliniska underlaget för Tecvayli består av en enkelarmad Fas-I/II multikohort studie, MajesTEC-1 (NCT03145181 /NCT04557098), datauttag mars 2022 och januari 2023 [9, 12]. Hälsoekonomisk analys baseras på datauttag från januari 2023.

1.4.1 Kliniska studier

Europeiskt marknadsgodkännande (från 23 augusti 2022) för Tecvayli, med den aktiva substansen teklistamab, baseras på MajesTEC-1. Marknadsgodkännande för Tecvayli är villkorat. Företaget är ålagda att inkomma med data från en pågående fas-III studie (MajesTEC-3) och finala studieresultat från MajesTEC-1 senast 2028.

Metod

MajesTEC-1, påbörjad i juni 2017, är en multicenterstudie designad att utvärdera säkerhet, tolerabilitet, farmakokinetik och effekt av teklistamab i monoterapi. Behandling med teklistamab i studien sker fram till sjukdomsprogress, oacceptabla biverkningar, eller till studiens slut (=2 år efter sista patientens första dos). Effekttvärderingen av teklistamab omfattar 165 patienter (≥ 18 år).¹⁰

Studien inkluderar patienterna med återfall och refraktärt multipelt myelom.¹¹ Patienter i studien har tidigare fått minst tre behandlingar, inklusive en proteasomhämmare (PI), en immunmodulerare (ImiD) och en anti-CD38 monoklonal antikropp. Patienter inkluderade i studien ska också ha en mätbar sjukdom enligt gängse kriterier, definierade i riktlinjer från

¹⁰Av pivotal kohort (n=165) var n=40 från fas I och n=125 från fas II, kohort A. 98 av 165 patienter rekryterades i Europa. MajesTEC-1 inkluderar även en kohort patienter som i tidigare behandlingslinje erhållit en BCMA-riktad behandling (Kohort C). Data från kohort C (n=38) omfattas inte av underlaget.

¹¹Enligt International Myeloma Working Group (IMWG) diagnoskriterier

internationell arbetsgrupp för myelom (International Myeloma Working Group IMWG), undantaget är patienter som rekryterades under fas I [13]. Ytterligare tillämpade inklusionskriterier är prestationsförmåga och funktionsstatus 0–1 enligt skalan Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) samt adekvat lever- och njurfunktion.

Exkluderade från att ingå studien är patienter vars sjukdom har aktivt CNS-engagemang, patienter med plasmacellsleukemi eller med annan aktiv cancersjukdom (med undantag från vissa typer av lokal cancer). Patienter som nyligen genomgått stamcellstransplantation exkluderades också i studien.

Effektmått

Det primära effektmåttet i studien är objektiv responsfrekvens (Overall Response Rate, ORR), utvärderat av en oberoende granskningskommitté (independent review committee, IRC). ORR definieras som andel patienter med ett bekräftat partiellt svar eller bättre (\geq PR). Behandlings svar bedömdes enligt IMWG 2016 kriterier och utvärderades en gång per behandlingscykel.¹² Sekundära effektmått i studien är responsduration (duration of response, DOR), antal patienter med mycket god respons av behandling (very good partial remission, VGPR), antal patienter med komplett respons (CR) respektive stringent komplett respons (sCR)¹³, minimal residual disease (MRD) negativitet, progressionsfri överlevnad (PFS), total överlevnad (OS) och tid till behandlingssvar (time to response, TTR). Tid till nästa behandling (time to next treatment, TTNT) ingår som en explorativ analys. I övrigt omfattar studien incidentrapportering av biverkningar och patientrapporterade hälsorelaterad livskvalitet (EQ-5D-5L samt EORTC QLQ-C30). Definitioner för samtliga effektmått utgår från IMWG:s kriterier [14].

Resultat

Baslinjekarakteristika

För patientgrupp där effekten av behandling utvärderas (n=165) var tid mellan första och andra upptrappningsdos i median 2,9 dagar (intervall: 2–7). Tid mellan andra upptrappningsdos och första fulldos/underhållsdos (1,5 mg/kg) var i median 3,1 dagar (intervall: 2–9)[15].

Baslinjekarakteristika för studiepopulationen framgår av Figur 1. Medianålder för patienter i studien var 64,5 år (intervall: 33–84 år). Tid sedan diagnos var i median 6 år (intervall: 0,8, 22,7, genomsnitt: 6,6 år). Ungefär en tredjedel av patienterna har tidigare erhållit >5 behandlinglinjer. 78 procent av patienterna var trippelrefraktära (refraktära mot en PI, ett ImiD och en anti-CD38 monoklonal antikropp).

Doseringsfrekvens

Enligt studieprotokollet kan utglesning av underhållsdos till varannan vecka övervägas hos patienter som uppvisat behandlingsrespons. Patienterna fick den rekommenderade fas 2-dosen (1,5 mg/kg teklistamab) en gång per vecka med möjlighet att byta till varannan vecka dosering om patienterna uppnådde ett bekräftat partiellt svar (PR) eller bättre efter \geq 4 behandlingscykler (i fas I-del av studien) eller ett bekräftat komplett svar (CR) eller bättre i \geq 6 månader (i fas II-del av studien). Vid brytpunkt för datainsamling januari 2023 hade 63 patienter glesat ut doseringen av teklistamab till varannan vecka (för nio patienter har därefter dosen glesats ut till var fjärde vecka)[16].¹⁴ 85,7 procent hade vid tillfället uppnått \geq CR och 12,7 procent hade ett VGPR. Tid till utglesning av dosering var i median 11,3 månader (intervall: 3–30 mån). Vid datauttaget som genomfördes i januari 2023 rapporterades 65 procent (41/63 patienter) stå kvar på behandling med teklistamab efter skifte till varannan vecka dosering, median uppföljningstid sedan skiftet var 12,6 månader.

¹²Cykellängd för fas I är 21 dagar och för fas II 28 dagar.

¹³CR= 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.

¹⁴ En ändring av SmPC enligt "In patients who have a complete response or better for a minimum of 6 months, a reduced dosing frequency of 1.5 mg/kg SC every two weeks may be considered" godkändes av kommissionen 17 augusti 2023.

Figur 1: Demografi och baslinjekarakteristika för studiepopulation i MajesTEC-1.

Characteristic	Total (N=165)
Age	
Median (range)	64.0 (33.0–84.0)
≥75 yr — no. (%)	24 (14.5)
Sex — no. (%)	
Male	96 (58.2)
Female	69 (41.8)
Study site location— no. (%)*	
Europe	98 (59%)
Sweden	12 (7%)
North America	67 (41%)
Median time since diagnosis (range) — yr	
	6.0 (0.8–22.7)
≥1 Extramedullary plasmacytoma — no. (%)†	
	28 (17.0)
≥60% Plasma cells in bone marrow — no./total no. (%)	
	18/160 (11.2)
ECOG performance-status score — no. (%)‡	
0	55(33.3)
≥1	110 (66.7)
International Staging System class — no./total no. (%)	
I	85/162 (52.5)
II	57/162 (35.2)
III	20/162 (12.3)
High-risk cytogenetic profile — no./total no. (%)	
del(17p)	38/148 (25.7)
t(4;14)	23/148 (15.5)
t(14;16)	16/148 (10.8)
	4/148 (2.7)
Median no. of lines of previous therapy (range)	
	5 (2–14)
Previous stem-cell transplantation — no. (%)	
	135 (81.8)
Previous therapy exposure — no. (%)	
Triple-class§ Penta-drug¶	165 (100.0)
	116 (70.3)
Refractory status — no. (%)	
Immunomodulatory agent	152 (92.1)
Proteasome inhibitor**	142 (86.1)
Anti-CD38 monoclonal antibody††	148 (89.7)
Triple-class§	128 (77.6)
Penta-drug¶	50 (30.3)
Refractory to last line of therapy	148 (89.7)

Behandlingsrespons

Rapporterad ORR (sCR+CR+VGPR+PR) uppgår till 63 procent (104/165), se även Tabell 2. Tid till uppmätt initialt behandlingssvar (≥PR) var i median 1,2 månader (95% KI:0,2, 5,5 mån). Tid till att ≥VGPR eller ≥CR observerades var 2,1 respektive 3,5 mån i median.

