

Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider (www.nyemetoder.no)

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken. Metodevurderingen inngår som del av beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen). Dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet.

Vanligvis vurderer DMP prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet kvantitativt i sine metodevurderinger, med utgangspunkt i en helseøkonomisk modell legemiddelfirmaet har utarbeidet for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes. I en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse søker DMP å kvalitativt belyse prioriteringskriteriene ved bruk av det aktuelle legemiddelet.

DMP har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

Innholdsfortegnelse

Forord	1
Innholdsfortegnelse	2
Logg	3
Metodevurdering av ID2023_052	5
Metode.....	5
Sykdom.....	7
DMPs vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden.....	8
Utvidet informasjon	12
1. Klinisk evidensgrunnlag	12
1.1 Oversikt over relevant studie.....	12
1.2 Resultater	14
1.2.1 Effekt	14
1.2.2 Sikkerhet	17
1.3 Relativ effekt av talkvetamab sammenlignet med dagens behandlingsalternativer	20
1.3.1 Relativ effekt sammenlignet med standard kombinasjonsbehandlinger	20
1.3.2 Relative effektsammenlikninger mellom bispesifikke antistoffer utført av andre nordiske HTA myndigheter	20
2. Økonomi	22
2.1 Kostnadssammenstilling.....	22
2.2 Budsjettkonsekvenser	25
Referanser	26
Vedlegg 1: Kommentarer fra produsent	27

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for teklistamab (betinget MT)	21-08-2023
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	26-08-2024*
Dokumentasjon mottatt hos DMP	26-08-2024**
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	26-02-2024
Saken tildelt saksutreder(e)	25-01-2024
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	12-11-2024
Rapport ferdigstilt	14-01-2025
Total tid hos DMP ¹	141 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	18 dager
Saksbehandlingstid hos DMP²	123 dager
Herunder ³ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	-
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	-
<p><i>*Dato for oppdatert bestilling. Det ble opprinnelig gitt oppdrag om en kostnad-nytte-vurdering 22-05-2023.</i></p> <p><i>**Dato for mottatt dokumentasjon er satt lik som dato for oppdatert bestilling i Bestillerforum, ettersom dette endret på rammene for vurderingen som skulle gjøres. Johnson & Johnson leverte dokumentasjon til det opprinnelige oppdraget 22-12-2023.</i></p> <p><i>Opprinnelig leverte Johnson & Johnson en kostnad-nytte-analyse av talkvetamab sammenlignet med standardbehandling (SoC) bestående av ulike kombinasjonsregimer. DMP har brukt saksbehandlingsressurser på å vurdere innsendt dokumentasjon, i tråd med opprinnelig bestilling, men så et behov for en revurdering av oppdragsrammen da de bispesifikke antistoffene teklistamab og elranatamab ble innført. Dette var fordi behandling for aktuell pasientpopulasjon i norsk klinisk praksis da ble endret og at innføringen var betinget av andre doseringsregimer for bispesifikke antistoffer enn det som er dokumentert i de kliniske studiene som ligger til grunn for markedsføringstillatelse. Også dosering av talkvetamab i klinisk praksis forventes å avvike fra anbefaling i preparatomtalen. Relativ effekt av talkvetamab sammenlignet med dagens behandling lar seg dermed ikke etablere ved dosering forventet brukt i klinisk praksis. Saken ble løftet for Bestillerforum på nytt, og DMP skisserte flere forslag til mulige analyser med tilhørende problemstillinger, deriblant muligheten for å fortsette utredning av den innsendte kostnad-nytte-analysen mot SoC. Bestillerforum endret oppdraget til en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse.</i></p>	

¹ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

² Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

³ Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlape.