Tabell 2: Resultat, MajesTEC-1, datauttag mars 2022 och januari 2023

Effektmått	Teklistamab n= 165 ¹⁵ mars 2022	Teklistamab n= 165 jan 2023
Uppföljningstid, median	14,1 mån (intervall: 2,4, 24,4)	22,8 mån (intervall: 2,4, 33)
Primärt effektmått n (%)		
ORR* (sCR+CR+VGPR+PR)	63% (95%KI: 55,2, 70,4)	63 % (95%KI: 55,2, 70,4),
Sekundära effektmått		
<i>Bästa respons</i>		
Komplett respons eller bättre (CR+ sCR)	39,4%	45,5%
Tid till ≥CR (median)	3,5 mån (intervall: 1,6, 16,8)	4,6 mån (intervall:1,6, 18,5)
Mycket god partiell respons (VGPR) eller bättre	58,8%	59,4%
Tid till ≥VGPR (median)	2,1 mån (intervall:0,2–10,3)	
PR	4,2%	3,6%
MR	1,2%	[----]
SD	16,4%	[----]
PD	14,5%	[----]
<i>Progressionsfri överlevnad (PFS), median</i>	11,3 mån (95%KI: 8,8, 17,1)	11,3 mån (95%KI: 8,8, 16,4)
KM-estimerad PFS (%)		
6 mån	64,4 (95%KI: 56,4, 71,3)	
9 mån	56,9 (95%KI: 48,7, 64,3)	
12 mån	48,3 (95%KI: 40,0 56,0)	
<i>Total överlevnad (OS)**, median</i>	18,3 mån (95%KI: 15,1, NE)	21,9 mån (95%KI:15,1, NE)
KM-estimerad OS		
6 mån	80,3 (95%KI: 72,9, 85,9)	
9 mån	77,2 (95%KI: 69,2, 83,4)	
12 mån	63,3 (95%KI: 55,2, 70,3)	
Responsduration (DOR)**median	18,4 mån (95%KI: 14,9, NE)	21,6 mån (95%KI:16,2, NE)
KM-estimerad DOR (%)		
6 mån	90,1 (95%KI: 82,4, 94,6)	
9 mån	80,8 (95%KI: 71,5, 87,3)	
12 mån	68,5 (95%KI: 57,7, 77,9)	
Frekvens*** Minimal Residual Disease (MRD) negativitet (tröskelnivå: 10 ⁻⁵)	26,7% (95%KI: 20,1, 34,1)	-
Tid till nästa behandling (time to next treatment, TTNT) median	12,7 mån (95%KI: 10,7, NE)	12,7 mån (95%KI: 8,7, 17,6)

*Enligt IMWG:s responskriterier från 2016 [14].

** Data avseende DOR och OS var inte mogen vid brytpunkt för datainsamling i mars 2022.

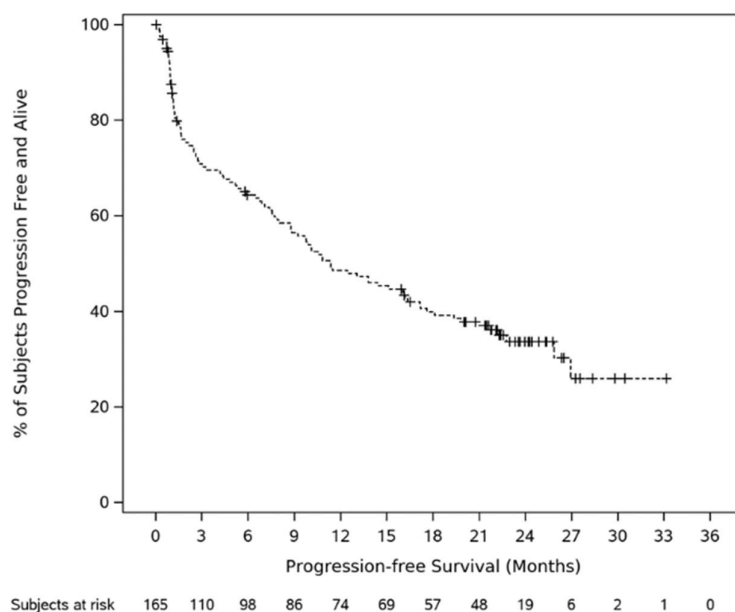
***Frekvens MRD-negativitet definieras som andelen deltagare som uppnådde MRD-negativitet vid någon tidpunkt efter första dos och före progression eller efterföljande behandling. KM= Kaplan-Meier, NE= kan ej uppskattas, KI= konfidensintervall, SD= stabil sjukdom, MR = minimal respons, PD= progressiv sjukdom, PR = partiell respons, VGPR= mycket bra partiellt svar, CR= komplett respons, sCR= stringent komplett respons

Progressionsfri överlevnad (PFS)

PFS definierades som tid från första behandlingstillfället fram till och med dokumenterad progression, enligt IMWG:s kriterier för progression, eller fram till död, oavsett orsak. Patienter där ingen händelse observerats censureras på dagen för deras sista uppföljningstillfälle eller innan start av påföljande behandlingsregim. Vid brytpunkt för datainsamling januari 2023 hade 102 händelser (62 procent) av progression eller död rapporterats [17]. PFS var i median 11,3 månader, se Tabell 2 och Figur 2.

¹⁵ Patienter som innefattas av fas I n= 40 respektive fas II kohort A = 125.

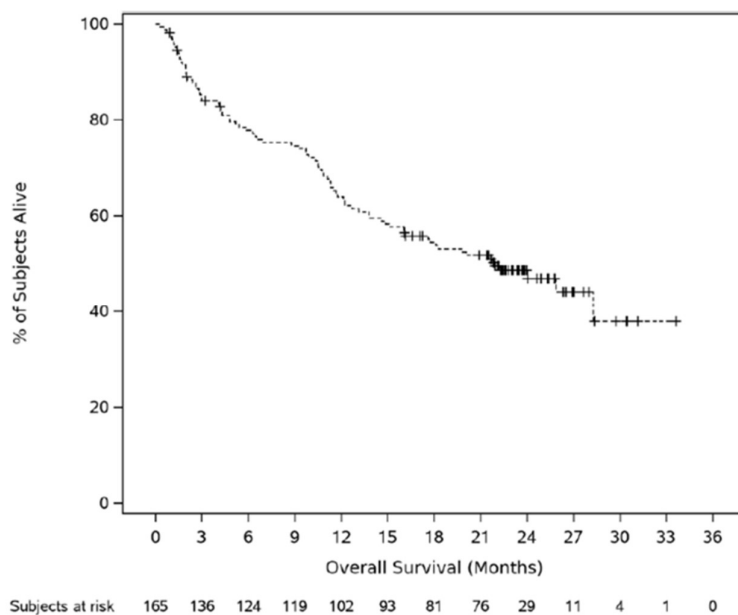
Figur 2: Kaplan Meier-kurva för progressionsfri överlevnad (utvärderat av IRC) över tid (månader) i MajesTEC-1 (n=165), brytpunkt för datainsamling januari 2023. Fram till brytpunkten för datainsamling hade 76 händelser av progression och 26 dödsfall utan progression rapporterats. 47 patienter återstår i studien.



Total överlevnad (OS)

OS definierades som tid från första behandlingstillfället till död, oavsett orsak. Vid brytpunkt för dataanalys i januari 2023 hade 84 av 165 patienter avlidit (50,9 procent), se Tabell 2. OS var i median 21,9 månader, se Figur 3.

Figur 3: Kaplan-Meierkurva för total överlevnad (OS) över tid (månader) i MajesTEC-1 (n=165), brytpunkt för datainsamling januari 2023.



Hälsorelaterad livskvalitet

Bedömningen av hälsorelaterad livskvalitet är av stor betydelse vid behandling av RRMM då sjukdomssymptom och behandlingsrelaterad toxicitet kan vara omfattande. Under studien MajesTEC-1 samlades patientrapporterade utfall in vid baslinjen och därefter varannan behandlingscykel (cykel 2–8) genom frågeformulären EORTC QLQ-C30 och EQ-5D-5L. Totalt inkluderades 110 patienter (medianuppföljningstid: 7,8 mån, svarsfrekvens: ≥ 80 procent). Från studien rapporteras behandling med teklistamab resultera i en meningsfull förbättring av patienters hälsorelaterade livskvalitet [18].

Oönskade händelser i de kliniska studierna

Totalt sett finns säkerhetsdata för 342 personer som fått minst en dos teklistamab [15]. Säkerhetsdata nedan är sammanfattad för de 165 personer som i pivotal studie erhållit den rekommenderade dosen av teklistamab. Vid brytpunkt för datainsamling mars 2022 hade 98 patienter erhållit behandling med teklistamab i minst 6 månader. Behandlingsduration var i median 8,5 månader. Antal behandlingscykler¹⁶ var i median 10 (intervall: 1–29). Relativ dosintensitet för teklistamab i aktuell patientgrupp var 93,7 procent. Förspecificerad utglesning av administreringstillfällena av teklistamab i underhållsfas beaktas inte inom ramen för relativ dosintensitet. Utsättning av teklistamab på grund av biverkningar skedde hos cirka 5 procent av patienterna. Biverkningar hanterades huvudsakligen genom avbrott i behandling och/eller senareläggning av nästa dos.

Vanligt förekommande biverkningar som rapporterades hos ≥ 20 procent av patienterna behandlad med teklistamab var: infektioner, CRS, neutropeni, anemi, trombocytopeni, lymfopeni, diarré, trötthet, illamående, feber, rodnad vid injektionsstället, huvudvärk, hosta, käkledsmärta och förstoppning. CRS rapporterades hos 72 procent av patienterna. Majoriteten av CRS biverkningar var av grad 1–2 och övergående (CRS duration var i median 2 dagar, intervall: 1–9 dagar). I vissa fall återkom CRS vid senare behandlingstillfällena. Former av neurologisk toxicitet rapporterades hos 15 procent av patienterna. Allvarliga biverkningarna (av grad 3 eller högre) som förekom hos ≥ 10 procent av patienter behandlade med teklistamab var: pneumoni, Covid-19, neutropeni, trombocytopeni, lymfopeni och anemi. Fram till och med databrytpunkt januari 2023 hade sju behandlingsrelaterade dödsfall rapporterats.

TLV:s diskussion

Marknadsgodkännande av teklistamab baseras på data från en enkelarmad klinisk studie. Patientpopulation som studerats är relativt begränsad vilket medför risk för såväl överskattad som underskattad effekt. Då enkelarmade studier innebär större osäkerhet avseende behandlingseffekt får externa data, till exempel information om sjukdomens naturlförlopp och sjukdomsheterogenitet, stor betydelse vid tolkning av studieresultat.

TLV:s bedömning av effekt och säkerhet baseras på EMA:s Committee for Medical Products for Human Use (CHMP) utvärdering av Tecvayli [15]. I CHMP:s bedömningsrapport konstateras att patienter med återfall och behandlingsrefraktärt myelom är en patientgrupp med dålig prognos och för vilka det finns få behandlingsalternativ idag. Val av primärt effektmått i studien ansågs acceptabelt utifrån förväntad andel refraktära patienter i studiepopulationen och studiens explorativa karaktär. Sett utifrån nuvarande behandlingslandskap ansågs rapporterad ORR vara av klinisk relevans. Men då studien omfattar en utvald patientgrupp antas observerade ORR sannolikt vara en överskattning. I CHMP:s bedömningsrapport lyfts också att subgruppsanalyser antyder en trend till sämre behandlingsrespons hos patienter med hög sjukdomsburda (till exempel vid högre ISS¹⁷ stadium). Små patientgrupper begränsar dock möjlighet till tolkning. Effektstorleken (ORR) bedöms vara tillräcklig för att anta en kliniskt relevant effekt även i en bredare patientpopulation.

¹⁶ Definition av behandlingscykel i fas I av studien var 21 dagar och för fas II 28 dagar.

¹⁷ International Staging System, ISS. ISS är ett prognostiskt index som kombinerar beta2-mikroglobulin som återspeglar tumörburda och njurfunktion samt albuminnivån som är relaterad till patientens allmäntillstånd.

TLV:s expert uppger att patientpopulation i MajesTEC-1 är representativ för svenska förhållande avseende tid sedan diagnos, ISS, tidigare behandlingar och refraktäritet mot olika läkemedel. Däremot exkluderas i studien patienter med exempelvis nedsatt njurfunktion. TLV:s expert uppger att i Sverige kan även patienter med flera samsjukligheter komma att få behandling med teklistamab. Med tanke på att medianåldern vid diagnos av myelom i Sverige är 72 år är troligen patientpopulationen i Sverige något äldre än studiepopulationen i MajesTEC-1. TLV:s expert uppger att förväntad ålder för motsvarande patientpopulation i Sverige kommer vara närmare 70 år i median.

I CHMP:s bedömningsrapport lyfts svagheter avseende MajesTEC-1. Enkelarmade studier medför till exempel risk för selektionsbias. Värdering av patientrapporterade utfallsmått är vidare av begränsat värde i enkelarmade studier. Även tolkningar av tidsberoende utfallsmått såsom PFS och OS är otillförlitliga i enkelarmade studier. Eftersom det saknas etablerad standardbehandling för aktuell patientgrupp anses avsaknad av en kontrollgrupp acceptabel.

Sammanfattningsvis, utifrån nuvarande behandlingslandskap är rapporterad ORR för teklistamab i monoterapi av klinisk relevans i utvärderad patientpopulation. Säkerhetsprofil av teklistamab vid initiering av behandling, inklusive vanligt förekommande biverkningar, uppges av CHMP vara tillräckligt karakteriserad. Information om exempelvis tolerabilitet vid behandling av patienter med samsjuklighet och äldre är dock begränsad. Marknadsgodkännande baseras på en studie av ett relativt begränsat antal patienter med kort uppföljningstid. Enligt CHMP:s bedömning överväger fördelarna med att göra preparatet tillgängligt riskerna som härrör från att det kliniska underlaget är mer begränsat.

TLV:s bedömning:

TLV:s bedömning av effekt baseras på CHMP:s utvärdering. I enlighet med CHMP:s bedömningsrapport antas effekten av teklistamab i monoterapi vara av klinisk relevans för patienter med återfall och behandlingsrefraktärt myelom och som har fått minst tre tidigare terapier. Betydande svagheter i studien MajesTEC-1 är avsaknaden av kontrollgrupp och begränsad tillgången till data avseende långtidsuppföljning.

1.4.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

Godkännande av teklistamab baseras på data från en enkelarmad studie, MajesTEC-1. Effekten av teklistamab i förhållande till den behandling som ges i klinisk praxis, dvs andra aktiva behandlingsregimer enligt läkarens val, härafter benämnt som standardbehandling (SOC), utvärderas därför genom indirekta jämförelser (indirect treatment comparisons, ITC:s). Företaget har utfört flera indirekta jämförelser av teklistamab kontra SOC. Effektdata avseende SOC har hämtats från olika datakällor [19-21]. Företaget har tillgång till individnivådata för samtliga studier som använts för ITC:s. Data avseende SOC i den hälsoekonomiska analysen hämtas från en prospektiv multinationell icke-interventionsstudie kallad LocoMMotion (NCT04035226).

LocoMMotion

LocoMMotion är en observationsstudie där patienter (≥ 18 år) rekryterats från 63 kliniker i Europa och 13 kliniker i USA. LocoMMotion inkluderar 248 patienter under tidsperioden augusti 2019 till oktober 2020 [11]. Syftet med observationsstudien var att utvärdera effekten av SOC och att sammanställa och beskriva behandlingsmönster i klinisk rutinverksamhet för patienter med myelom som tidigare behandlats med ett immunmodulerande medel, en proteasomhämmare och en anti-CD38-antikropp. Patienter som erhöll en behandlingsregim som del av en klinisk prövning var exkluderade från studien.

Inklusionskriterier LocoMMotion:

- Dokumenterad diagnos enligt IMWG diagnoskriterier
- ECOG 0-1
- Mätbar sjukdom enligt gängse kriterier.
- Patienter ska tidigare fått minst tre behandlingar eller vara dubbelrefraktär mot en proteasomhämmare och en immunmodulerare
- Har tidigare fått behandlingar med en proteasomhämmare, en immunmodulerare och en anti-CD38 antikropp.

Primärt effektmått i LocoMMotion är ORR, definierad som andelen patienter som uppnår ett partiellt svar eller bättre ($\geq PR$) enligt IMWG-kriterier. Viktiga sekundära effektmått inkluderar andel som uppnår CR, DOR, PFS och OS. Behandlingsrespons utvärderades, enligt gängse kriterier, av en blindad kommitté (Response Review Committee, RRC).

Relativ effekt mellan teklistamab och SOC utvärderas efter matchning av baslinjekaraktistika i patientpopulationer (matching adjusted indirect comparisons, MAIC). Parametrar för matchning valdes ut med hänsyn till både prognostiskt värde och obalanser mellan aktuella studier, och värderades och rangordnades av kliniska experter. Kovariater med många saknade värden exkluderades. Följande kovariater¹⁸ var tillgängliga och omfattades av matchningen; refraktäritet, ISS stadium, tid till sjukdomsprogress vid senaste behandlingsregim, extramedullära sjukdomsmanifestation, antal tidigare behandlingslinjer, tid sedan diagnos, genomsnittlig tid på behandling i tidigare linjer, ålder, hemoglobin- och laktatadehydrogenasnivåer, kreatinin, ECOG, kön, myelomtyp, tidigare SCT. Se även figur 4.

¹⁸ Vid MAIC utan en gemensam komparator bör alla variabler av prognostiska betydelse samt effektmöddificerare vara kända och justerade vid analys för att minska risken för bias.

Figur 4: Baslinjekarakteristika för patienter i MajesTEC-1 och LocoMMotion, före och efter matchning

Variable, %	Unadjusted Teclistamab (N=165)	Unadjusted RWPC (n=248)	Main analysis * RWPC (weighted n=248)
Refractory status			
≥Double drug refractory	22.4	26.2	22.5
Triple drug refractory ^a	12.1	23.8	12.4
Quad drug refractory ^b	35.2	32.3	29.2
Penta drug refractory ^c	30.3	17.7	35.8
ISS stage			
Stage I	53.3	34.3	54.3
Stage II	34.5	32.3	33.7
Stage III	12.1	33.5	11.9
Time to progression on last LOT, ≥3 mo	69.7	76.2	67.4
Presence of extramedullary plasmacytoma ^d	17	13.3	17.4
Number of prior LOT >4	52.7	49.2	56
Time since MM diagnosis, ≥6 years	50	52	54.2
Average duration of prior LOT			
<10 mo	24.8	22.6	25.1
10-14 mo	30.9	26.6	29.2
≥15 mo	44.2	50.8	45.7
Age ≥65 y	47.9	64.5	46.4
Hemoglobin <12 g/dL	75.2	73	77.1
LDH, <280 units/L	74.5	71.8	75.1
Creatinine clearance			
<60 mL/min	26.7	40.3	26.9
60-90 mL/min	44.2	33.9	41.9
≥90 mL/min	29.1	25.8	31.2
ECOG performance status 1	66.7	73.8	67.4
Male sex	58.2	54.4	54.2
IgG MM	55.2	41.5	57.4
Prior HSCT	81.8	64.5	82.7
White race ^e	81.2	73.4	72.9
Cytogenetic risk status			
Standard	66.7	32.3	31.4
High ^f	23	29.8	32.6
Missing	10.3	37.9	36.1

SOURCE: Adapted from van den Donk [46]

^a IPW with ATT weights ^b Refractory to 2 IMiDs and 1 PI, or 1 IMiD and 2 PIs. ^c Refractory to 2 IMiDs and 2 PIs. ^d Refractory to at least 2 IMiDs, 2 PIs, and an anti-CD38 mAb. ^e Soft-tissue mass that is not in contact with bone; does not include bone-based plasmacytomas. ^f Race in LocoMMotion: 182 patients were white, 5 patients were Black, 3 were categorized as "other" and race was not reported for the 58 remaining patients. ^g At least 1 of del(17p), t(14;16), or t(4;14).