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	
Navn	Tilknytning
Nils Morten Leknes	Helse Nord
Øyvind Hjertner	Helse Midt
Ingerid Abrahamsen	Helse Sør-Øst

Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. dagens behandling for pasientgruppen, dosering av talkvetamab i norsk klinisk praksis, forventet plassering av talkvetamab i behandlingsalgoritmen, og pasientanslag). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten

DMP		
Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
Helga Olsen	Saksutreder	Overlege
Ingrid Albert	Saksutreder	Seniorrådgiver
Hilde Røshol	Saksutreder	Seniorrådgiver
Elisabeth Bryn	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

Metodevurdering av ID2023_052

Metode

Metodevurdering uten helseøkonomisk analyse av legemiddelet talkvetamab (Talvey). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har kvalitativt vurdert prioriteringskriteriene nytte, alvorlighet og ressursbruk ved bruk av talkvetamab ved aktuell indikasjon, samt usikkerhet i dokumentasjonsgrunnlaget og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at talkvetamab har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det nytte og kostnader av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant.

DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Johnson & Johnson samt den europeiske offentlige utredningsrapporten (1) og den godkjente preparatomtalen (2). Det er oppnevnt tre medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, dosering av talkvetamab i norsk klinisk praksis, forventet plassering av talkvetamab i behandlingsalgoritmen, og pasientanslag.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2023_052 Bestillerforum 26-08-2024: En metodevurdering uten helseøkonomisk analyse gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter, basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør for talkvetamab (Talvey) til behandling av voksne med tilbakevendende og refraktær myelomatose, som har mottatt minst tre tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff. Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF. Opprinnelig beslutning i Bestillerforum 22-05-2023: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for talkvetamab til behandling av voksne med tilbakevendende og refraktær myelomatose, som har mottatt minst tre tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.
Legemiddelfirma	Johnson & Johnson
Preparat	Talvey
Virkestoff	Talkvetamab
ATC-kode	L01F X29
Aktuell indikasjon	Som monoterapi til behandling av pasienter med residiverende og refraktær myelomatose, som har fått minst 3 tidligere behandlinger, inkl. et immunmodulerende legemiddel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff, og har vist sykdomsprogresjon under siste behandling. Markedsføringstillatelsen er betinget, og produsenten er bl.a. forpliktet til å levere resultater fra en pågående Fase 3 studie innen april 2027.
Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder	Ingen
Virkningsmekanisme	Bispesifikt antistoff (BITE). Talkvetamab er et humanisert bispesifikt IgG4-antistoff som bindes spesifikt til både myelomceller (GPRC5D) og T-celler (CD3) samtidig, og dermed bringer disse cellene nær hverandre. Binding til T-

	cellene medfører at disse blir aktivert og skiller ut cytokiner som bidrar til lysering av myelomcellene.
Dosering	<p>Talkvetamab administreres som subkutan injeksjon, dosert etter vekt.</p> <p>I henhold til preparatomtalen skal talkvetamab, etter en opptrappingsfase, administreres hver uke (0,4 mg/kg) eller annenhver uke (0,8 mg/kg). Hos pasienter som får 0,4 mg/kg ukentlig og har oppnådd tilstrekkelig klinisk respons bekreftet ved minst to påfølgende sykdomsvurderinger, kan bytte til doseringsplan med 0,8 mg/kg kroppsvekt annenhver uke vurderes.</p> <p>Behandlingen pågår til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.</p> <p>Forventet dosering i norsk klinisk praksis avviker fra doseringen angitt i preparatomtalen og som er undersøkt i den kliniske studien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen. Handlingsprogramgruppen for myelomatose i norsk selskap for hematologi har i innspill til Nye Metoder i juni 2024 angitt at økt doseringsintervall (reduisert dosering sammenlignet med preparatomtale) anbefales for talkvetamab (samt teklistamab og elranatamab). Det anbefales at man «etter noen måneder kommer ned på månedlig dosering av disse medikamentene» (3).</p> <p>De tre oppnevnte medisinske fagekspertene er samstemte om at dosering med talkvetamab 0,8 mg/kg annen hver uke innledningsvis vil være mest aktuelt i norsk klinisk praksis. Når det gjelder forventet overgang til månedlig dosering spriker vurderingene fra dosereduksjon kun ved bivirkninger, til dosereduksjon fra syklus 5 (slik som innført for elranatamab), eller fra syklus 3 (slik som innført for teklistamab).</p>
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	<p>Ja <input type="checkbox"/></p> <p>Nei <input checked="" type="checkbox"/></p>
Kommentar	<p>Johnson & Johnson leverte opprinnelig en kostnad-nytte-analyse av talkvetamab sammenlignet med standardbehandling (SoC) bestående av ulike kombinasjonsregimer. Relativ effekt var basert på indirekte sammenligning av data fra MT-studien for talkvetamab og data fra registerstudier med ulike kombinasjonsbehandlinger. DMP har brukt saksbehandlingsressurser på å vurdere og validere den indirekte sammenligningen, i tråd med opprinnelig bestilling, men så et behov for en revurdering/ avklaring av oppdragsrammen da de bispesifikke antistoffene teklistamab og elranatamab ble innført. Dette var fordi behandling for aktuell pasientpopulasjon i norsk klinisk praksis da ble endret og at innføringen var betinget av andre doseringsregimer for bispesifikke antistoffer enn det som er dokumentert i de kliniske studiene som ligger til grunn for markedsføringstillatelse. Også dosering av talkvetamab i klinisk praksis forventes å avvike fra anbefaling i preparatomtalen.</p> <p>Saken ble løftet for Bestillerforum på nytt (4). DMP skisserte flere forslag til mulige analyser med tilhørende problemstillinger, deriblant muligheten for å fortsette utredning av den innsendte kostnad-nytte-analysen mot SoC. Bestillerforum endret oppdraget til en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse.</p> <p>DMP understreker at den opprinnelig innsendte analysen mot SoC ikke ville kunne belyse effekt og sikkerhet av talkvetamab ved den lavere doseringen som er forventet brukt i klinisk praksis. Overførbarheten og relevansen av resultatene fra en slik analyse til det doseringsregimet som skal benyttes i norsk klinisk praksis vil dermed ikke være kjent.</p>
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene som inngår i kostnadssammenstillingen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Sykdom

Residiverende og refraktær myelomatose fra fjerde behandlingslinje	
Om sykdommen	Myelomatose er en blodkreftform som manifesterer seg med ukontrollert vekst av plasmaceller i benmargen, noe som fører til reduksjon av normale blodceller og immunglobuliner. Hyperkalsemi, nyresvikt og infeksjoner er de viktigste komplikasjonene.
Pasientgrunnlag i Norge	I tidligere metodevurderinger er det antatt at ca. 65 nye pasienter årlig vil få behandling med BCMA-BITE (teclistamab, elranatamab) (5,6). De medisinske fagekspertene angir at talkvetamab for de fleste pasienter vil gis sekvensielt (før/etter) disse bispesifikke antistoffene, og at de fleste pasientene dermed vil bli behandlet med både BCMA-BITE og talkvetamab (GPRC5D-BITE) i løpet av sin totale behandlingstid. Basert på dette, antar DMP at pasientgrunnlaget ikke vil være vesentlig forskjellig mellom de ulike behandlingene, og legger til grunn at 65 pasienter årlig vil starte på behandling med talkvetamab i Norge.
Behandling i norsk klinisk praksis	<p>Valg av behandling ved residiverende/ refraktær sykdom avhenger av flere faktorer, som pasientens alder, funksjon, tidligere behandling og respons på/ toleranse for denne. Det er vanlig med mange behandlingslinjer. Frem til relativt nylig har de mest relevante behandlingsalternativer for pasienter innenfor godkjent bruksområde for talkvetamab vært ulike legemiddelkombinasjoner, hvor kombinasjoner basert på pomalidomid og karfilzomib er vurdert som særlig aktuelle.</p> <p>Etter innføring av de bispesifikke antistoffene teclistamab og elranatamab tidligere i år, antas det at de fleste pasienter aktuelle for slik behandling i dag mottar dette i fjerde behandlingslinje. Både teclistamab og elranatamab er innført under forutsetning av at legemidlene brukes ved en lavere doseringsfrekvens enn det som er dokumentert i de kliniske studiene som ligger til grunn for markedsføringstillatelse.</p>
Plassering av talkvetamab i behandlingsalgoritmen	<p>Det er usikkerhet knyttet til talkvetamab sin plassering i behandlingsalgoritmen, og dermed komparator. Innspill DMP har fått fra de medisinske fagekspertene rekruttert til oppdraget, indikerer at det kan være aktuelt å bruke talkvetamab sekvensielt før/etter behandling med teclistamab eller elranatamab. Dersom talkvetamab tas i bruk i fjerde behandlingslinje, vil bruken av nylig innførte BCMA-BITEs fortrenses/ forskyves til senere linjer. Dersom talkvetamab tas i bruk etter behandling med BCMA-BITE, vil andre tilgjengelige behandlinger benyttet i sene behandlingslinjer fortrenses/forskyves til senere linjer. Flere ulike kombinasjonsregimer kan være aktuelle.</p> <p>DMP vurderer at talkvetamab i hovedsak vil komme i tillegg til dagens tilgjengelige behandlinger. For noen pasienter vil talkvetamab muligens bli benyttet i stedet for teclistamab eller elranatamab. Bivirkningsprofilen er forskjellig, og det vil kunne være grunner til å velge bispesifikke antistoffer rettet mot BCMA hos noen og mot GPRC5D hos andre.</p>