ATT, average treatment effect on the treated; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; IMiD, immunomodulatory drug; HSCT, hematopoietic stem cell transplant; IgG, immunoglobulin G; ISS, International Staging System; LDH, lactate dehydrogenase; LOT, lines of therapy; mAb, monoclonal antibody; MM, multiple myeloma; NOBS, number of observations; PI, proteasome inhibitor; RWPC, real-world physician's choice.

För matchning används propensity score-metoden inverse probability of treatment weighting (omvänd sannolikhet för behandling viktning, IPTW) enligt tillvägagångssätt "the average treatment effect in the treated population (ATT)[22]. Tillämpning av ATT-vikter resulterar i att vid skillnader mellan två studiepopulationer är det kontrollarmen (LocoMMotion-studien) och inte interventionsarmen (MajesTEC-1) som justeras. Företaget har utfört flera känslighetsanalyser vid jämförelse av studierna.

Resultat

Samtliga av företagets indirekta jämförelser (ITC) visar en effektfördel för teklistamab jämfört med SOC. I Tabell 3 redovisas resultaten från ITC när LocoMMotion används som datakälla för SOC. Uppföljningstiden i LocoMMotion-studien vid datauttag i oktober 2022 var i median 27 månader. ITC av ORR (primärt effektmått i båda studier) visar en statistiskt signifikant effektfördel för teklistamab jämfört med SOC. [-----

-----].

Tabell 3: Oddskvot (OR)/ Hazardkvot (HR) för teklistamab vs SOC, för och efter viktning.

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).

Resultat från ITC mellan MajesTEC-1 och LocoMMotion har nyligen publicerats [22].

Företaget har även gjort indirekta jämförelser¹⁹ där effekt av SOC baserats på data från

- Flatiron Health longitudinella onkologidatabas [20]
- fyra daratumumab-studier (POLLUX3, CASTOR4, EQUULEUS5 och APOLLO6)[21]

Företaget har justerat för skillnader i studiepopulationerna som fått SOC. För matchning används propensity score-metoden, IPTW. Oddskvot/ Hazardkvot från jämförelse av ORR, PFS och OS, teklistamab kontra SOC, presenteras i Tabell 4. Resultat är i linje med resultat från jämförelse med LocoMMotion.

Tabell 4: Oddskvot/ Hazardkvot för ORR, PFS och OS vid ITC av MajesTEC-1 (teklistamab), datauttag mars 2022, vs Flatiron/daratumumabstudier (SOC).

Datakälla	ORR	PFS	OS
Flatiron IPTW ATT	-	HR: 0,43 95%KI:0,3, 0,6 p=0,0001	HR: 0,82 95%KI:0,6,1,1 p=0,23
Daratumumabstudier IPTW ATT	OR: 4,8 95KI: 3-7,7	HR: 0,59 95%KI:0,5, 0,8 p=0,0001	HR: 0,54 95%KI:0,4, 0,7 p <0,0001

OR= oddskvot, HR = hazardkvot, IPTW=inverse probability of treatment weighting, ATT=genomsnittlig behandlingseffekt hos behandlade (the average treatment effect in the treated).

¹⁹ Datauttag för MajesTEC-1 mars 2022.

TLV:s diskussion

Enligt företagets indirekta jämförelser av teklistamab (MajesTEC-1) och SOC ger behandling med teklistamab en effektfördel. Jämförelser mellan MajesTEC-1 och LocoMMotion visade bland annat att behandling med teklistamab gav en statistiskt signifikant förbättring jämfört med SOC [-----]. Vidare visar företagets indirekta jämförelser att behandling med teklistamab ger ett djupare svar (\geq CR) i förhållande till SOC. Patientpopulationen i LocoMMotion betraktas som representativ för de patienter som kan bli aktuella för teklistamab i Sverige. Resultat från jämförelser av behandlingseffekt mellan teklistamab och SOC ses som relevanta.

Indirekta jämförelser är generellt behäftade med stor säkerhet. Alla variabler av prognostisk betydelse samt effektmodifierare bör vara kända och justerade vid analys för att minska risken för bias. Resultaten från den indirekta jämförelsen med LocoMMotion stöds av övriga redovisade indirekta jämförelser, teklistamab kontra SOC, baserat på andra datakällor. Vidare informerar TLV:s kliniska expert att både PFS och DOR i MajesTEC-1 är betydligt längre än det som har observerats i tidigare studier och i klinisk praxis med andra läkemedel i denna patientpopulation.

Som en del av EMA:s utvärdering om sär läkemedelsstatus har effekten av teklistamab (studieresultat från tidigare datauttag) jämförts med CAR-T-cellsterapier (Abecma och Carvykti) godkända vid behandling av multipelt myelom [23]. Resultat från indirekta jämförelser av ORR, PFS, DOR och OS var generellt till förmån för CAR-T-cellsterapier. DOR var däremot signifikant längre med teklistamab jämfört med Abecma.

Sammanfattningsvis, företagets indirekta jämförelser visar att teklistamab har en effektfördel jämfört med SOC avseende samtliga undersökta effektmått. Att den relativa effekten baseras på indirekta jämförelser gör dock att resultatet är förknippad med osäkerhet.

TLV:s bedömning:

Baserat på företagets indirekta jämförelser bedömer TLV att effekten är till fördel för teklistamab i förhållande till läkarens val av behandling/standardbehandling vid behandling av patienter med myelom och som tidigare fått minst tre behandlingar, inklusive en proteasomhämmare (PI), en immunmodulerare (IMiD) och en anti-CD38 monoklonal antikropp. Hur stor effektfördel teklistamab har är svårvärderat utifrån befintliga data då indirekta jämförelser generellt är behäftade med osäkerhet och bör tolkas med försiktighet.

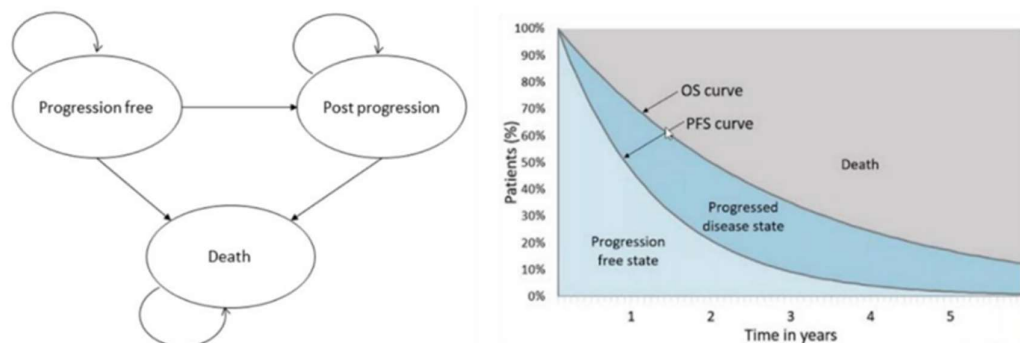
2 Hälsoekonomi

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys för patienter med återfall och refraktärt multipelt myelom där jämförelsealternativet till Tecvayli är standardbehandling (SOC). SOC utgörs av en korg av flera olika kliniskt relevanta behandlingskombinationer.

Modellen är en partitioned survival-modell som består av tre hälsotillstånd: progressionsfri sjukdom, progredierande sjukdom och död, se Figur 7. Samtliga hälsotillstånd är associerade med specifika kostnader och livskvalitetsvikter. Samtliga patienter startar i det progressionsfria hälsotillståndet, patienterna kan antingen stanna kvar där eller flytta till "progredierande sjukdom" eller "död" under varje modellcykel.

Genomsnittsåldern för patienter vid behandlingsstart är 68 år i enlighet med genomsnittlig ålder för påbörjad behandling i observationsstudien LocoMMotion. Kostnader och hälsoeffekter diskonteras med en årlig diskonteringsränta om tre procent och företaget antar en tidshorisont om 40 år i sina beräkningar, vilket ska motsvara ett livstidsperspektiv. Längden på en cykel i modellen motsvarar en vecka.

Figur 7. Företagets hälsoekonomiska modell



TLV:s bedömning: TLV:s kliniska expert uppger att medianåldern vid behandlingsstart för analyserad patient-population kommer vara högre i Sverige, närmast 70 år. Företagets antagande om att patienter i genomsnitt är 68 år vid behandlingsstart bedöms vara rimligt.

2.1 Effektmått

Kliniska data från MajesTEC-1 och LocoMMotion är baserade på datauttag med brytdatum i januari 2023 respektive oktober 2022, vilket resulterar i maximal uppföljningstid om cirka 33 månader respektive 35 månader.

2.1.1 Klinisk effekt

De viktigaste effektmåtten i företagets hälsoekonomiska modell är progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS). Eftersom modellens tidshorisont (40 år) överskrider uppföljningstiden från den kliniska studien som ligger till grund för effektoppskattningarna har företaget extrapolerat sina data.

Tecvayli

Företaget framför att en standardiserad, parametrisk modell uppvisar dålig statistisk passform till KM-estimatet från MajesTEC-1 och genererar kliniskt orimliga resultat, eftersom PFS och OS kurvorna korsar varandra tidigt i modellen. Företaget bedömer att det krävs en mer flexibel överlevnadsmodell för att modellera OS och PFS i Tecvayli-armen [24]. Till följd av sambandet mellan svar på behandling och långsiktiga resultat väljer företaget att modellera PFS och OS med en landmark-modell för Tecvayli. Landmark-modellen använder en fördefinierad landmark-punkt (i detta fall [-----]) där patienterna delas upp i två grupper, baserat på behandlingssvar. [-----]. Företaget anser att en landmark-punkt på [-----] är rimligt utifrån tillräcklig tid för att uppnå behandlingssvar, tid tillgänglig för uppföljning samt tillräckligt många händelser i grupperna för att skapa en överlevnadsmodell. Vidare framför företaget att en tydlig vändpunkt uppstår i data för PFS efter [-----]. Överlevnadskurvor med en senare landmark-punkt, [-----] (datauttag mars 2022) leder till mer instabilt resultat, vilket uppges bero på att uppföljningstiden och dataunderlaget för att passa extrapoleringsfördelningar blir mindre med en stratifiering vid [-----], jämfört med vid [-----]. [-----]. Få patienter i studien har progredierat/avlidit vid [-----]. Separata överlevnadsmodeller anpassas till respektive svarsgrupp från landmark-punkten, och viktas sedan ihop till en kombinerad överlevnadsmodell.

PFS och OS extrapoleras med [-----] fördelningen i företagets grundscenario som antar en avtagande hasard för Tecvayli. Företaget menar att det är ett rimligt antagande med avtagande hasard för Tecvayli då patienterna som är kvar är de med djupast respons och bäst hälsostatus.

Standardbehandling (SOC)

Företaget modellerar SOC utifrån en standardiserad parametrisk modell som uppvisar god visuell och statistisk passform till KM-estimatet och genererade kliniskt rimliga resultat enligt företaget. För SOC tillämpas den [-----] fördelningen för PFS och [-----] för OS.

Figur 8. KM-estimat och extrapolerad PFS i företagets grundscenario

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

Figur 9. KM-estimat och extrapolerad OS i företagets grundscenario

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

TLV:s diskussion

Extrapolering av OS

Det medför en osäkerhet att MajesTEC-1 är en enarmad studie och att relativ effekt, Tecvaylis kontra SOC, är skattad med hjälp av en indirekt jämförelse. TLV:s kliniska expert uppger att enligt nuvarande behandlingspraxis är risken för sjukdomsprogress och död konstant hos aktuell patientpopulation. Vid återfall får patienten ny behandling och förhoppningsvis får man sjukdomen under kontroll. TLV:s kliniska expert uppger att en patient som uppnår ett komplett svar (CR) kan förväntas ha lite längre överlevnad.

Vidare informerar TLV:s expert att responsduration i senare behandlingslinjer är relativt kort. Nästintill samtliga trippelrefraktära myelompatienter uppskattas ha avlidit efter 8 år med dagens standardbehandling. Andel patienter behandlade med Tecvayli som är vid liv efter 10 år uppskattas till mindre än fem procent och efter 15 år antas väldigt få patienter vara vid liv. TLV:s kliniska expert poängterar dock att MajesTEC-1 har relativt kort uppföljningstid och att uppskattningar om överlevnaden är osäkra.²⁰

I TLV:s grundscenario extrapoleras OS vid SOC med [-----], i enlighet med företagets modellering. Modelleringen av OS vid SOC stämmer väl överens med expertutlåtande avseende modellerad hasard och uppskattad överlevnad för trippelrefraktära myelompatienter som idag behandlas med standardbehandling.

I TLV:s grundscenario extrapoleras OS med generaliserad gammafördelning för Tecvayli, eftersom den har bra passform till data samt antar att cirka 6,2 procent av patienterna är vid liv efter 10 år. Generaliserad gammafördelningen antar en effektfördel för Tecvayli jämfört med SOC och leder till lite längre total överlevnad (1,64 totala odiskonterade levnadsår). Vidare antar TLV:s valda fördelning, generaliserad gamma, en initialt avtagande hasard för Tecvayli följt av en nästintill konstant hasard från ett och halvt till fem år och sist en avtagande hasard resten av tidshorizonten. Detta kan i stort sett anses rimligt utifrån TLV:s expertutlåtande, eftersom patienter som behandlas med Tecvayli får sjukdomen under kontroll under en period, men sedan är sjukdomsprogress och död konstant hos aktuell patientpopulation. Efter fem år

²⁰ Klinisk experts skattning av överlevnad vid behandling Tecvayli baseras på datauttag från mars 2022 (median uppföljningstid 14 månader).

antas hasarden vara avtagande och huruvida det är ett rimligt antagande är osäkert. Den lilla andel (1,9 procent) patienter som antas vara vid liv efter 20 år vid generaliserad gammafördelning har begränsad påverkan på resultatet.

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

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

Landmark-metoden

TLV anser att företagets val av modellering för Tecvayli-armen är förenad med osäkerheter. Metoden kan ge godtyckliga resultat beroende på bland annat val av landmark-punkt. Företagets landmark-analys (och valda tidpunkter för analys) beskrivs inte i den statistiska analysplanen (SAP) för MajesTEC-1. Val av landmark-punkt, [-----], specificerades först efter analys av data och är känslig för justering. Trots bristerna med responsbaserad modellering finner TLV tillämpad metod mer rimlig än standardmodellering, på grund av att utfallen som genereras är kliniskt trovärdiga i större utsträckning.

Extrapolering av PFS

Förändringar i extrapoleringsfördelning för PFS har relativt begränsad påverkan på kostnads-effektivitetsresultat. Samtidigt finns det inte anledning att tro att någon av de andra fördelningarna skulle vara mer lämpliga än företagets val.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets analys är förenad med mycket höga osäkerheter. Detta då olika metoder används för att modellera överlevnaden för Tecvayli respektive standardbehandling och valet av landmark-punkt kan leda till godtyckliga resultat. Vidare är effekten av Tecvayli baserad på en enkelarmad fas I/II-studie med få patienter och att den relativa effekten, Tecvayli kontra standardbehandling, har skattats genom indirekta jämförelser

I TLV:s grundscenari extrapoleras OS för Tecvayli med generaliserad gamma, eftersom den har bra passform till data och anses lämplig utifrån kliniskt expertutlåtande. TLV finner inga skäl att ändra företagets extrapoleringsantagande avseende OS och PFS för standardbehandling eller PFS för Tecvayli.

2.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Nyttovikterna är hämtade från MajesTEC-1. I MajesTEC-1 samlades EQ-5D-5L data in vid följande tidpunkter:

- Baslinje
- Dag 1 av varje jämn 28-dagars cykel under behandlingen (dvs. dag 1 av cykel 2, 4, 6, 8, 10 etc.)
- Var [-----] (± 2 veckor) efter initial indikation på progressiv sjukdom eller avslutad behandling (det som inträffade först)

Företaget har kommit in med tidsberoende nyttovikter i modellen upp till [-----] enligt Tabell 5, och därefter överförs den sista uppskattningen [-----] till alla efterföljande cykler. För patienter som progredierat i sin sjukdom antas en nyttovikt på [-----] baserat på MajesTEC-1.

Tabell 5. Tidsberoende nyttovikter i företagets hälsoekonomiska analys

Tidsperiod ([-----])	Nyttovikter progressions fri sjukdom	Referens
[-----]	[-----]	Janssen [25]
[-----]	[-----]	
[-----]	[-----]	
[-----]	[-----]	
[-----]	[-----]	
[-----]	[-----]	
[-----]	[-----]	
[-----]	[-----]	
[-----]	[-----]	
[-----]	[-----]	
[-----]	[-----]	
[-----]	[-----]	
[-----]	[-----]	

På begäran av TLV har företaget även inkommit med tillståndsspecifika nyttovikter. De tillståndsspecifika nyttovikterna baseras på data från MajesTEC-1. Företaget tillämpar tillståndsspecifika nyttovikter i sitt grundscenario.

Tabell 6. Hälsotillståndspecifika nyttovikter i företagets hälsoekonomiska analys

Progressionsfri sjukdom	Progredierad sjukdom	Referens
[-----]	[-----]	Janssen [25]

TLVs diskussion

TLV anser det vara fördelaktigt att den hälsoekonomiska analysen utgår från nyttovikter baserade på data från samma kliniska studie som använts för att skatta Tecvaylis behandlingseffekt (MajesTEC-1). TLV justerar antagande om hälsorelaterad livskvalitet i känslighetsanalyser.

Skattad livskvalitet hos normalbefolkningen i motsvarande ålder som genomsnittspatienten i företagets modell uppgår till 0,80²¹ enligt Burström K. *et al.* [26]. TLV:s kliniska expert uppger att patienter med avancerat multipelt myelom som erhållit flera linjers behandling sannolikt mår mycket sämre än normalbefolkningen.

Vidare uppskattar TLV:s kliniska expert att den förväntade genomsnittsåldern för patienter aktuella för behandling med Tecvayli i Sverige är närmare 70 år. Patienterna som går in i modellen bör således naturligt ha en något lägre livskvalitet än för patienter vid behandlingsstart i MajesTEC-1 som är 63,9 år. Nyttovikterna är inte åldersjusterade.