DMPs vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

Nytte

Effekten og sikkerheten av talkvetamab er evaluert basert på en ukontrollert, åpen, fase 1 / 2, multikohort studie (MonumenTAL-1) hos pasienter med tilbakevendende og refraktær myelomatose (RRMM) og minst tre tidligere behandlinger (iht. godkjent indikasjon). Studien inkluderte to dosekohorter der talkvetamab, etter en opptrappingsfase, ble administrert ukentlig (0,4 mg/kg, Kohort A, n=143) eller annenhver uke (0,8 mg/kg, Kohort C, n=145). En eksploratorisk kohort (Kohort B, n=51) undersøkte effekten av talkvetamab administrert enten som 0,4 mg/kg ukentlig eller 0,8 mg/kg hver annen uke hos pasienter som også var tidligere eksponert for omdirigerende målstyrte T-celler (f.eks. kimerisk antigenreseptor-T-celleterapi (CAR-T eller B-cellemodningsantigen (BCMA)/ cluster of differentiation (CD3) bispesifikke antistoff).

I de pivotale kohortene rapporterte studien en total responsrate (ORR, primærendepunkt) på 74 % (Kohort A) og 72 % (Kohort C). Totalt 43,5 % respektive 69,3 % av pasientene som svarte på behandlingen var i fortsatt respons etter 12 måneder. Negativ minimal restsykdom (MRD) i pasienter med komplett respons (CR) ble observert hos 18 % respektive 17 %. Ved tidspunktet for den oppdaterte primæranalysen (januar 2023) var tid til hendelse endepunkter umodne i Kohort C. I Kohort A, etter en median oppfølgingstid på 18,9 måneder, var median responsvarighet (DOR) 9,5 måneder og median progresjonsfri overlevelse (PFS) 7,5 måneder. Total overlevelse (OS) kunne ikke estimeres. Ved et senere datakutt (januar 2024) var median PFS uforandret i Kohort A og 11,2 måneder i Kohort C. Median OS var 32,1 måneder i Kohort A og kunne ikke estimeres i Kohort C, ved en median oppfølgingstid på 23,4 måneder (7).