²¹ Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D

TLV:s bedömning: I TLV:s grundscenario tillämpas tillståndsspecifika nyttovikter. Dessa uppgår till [-----] för det progressionsfria hälsotillståndet och [-----] för progredierad sjukdom.

2.2 Kostnader och resursutnyttjande

2.2.1 Kostnader för läkemedlet

Läkemedelskostnader för Tecvayli

Företagets pris för Tecvayli är 9 503,69 kronor injektionsvätska, lösning 10 mg/ml och 48 271,85 kronor injektionsvätska, lösning 90 mg/ml. Injektionsflaskorna är endast avsedda för engångsbruk enligt produktresumén för Tecvayli. Rekommenderad dos för Tecvayli är 1,5 mg/kg som subkutan injektion varje vecka efter upptrappningsdoser på 0,06 mg/kg följt av 0,3 mg/kg. Patienter i MajesTEC-1 kunde även skifta till att administreras varannan vecka (som beskrivits i avsnitt 1.4.1), vilket tas hänsyn till i modellen.

I företagets analys antas en relativ dosintensitet på [-----], i enlighet med uppmätt användning i MajesTEC-1; dosintensiteten beaktar enbart skippade doser och ej reducerad doseringsmängd vid administreringstillfället och leder därför inte till någon ytterligare kassation. Läkemedelskostnaden för Tecvayli hos en patient med genomsnittlig vikt (75 kg) uppgår till 195 623 kronor per patient och månad vid administrering varje vecka och 97 812 kronor per patient och månad vid administrering varannan vecka.

Administreringsfrekvens

[-----]

 -----]

Läkemedelskostnader för standardbehandling

Kostnaden för SOC baseras på AUP hämtade från TLV pris- och beslutsdatabas eller apoteket.se, se Tabell 7 [27, 28]. Dosering baseras på de svenska behandlingsriktlinjerna för multipelt myelom och respektive läkemedels produktresumé. Företaget antar en relativ dosintensitet för SOC på 100 procent utom för Karfilzomib som antar en relativ dosintensitet på 92,8 procent. I företagets hälsoekonomiska analys utgörs SOC av en korg av flera olika kliniskt relevanta behandlingskombinationer bestående av KcD (50%), Pvd (25%) och PcD (25%).

Tabell 7. Läkemedelskostnad för standardbehandling (SOC), AUP

Läkemedel	Administrations-sätt	Styrka	Förpackningsstorlek	AUP (SEK)	Administreringskostnad*	Referens
Bendamustin	i.v.	100 mg	1	2,097	6,037	[27]
Bortezomib	s.c.	2.5 mg/ml	1,4 ml	594	3,076	[28]
Karfilzomib	i.v.	60 mg	1	10,753	6,037	[27]
Cyklofosamid	p.o.	50 mg	100	474	-	[27]
Daratumumab	s.c.	1,800 mg	1	55,489	3,076	[27]
Dexametason	p.o.	4 mg	100	512	-	[27]
Lenalidomid	p.o.	25 mg	21	287	-	[28]
Pomalidomid	p.o.	4 mg	21	66 064,73	-	[27]

*Per behandlingstillfälle

Kassation

En patient som får underhållsdos (1,5 mg/kg) och väger 70–79 kg erhåller 108 mg (injektionsvoly 1,2 ml). En injektionsflaska (1,7 ml á 90 mg/ml) innehåller 153 mg, vilket leder till en kassation om 45 mg per patient och injektionsflaska. Enligt produktresumén för Tecvayli ska de förberedda sprutorna administreras omedelbart. Om omedelbar administrering inte är möjlig, ska förvaringstiden för den förberedda sprutan inte vara längre än 20 timmar. Företaget gör antagandet att större kliniker i Sverige med fler än fyra patienter som behandlas Tecvayli varje vecka schemaläggs samma dag för att minska kassation. I företagets analys antas 75 procent kassation av läkemedlet.

TLV:s diskussion

TLV anser att företagets antagande om att större kliniker med fler än fyra patienter kommer att schemalägga läkemedelsadministrering för flera patienter inom en tidsperiod på 20 timmar för att minska kassation av läkemedlet är ett antagande förenat med osäkerhet. I TLV:s grundscenario antas patienter inte dela vial.

[-----]
-----]
-----].

TLV:s bedömning: Som framgått i avsnitt 1.3.2 baseras jämförelsealternativet på en korg bestående av KCd (50%), PVd (25%) och PCd (25%). För vissa kombinationer som TLV använder som jämförelsealternativ är det officiella priset mycket högt. Den reella kostnaden kan dock vara lägre till följd av olika rabatter. Karfilzomib (Kyprolis) har nationella konfidentiella avtal. Därmed går det inte att för dessa bedöma i vilken utsträckning kostnaderna i tabellerna motsvarar de reella kostnaderna. TLV redovisar en tabell med kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår vid olika prisnivåer på läkemedlet.

TLV justerar administreringskostnaderna till Södra sjukvårdsregionens prislista från 2023.

TLV tar inte hänsyn till möjligheten att dela vial för att minska kassation av läkemedel i TLV:s grundscenario, men kommer visa hur detta antagande påverkar resultatet i känslighetsanalyser.

Behandlingsduration

Behandlingsduration baseras på TTD-data från MajesTEC-1 för Tecvayli och LocoMMotion för SOC. I företagets grundscenario extrapoleras TTD-kurvan med [-----] för Tecvayli och SOC, [-----].

Figur 11: Företagets extrapolering av behandlingsduration och PFS

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

TLV:s diskussion

Tecvayli

TLV anser att företagets modellering av behandlingstiden för Tecvayli är förenad med osäkerhet. Avståndet mellan TTD- och PFS-kurvorna i Tecvayli-armen blir större efter MajesTEC-1 maximala uppföljningstid. Uppföljningstiden i MajesTEC-1 är begränsad till cirka tre år. TLV modellerar behandlingstiden för Tecvayli med [-----] som visar bra passform till TTD-data, för att minska avståndet mellan PFS-kurvan och TTD-kurvan. Antagande om behandlingstid är osäker och har stor påverkan på resultatet. TLV visar hur detta antagande påverkar resultatet i känslighetsanalyser.

Figur 12: TLV:s extrapolering av behandlingstid och PFS

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

Standardbehandling (SOC)

Förändringar i extrapoleringsfördelning av behandlingstiden för SOC-armen har relativt begränsad påverkan på kostnadseffektivitetsresultat. Samtidigt finns det inte anledning att tro att någon av de andra fördelningarna skulle vara lämpligare än företagets val.

TLV:s bedömning: TLV modellerar behandlingstiden för Tecvayli med [-----] för att minska avståndet mellan TTD-kurvan och PFS-kurvan. Antagande om behandlingstid har stor påverkan på resultatet och TLV visar hur detta antagande påverkar resultatet i känslighetsanalyser.

2.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

På grund av risken för cytokinfrisättningssyndrom (CRS), se avsnitt 1.2.3, bör patienterna befinna sig i anslutning till ett sjukhus och övervakas i 48 timmar efter att upptrappningsdoser och första underhållsdos har administrerats. I den hälsoekonomiska modellen antas en fyra dagars sjukhusvistelse i första cykeln och två dagars sjukhusvistelse i andra cykeln och inkluderas i kostnaderna för Tecvayli.

Tabell 8. Kostnad för sjukhusvistelse för Tecvayli

Läkarbesök	Antal	Kostnad per dag	Referens
Tecvayli sjukhusvistelse, vecka 1	4	9 684 kr	Janssen Regionala priser och ersättningar för Södra sjukvårdsregionen [25, 29]
Tecvayli sjukhusvistelse, vecka 2	2		

I företagets hälsoekonomiska modell inkluderas kostnader för efterföljande behandling och antas vara samma i både Tecvayli och SOC, se Tabell 9.

Tabell 9. Kostnad för efterföljande behandling per månad, AUP

	Tecvayli	Standardbehandling	Referens
Andel som får efterföljande behandling	52,6%	52,6%	Djebbari <i>et al.</i> 2020 [30]
Mediantid för efterföljande behandling (månader)	5,77	5,77	Yong <i>et al.</i> 2016 [31]
Total kostnad per månad (SEK)	92 301 kr	92 301 kr	
Behandlingskombinationer för de som får efterföljande behandling			
Efterföljande behandling	Andel patienter	Andel patienter	
Kd	16,75%	16,75%	LocoMMotion [11, 22] och företagets kliniska expert
KCd	13,88%	13,88%	
KRd	15,79%	15,79%	
DVd	10,51%	10,51%	
PCd	15,79%	15,79%	
Pd	13,88%	13,88%	
Bendamustine	13,40%	13,40%	

Resursutnyttjande

I Tabell 10, presenteras resursutnyttjande för hälsostadierna progressionsfri överlevnad och progredierad överlevnad.

Tabell 10. Resursutnyttjande per vecka

Resursutnyttjande	Före progression	Efter progression	Kostnad	Referens
Hematologi besök	0,25	0,25	3 333 kr	[29, 32]
Blodprov	0,25	0,25	70 kr	
Biokemi	0,25	0,25	226 kr	
Proteinelektrofores	0,25	0,25	159 kr	
Kvantitativt immunglobulintest	0,25	0,25	362 kr	
Kvantifiering av fria lätta kedjor i urin	0,25	0,25	28 kr	

TLV:s diskussion

TLV:s kliniska expert uppger att ett läkarbesök i månaden är rimligt, men att för patienter som progredierat i sin sjukdom tas prover något tätare, i snitt två gånger i månaden.