I den eksploratoriske kohorten (Kohort B) ble det rapportert en ORR på 65 %. Negativ MRD i pasienter med CR ble observert hos 12 %. Median DOR var 11,9 måneder og median PFS 5,7 måneder. Totalt 48 % av pasientene var i fortsatt respons ved 12 måneder. Det er verdt å notere at, sammenliknet med pasientene i Kohort A og C, var pasientene i Kohort B noe yngre (64,7 % <65 år og ingen pasienter var over 80 år), og hadde mottatt flere tidligere behandlingslinjer; 64,7 % hadde mottatt >5 tidligere linjer (sammenliknet med 33,2 % og 42,2 % i Kohort A og C)

Alvorlige bivirkninger inkluderte blant annet cytokinfrigjøringsyndrom (CRS) (13 %), feber (5 %), Immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom (ICANS) (3,8 %), sepsis (3,8 %), covid-19 (3,2 %), bakterieinfeksjon (2,4 %), pneumoni (2,4 %), virusinfeksjon (2,4 %), nøyтроpeni (2,1 %) og smerte (2,1 %). De hyppigste bivirkningene som medførte seponering av behandling var ICANS (1,1 %) og vektreduksjon (0,9 %).

De rapporterte responsratene, støttet av data på minimal restsykdom og responsvarighet anses klinisk relevante i den aktuelle pasientpopulasjonen. I den europeiske offentlige utredningsrapporten (EPAR) (1) skriver komitéen for humane legemiddelprodukter (CHMP) at talkvetamab gir høye totale responsrater og at andelen med dype responser er sammenlignbar med det som er observert for andre bispesifikke antistoffer. Videre skriver de at det ukontrollerte studiedesignet vanskeliggjør tolkning av PFS og OS resultatene, men at data anses som lovende hensyntatt den generelt dårlige prognosen ved tungt forbehandlet myelomatose.

Effektdata baserer seg på de godkjente doseringsregimene beskrevet i preparatomtalen. Det fins ikke data fra studiene som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen (MT), som dokumenterer klinisk effekt av talkvetamab ved redusert dosering, slik det anbefales av Handlingsprogramgruppen for

myelomatose. Effektstørrelse eller relativ effekt sammenlignet med dagens behandling lar seg dermed ikke etablere ved dosering forventet brukt i klinisk praksis, se også avsnittet *Usikkerhet*.

Ressursbruk

Gitt at dette er en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse, mener DMP at det ved vurdering om innføring av talkvetamab vil være rimelig å se hen til kostnadsnivået på de innførte bispesifikke antistoffene teklistamab og elranatamab, selv om komparator for majoriteten av pasientene sannsynligvis vil være ulike kombinasjonsregimer.

Kostnader forbundet med administrasjon, monitorering og oppfølging av pasienter behandlet med talkvetamab, teklistamab og elranatamab forventes ikke å skille seg vesentlig fra hverandre. Dette støttes av medisinske fagekspert rekruttert til oppdraget. DMP mener derfor det er tilstrekkelig å sammenligne årlige legemiddelkostnader, og har ikke inkludert øvrige kostnader i kostnadssammenstillingen. Se Kapittel 2 for detaljer om hva som inngår i beregningene.

DMP har beregnet årskostnader for de ulike behandlingalternativene basert på dosering som anbefalt i preparatomtaler, maksimal dosering lagt til grunn ved innføring i Nye metoder, og dosering anbefalt i Handlingsprogram. For talkvetamab er det foreløpig ikke definert av Handlingsprogramgruppen hvilken dosering som vil bli anbefalt. Basert på innspill fra medisinske fagekspert (rekruttert til oppdraget og/eller medlemmer av Handlingsprogramgruppen for myelomatose), legger DMP til grunn at dosering annenhver uke vil bli benyttet i starten (etter opptrapping) og viser årskostnader for talkvetamab ved ulike tidspunkt for overgang til månedlig dosering.

Legemiddelkostnaden, per pasient, for et års behandling med talkvetamab dosert som angitt i preparatomtalen er om lag 3,4 millioner NOK.

Om det antas overgang til månedlig dosering fra syklus 5, er årskostnaden per pasient om lag 2,3 millioner NOK første behandlingsår og 1,7 millioner NOK påfølgende år.

Om det antas overgang til månedlig dosering fra syklus 3, er årskostnaden per pasient om lag 2 millioner NOK første behandlingsår og 1,7 millioner NOK påfølgende år.