TLV:s kliniska expert uppger att ungefär 80 procent av patienterna förväntas få en behandlingskombination innefattande pomalidomid eller karfilzomib (se även avsnitt 1.3.2). Behandlingskombination innefattande lenalidomid (till exempel KRd) är mindre vanlig då patienter ofta är lenalidomid-refraktära. Justering av efterföljande behandling har liten påverkan på resultatet, och TLV väljer därmed att behålla den kombination av efterföljande behandling som företaget antagit i sitt grundscenario.

TLV:s bedömning:

TLV ökar antalet prover till 0,5 per vecka för patienter som har progredierat i sin sjukdom.

2.2.3 Övriga direkta kostnader

Företaget inkluderar kostnader för vård kopplad till biverkningar efter behandling med Tecvayli respektive SOC. Justeringar i kostnader för biverkningar har liten påverkan på resultatet varpå TLV inte har bedömt huruvida de är rimliga eller ej.

Företaget antar en inflationsjusterad engångskostnad om 76 671,40 kronor för vård i livets slutskede oavsett behandling baserat på TLV:s utvärdering av Polivy 2020 (dnr 2889/2019).

2.2.4 Indirekta kostnader

Företaget redovisar inga indirekta kostnader.

3 Resultat

Enligt företagets grundscenari som presenteras i avsnitt 3.1.2 uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till 2 miljoner kronor för Tecvayli jämfört med standardbehandling. Företaget har även inkommit med känslighetsanalyser vilka sammanfattas i avsnitt 3.1.3.

Enligt TLV:s grundscenari uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 2,6 miljoner kronor, se avsnitt 3.2.2. Utöver TLV:s grundscenari presenterar TLV även känslighetsanalyser vilka redovisas i avsnitt 3.2.3.

3.1 Företagets grundscenari

3.1.1 Antaganden i företagets grundscenari

- Korgen av jämförelsealternativ består av de tre trippelkombinationerna (KcD), (PvD) (PCd) i förhållandet 50 procent, 25 procent, 25 procent.
- PFS, OS och TTD-kurvan extrapoleras med [-----] för Tecvayli.
- PFS och TTD-kurvan extrapoleras med [-----] och OS extrapoleras med [-----] för SOC.
- Effektdata baseras för Tecvayli på den kliniska studien MajesTec-1 och för jämförelsealternativet på prospektiv studien LocoMMotion.
- Företaget antar 25 procent vial-delning av läkemedel Tecvayli och för SOC/efterföljande behandling karfilzomib, daratumumab, bortezomib och bendamustin.

3.1.2 Resultatet i företagets grundscenari

Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår uppgår enligt resultatet från företagets grundscenari till cirka 2 miljoner kronor för Tecvayli jämfört med standardbehandling, se Tabell 11. Behandling med Tecvayli genererar cirka [-----] mer i behandlingskosten än standardbehandling och genererar 1,14 fler kvalitetsjusterade levnadsår.

Tabell 11. Resultat i företagets grundscenari

	Tecvayli	Standardbehandling	Skillnad
Läkemedelskostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Administreringskostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Efterföljande behandling	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga sjukvårdskosten	[-----]	[-----]	[-----]
Totala kostnader	3 159 216 kr	910 683 kr	2 248 532 kr
Progressionsfria levnadsår (odiskonterade)	[-----]	[-----]	[-----]
Levnadsår (odiskonterade)	3,57	1,63	1,94
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	2,24	1,11	1,14
Kostnad per vunnet levnadsår		1 455 334 kr	
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår		1 980 612 kr	

3.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget har genomfört ett antal känslighetsanalyser. Enligt dessa har antaganden om tids-horisont, vialdelning samt valet av extrapoleringsfördelning för OS stor påverkan på resultatet. Företagets känslighetsanalyser presenteras i Tabell 12.

Tabell 12. Företagets känslighetsanalyser

Parametrar	Grundscenario	Känslighetsanalyser	+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Grundscenario			2 248 532 kr	1,14	1 980 612 kr
Startålder	68 år	64 år	2 256 288 kr	1,16	1 944 180 kr
		70 år	2 243 735 kr	1,12	2 003 236 kr
Tidshorisont	40 år	5 år	1 945 047 kr	0,50	3 913 069 kr
		10 år	2 130 215 kr	0,84	2 547 224 kr
		15 år	2 195 952 kr	1,00	2 203 258 kr
		20 år	2 228 343 kr	1,08	2 058 585 kr
		30 år	2 247 818 kr	1,13	1 983 035 kr
Diskonterings-ränta	Kostnader 3% QALYs 3%	Kostnader 0% QALYs 0%	2 405 946 kr	1,42	1 696 946 kr
		Kostnader 5% QALYs 5%	2 166 671 kr	1,00	2 170 063 kr
		Kostnader 3% QALYs 0%	2 248 532 kr	1,42	1 585 402 kr
Vialdelning	25%	50%	2 062 899 kr	1,14	1 817 097 kr
		75%	1 877 265 kr	1,14	1 653 582 kr
Tecvayli överlevnads-kurvor	[-----]	Lognormal	2 274 290 kr	1,35	1 689 705 kr
		Exponentiell	2 230 063 kr	0,92	2 418 256 kr
	[-----]	Lognormal	2 211 130 kr	1,14	1 937 176 kr
		Exponentiell	2 368 271 kr	1,11	2 124 599 kr
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

3.2 TLV:s grundscenario

3.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario:

Nedan listas de viktigaste antaganden som skiljer sig mellan företagets och TLV:s grundscenario:

- OS för Tecvayli extrapoleras med generaliserad gammafördelning.
- TTD-kurvan för Tecvayli extrapoleras med [-----].
- TLV antar ingen vial-delning av läkemedel Tecvayli och för SOC/efterföljande behandling karfilzomib, daratumumab, bortezomib och bendamustin.

3.2.2 Resultatet i TLV:s grundscenario

TLV:s grundscenario visar att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår uppgår till cirka 2,6 miljoner kronor, se Tabell 13. Behandling med Tecvayli genererar cirka [-----] kronor mer i behandlingskostnader än standardbehandling och genererar 1,02 fler kvalitetsjusterade levnadsår.

Tabell 13. Resultat i TLV:s grundscenario

	Tecvayli	Standardbehandling	Skillnad
Läkemedelskostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Administreringskostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Efterföljande behandling	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga sjukvårdskostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Totala kostnader	3 544 893 kr	941 769 kr	2 603 124 kr
Progressionsfria levnadsår (odiskonterade)	[-----]	[-----]	[-----]
Levnadsår (odiskonterade)	3,31	1,63	1,68
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	2,13	1,11	1,02
Kostnad per vunnet levnadsår		2 603 124 kr	
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår		2 559 126 kr	

3.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

TLV har genomfört känslighetsanalyser för variabler med viss eller stor osäkerhet, se Tabell 14. Några faktorer som har märkbar inverkan på resultatet är valet av extrapoleringsfördelning för Tecvayli avseende OS och TTD-kurvan samt antagande om vial-delning.

I TLV:s känslighetsanalyser varierar kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår mellan cirka 1,9 miljoner och 3,05 miljoner kronor för behandling med Tecvayli jämfört med SOC.

Tabell 14. TLV:s Känslighetsanalyser

Parametrar	Grundscenario	Känslighetsanalyser	+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
TLV:s grundscenario			2 603 124 kr	1,02	2 559 126 kr
Tidshorisont	40 år	10 år	2 444 204 kr	0,80	3 053 206 kr
		20 år	2 577 283 kr	0,98	2 633 808 kr
		30 år	2 602 237 kr	1,02	2 561 474 kr
Ålder på patienter	68 år	70 år	2 597 142 kr	1,00	2 584 962 kr
		72 år	2 590 154 kr	0,99	2 612 776 kr
Nyttovikter	Tillståndsspecifika	Tidsspecifika	2 603 124 kr	1,05	2 477 431 kr
Vial-delning	0%	25 %	2 406 469 kr	1,02	2 365 794 kr
		50 %	2 209 813 kr	1,02	2 172 462 kr
OS Tecvayli	Generaliserad gamma	Log-logistisk	2 615 468 kr	1,14	2 303 825 kr
		Log-normal	2 645 831 kr	1,35	1 965 745 kr
		Log-logistisk HR=1 när 5% är progressionsfria	2 565 372 kr	1,02	2 810 762 kr
PFS	[-----]	[-----]	2 622 081 kr	1,03	2 557 556 kr
		[-----]	2 632 399 kr	1,03	2 567 515 kr
Behandlingsduration Tecvayli	[-----]	[-----]	2 434 947 kr	1,02	2 393 791 kr
		[-----]	2 859 087 kr	1,02	2 810 762 kr
Kostnader för efterföljande behandling	Företagets grundscenario	25% Kd, 25% KRd, 25% PCd, 25% PVd	2 613 056 kr	1,02	2 568 890 kr
		-10%	2 594 156 kr	1,02	2 550 309 kr
		+10%	2 612 093 kr	1,02	2 567 942 kr
Diskonteringsränta	3%	0%	2 809 628 kr	1,21	2 262 847 kr
		5%	2 496 138 kr	0,91	2 752 772 kr
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

3.2.4 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

I Tabell 15 presenteras kostnaden per vunnet QALY från TLV:s grundscenario vid olika prisnivåer av Tecvayli relativt SOC.