Årskostnaden beregnet for talkvetamab er betydelig høyere enn årskostnaden beregnet for teklistamab og elranatamab. Differansen avhenger av hvilke antakelser som legges til grunn for overgang til månedlig dosering, se Tabell 8 (Kapittel 2) for full oversikt. Alle beregningene tar utgangspunkt i maksimal AUP uten mva. Resultat av beregningene med konfidensielle, rabatterte priser vil framgå av prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF.

Alvorlighet

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har utført en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse, og har ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Myelomatose er en alvorlig sykdom som i de fleste tilfeller er uhelbredelig. Prognosen for pasienter med myelomatose har blitt stadig bedre, og 5-års relativ overlevelse har økt fra 37 % i 2002 til 68 % i 2023 (predikert estimat). Yngre pasienter (18-64 år) har betydelig bedre prognose enn eldre pasienter (9).

Den aktuelle metodevurderingen omfatter pasienter med myelomatose som er eksponert for tre tidligere behandlingsklasser (trippeleksponert), med sykdomsprogresjon under siste behandlingslinje. I en tidligere metodevurdering (ID2019_137) i en liknende pasientpopulasjon (pasienter med RRMM fra 3. behandlingslinje) har DMP beregnet et absolutt prognosetap (APT) på ca. 10 kvalitetsjusterte leveår

(QALY) for kombinasjonsbehandling med pomalidomid og deksametason. Dette gir en indikasjon på forventet prognosetap i aktuell populasjon, selv om APT fra denne metodevurderingen ikke er direkte overførbart pga. den senere behandlingslinjen samt innføringen av flere nye legemidler for samme målpopulasjon.

Budsjettvirkninger

Dersom talkvetamab erstatter bruk av BCMA-rettete antistoffer, vil budsjettkonsekvenser av en eventuell innføring være ubetydelige, forutsatt at innføring kun vil være aktuelt dersom legemiddelkostnader basert på konfidensielle, rabatterte priser vurderes å være tilstrekkelig lik som for de andre bispesifikke antistoffene.

Dersom talkvetamab blir brukt i tillegg til innførte BCMA-BITEs (før eller etter), vil dette medføre merkostnader for sykehusenes legemiddelbudsjett (ved maksimal AUP). Om 65 nye pasienter årlig er aktuelle for behandling med talkvetamab, det legges til grunn overgang til månedlig dosering fra syklus 5 og behandlingsvarighet på et år, vil totale, årlige legemiddelkostnader være om lag 184 millioner NOK, basert på maksimal AUP med mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklete, og det er ikke trukket fra kostnader forbundet med annen behandling (ulike kombinasjonsbehandlinger) som eventuelt vil fortreges. Reelle budsjettvirkninger, andre antakelser uendret, vil derfor være lavere.

Usikkerhet

Usikkerhet i datagrunnlaget:

Talkvetamab fikk en betinget markedsføringstillatelse (MT) den 21. august 2023. En betinget MT gis i de tilfeller der datagrunnlaget ikke er tilstrekkelig for en full MT, og forplikter MT-innehaver til å levere bekreftende data på effekt og/eller sikkerhet i etterkant av godkjenningen. For talkvetamab er begrensningene i datagrunnlaget primært relatert til det ukontrollerte designet av den pivotale fase 1 / 2 studien, MonumenTAL-1. Dette er en svakhet, da det vanskeliggjør en vurdering av effekten av talkvetamab opp mot dagens behandling. Videre kan enarmede studier ikke etablere effekten av intervensjonen på tidsavhengige endepunkter som PFS og OS, da det ikke er mulig å isolere behandlingseffekten fra pasientrelaterte faktorer. Responsrater reflekterer den antitumorale effekten av behandlingen, da spontan remisjon ikke er vanlig forekommende ved myelomatose. Behandlingsnyttens er dermed primært dokumentert gjennom responsrater støttet av responsvarighet. Disse anses som klinisk relevante i målpopulasjonen.