Tabell 15: Kostnad per QALY vid olika prisnivåer (miljoner kronor) - Tecvayli relativt SOC

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

3.2.5 Osäkerhet i resultaten

Osäkerheten i resultaten bedöms som mycket hög. Den allt överskuggande osäkerheten är överlevnaden för patienter som behandlas med Tecvayli, då tillgången på långtidsdata är relativt begränsad. Överlevnadsanalys enligt Landmark-metod bidrar också till osäkerhet i resultatet genom val av landmark punkt definierats efter analys av data. Även att MajesTEC-1 inte har någon jämförelsearm introducerar ett mått av osäkerhet då den relativa effekten baseras på indirekta jämförelser.

3.3 Budgetpåverkan

Uppskattningar om patientantal aktuella för behandling med Tecvayli och uppskattat försäljningsvärdet återfinns inte i underlag från företaget.

Omkring 600 nya fall av myelom diagnostiseras per år i Sverige [2, 4]. Tillgängliggörandet av nya behandlingsalternativ har lett till att prognosen för sjukdomen förbättrats och prevalensen av myelom har ökat succesivt. Mer än 4500 personer levde med sjukdomen i Sverige 2020 [4, 33]. Antal patienter med trippelresistent sjukdom i Sverige är inte klarlagt. I tidigare bedömningsrapporter för regionernas samverkansmodell uppskattas antalet patienter till mellan 50 och 100 per år [10, 34].

Enligt nuvarande godkänd indikation för Tecvayli positioneras läkemedlet som fjärde linjens behandling eller senare behandlingslinje.

3.4 Samlad bedömning av resultaten

TLV har gjort en hälsoekonomisk bedömning av Tecvayli vid indikationen RRMM. Relevant jämförelsealternativ utgörs av standardbehandling som är en korg av flera olika kliniskt relevanta behandlingskombinationer. I TLV:s grundscenario är kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår cirka 2,6 miljoner kronor. Osäkerheten i resultaten bedöms som mycket hög. Det beror främst på osäkerhet förknippad med att effekten baseras på en enkelarmad fas I/II-studie med få patienter och att relativ effekt mellan Tecvayli och standardbehandling skattats genom indirekta jämförelser. Även antaganden om effekt på lång sikt är osäkra. Den främsta osäkerheten i den hälsoekonomiska analysen är överlevnad i Tecvayli-armen, eftersom långtidsdata från MajesTEC-1 saknas. Det föreligger även en osäkerhet i hur utglesning av dos kommer ske i klinisk praxis samt antagande om behandlingsduration för Tecvayli. Slutligen förekommer även osäkerheter kring företagets val att använda landmark-modellen för att extrapolera Tecvayli, eftersom valet av landmark-punkt definierats efter analys av data. Trots

bristerna med landmark-modellen finner TLV tillämpad metod mer rimlig än standardmodellering.

4 Utvärdering från myndigheter i andra länder

Ej aktuellt då inga utvärderingar finns tillgängliga.

5 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 2022-06-14 version: 3.1, 2022.
- [3] 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.
- [4] RCC, Myelom Kvalitetsregisterrapport, september 2022, ISBN 978-91-87663-41-3.
- [5] 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.
- [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] EMA, "Tecvayli: EPAR- Product Information " 07/03/2023 2023.
- [9] 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.
- [10] Teklistamab vid relapserat eller refraktärt multipelt myelom. Tidig bedömningsrapport, 2022-06-10.
- [11] M. V. Mateos *et al.*, "LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma," *Leukemia*, vol. 36, no. 5, pp. 1371-1376, May 2022, doi: 10.1038/s41375-022-01531-2.
- [12] S. Z. Usmani *et al.*, "Teclistamab, a B-cell maturation antigen x CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MajesTEC-1): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 study," *Lancet (London, England)*, vol. 398, no. 10301, pp. 665-674, Aug 21 2021, doi: 10.1016/S0140-6736(21)01338-6.
- [13] R. A. Kyle and S. V. Rajkumar, "Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma," *Leukemia*, vol. 23, no. 1, pp. 3-9, Jan 2009, doi: 10.1038/leu.2008.291.
- [14] 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.
- [15] EMA, Tecvayli: EPAR - Public Assessment Report vol. EMA/CHMP/644929/2022, 13/10/2022 2022.

- [16] L. Karlin *et al.*, "Durability of responses with biweekly dosing of teclistamab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma achieving a clinical response in the majesTEC-1 study," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 41, no. 16_suppl, pp. 8034-8034, 2023, doi: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.8034.
- [17] P. Moreau *et al.*, "Long-term follow-up from MajesTEC-1 of teclistamab, a B-cell maturation antigen (BCMA) x CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM)," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 41, no. 16_suppl, pp. 8011-8011, 2023, doi: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.8011.
- [18] T. G. Martin *et al.*, "Health-related quality of life in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) treated with teclistamab, a B-cell maturation antigen (BCMA) x CD3 bispecific antibody: Patient-reported outcomes in MajesTEC-1," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 40, no. 16_suppl, pp. 8033-8033, 2022, doi: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.8033.
- [19] M. V. Mateos *et al.*, "Comparative Efficacy of Teclistamab Versus Physician's Choice of Therapy in the Long-term Follow-up of APOLLO, POLLUX, CASTOR, and EQUULEUS Clinical Trials in Patients With Triple-class Exposed Relapsed or Refractory Multiple Myeloma," *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, vol. 23, no. 5, pp. 385-393, May 2023, doi: 10.1016/j.clml.2023.02.006.
- [20] A. Y. Krishnan *et al.*, "Comparative effectiveness of teclistamab versus real-world treatments for patients with triple-class exposed (TCE), relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM)," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 40, no. 16_suppl, pp. 8036-8036, 2022, doi: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.8036.
- [21] M.-V. Mateos *et al.*, "Indirect treatment (tx) comparison of teclistamab (tec) in MajesTEC-1 versus physician's choice of therapy in the long-term follow-up of the CASTOR, POLLUX, EQUULEUS, and APOLLO trials in patients (pts) with triple-class exposed (TCE), relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM)," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 40, no. 16_suppl, pp. 8034-8034, 2022, doi: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.8034.
- [22] P. Moreau *et al.*, "Comparative Efficacy of Teclistamab Versus Current Treatments in Real-World Clinical Practice in the Prospective LocoMMotion Study in Patients with Triple-Class-Exposed Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma," *Adv Ther*, vol. 40, no. 5, pp. 2412-25, Mar 24 2023, doi: 10.1007/s12325-023-02480-7.
- [23] EMA, Tecvayli: Orphan designation withdrawal assessment report, 13/10/2022.
- [24] NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 21: Flexible Methods for Survival Analysis " 23 January 2020.
- [25] Janssen, "[-----]."
- [26] K. Burstrom, M. Johannesson, and F. Diderichsen, "Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D," *Qual Life Res*, vol. 10, no. 7, pp. 621-35, 2001, doi: 10.1023/a:1013171831202.
- [27] Apoteket.se prisdatabas, 2022. [Online]. Available: <https://www.apoteket.se/> .
- [28] TLV:s pris- och beslutsdatabas, 2022. [Online]. Available: <https://www.tlv.se/beslut/sok-i-databasen.html>.
- [29] Regionala priser och ersättningar för Södra sjukvårdsregionen, 2022. [Online]. Available: <https://sodrasjukvardsregionen.se/download/regionala-priser-och-ersattningar-for-sodra-sjukvardsregionen-2022/?wpdmdl=24791&masterkey=61decc148fc78> .
- [30] F. Djebbari *et al.*, "Resource implications of bortezomib therapy in a large UK cohort: An evaluation study," *J Oncol Pharm Pract*, vol. 25, no. 8, pp. 1995-1998, Dec 2019, doi: 10.1177/1078155219866500.
- [31] K. Yong *et al.*, "Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice," *Br J Haematol*, vol. 175, no. 2, pp. 252-264, Oct 2016, doi: 10.1111/bjh.14213.
- [32] Medicinsk service, Labmedicin - Pris 2022 - Region Skåne samt landstingen Blekinge, Södra Halland, Kronoberg (Klinisk Kem). 2022., " 2022. [Online]. Available: <https://vardgivare.skane.se/siteassets/2-patientadministration/avgifter-och->

- [prislistor/prislistor/labmedicin/rs---fillistning/klinisk-kemi-och-farmakologi---for-region-skane-och-sodra-sjukvardsregionen.pdf](#) .
- [33] F. J. Larønningen S, Beydogan H, Bray F, Engholm G, Ervik M, Gulbrandsen J, Hansen HL, Hansen HM, Johannesen TB, Kristensen S, Kristiansen MF, König SM, Lam F, Laversanne M, Miettinen J, Mørch LS, Ólafsdóttir E, Óskarsson O, Pejjic S, Petterson D, Skog A, Skovlund CW, Tanskanen T, Tian H, Virtanen A, Aagnes B, Storm HH. Available from: <https://nordcan.iarc.fr/>. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries, Version 9.2 (23.06.2022).
- [34] Melflufen (Pepaxto) vid myelom. Tidig bedömningsrapport 2021-12-03.