Det er også en viss usikkerhet knyttet til den eksterne validiteten av studiepopulasjonen for pasienter i norsk klinisk praksis, da eldre og skjøre pasienter er underrepresentert i studien. Videre ekskluderte studien deltagere med alvorlig anemi, alvorlig nyresvikt og høye serum kalsiumnivåer, tilstander som alle er vanlige komplikasjoner ved myelomatose. Ifølge en medisinsk fageksper DMP har vært i kontakt med, er det gode rutiner for infeksjonsprofylakse og annen komplikasjonshåndtering i norsk klinisk praksis, og toksisiteten ved bruk av talkvetamab anses håndterlig også ved behandling av en bredere pasientpopulasjon enn den inkludert i de pivotale studiene.

MT innehaver har forpliktet seg til å levere resultatene fra en randomisert fase 3-studie som sammenligner talkvetamab subkutant (s.c.) i kombinasjon med daratumumab s.c. og pomalidomid (Tal-DP) eller talkvetamab s.c. i kombinasjon med daratumumab s.c. (Tal-D) med daratumumab s.c., pomalidomid og deksametason (DPd), hos deltakere med residiverende eller refraktær myelomatose (studie 64407564MMY3002) (1). I tillegg skal langtidssikkerhet karakteriseres ved oppdaterte sikkerhetsdata fra den pivotale fase 1 / 2 studien. Resultater fra den randomiserte fase 3 studien ventes i april 2027 og relative effektdata herfra vil kunne danne et bedre grunnlag for å estimere kostnadseffektiviteten av talkvetamab ved godkjent dosering for tilbakevendende og refraktær myelomatose. Studien vil imidlertid ikke belyse relativ effekt ved den lavere doseringen som er forventet brukt i klinisk praksis.

Usikkerhet relatert til dosering:

Aktuelle effektdata baserer seg på de godkjente doseringsregimene beskrevet i preparatomtalen. Handlingsprogramgruppen for Myelomatose har anbefalt off-label dosering, ved en reduksjon i doseringsfrekvens, for de bispesifikke antistoffene; teklistamab, elranatamab og talkvetamab. Se Tabell 7 (Kapittel 2: Økonomi) for detaljer.

Dosefinnende data fra det kliniske utviklingsprogrammet er beskrevet i den europeiske offentlige utredningsrapporten for markedsføringstillatelsen av talkvetamab (1). Ifølge denne rapporten, oppnåddes en eksponering konstant over 90 % effektiv konsentrasjon (EC90) ved ukentlig dosering (0,4mg/kg). T-celle aktiveringsmarkører, inkludert proinflammatoriske cytokiner, var suboptimalt induisert ved lavere doser. Videre indikerte eksponering-respons trendanalyser en økning i responsrater ved økende talkvetamab-eksponering for alle subkutane doser opp til eller over godkjent dosering, der et platå ble observert. Dette taler for at lavere enn godkjent dosering kan være forbundet med redusert klinisk effekt. Det fins ingen dose-finnende data på månedlig doseringsfrekvens, slik som anbefalt av Handlingsprogramgruppen. Videre fins det ikke data fra studiene som ligger til grunn for MT, som dokumenterer klinisk effekt av talkvetamab i målpopulasjonen ved en slik dosereduksjon. Effekttørrelse eller kostnadseffektivitet lar seg dermed ikke etablere ved forventet dosering i klinisk praksis.

Usikkerhet relatert til talkvetamab sin plassering i behandlingsalgoritmen:

Frem til relativt nylig har de mest relevante behandlingsalternativene for trippel-eksponerte pasienter med residiverende og refraktær myelomatose vært ulike legemiddelkombinasjoner, hvor kombinasjoner basert på pomalidomid og karfilzomib er vurdert som særlig aktuelle. To BCMA-rettede, bispesifikke antistoffer, teklistamab og elranatamab, er metodevurdert og innført i 2024 (i redusert dosering/doseringsfrekvens, ref. avsnittet over). Talkvetamab er et bispesifikt antistoff mot GPRC5D og har dermed en annen virkningsmekanisme enn teklistamab og elranatamab. Preliminære data fra den pivotale fase 1 / 2 studien (Kohort B) indikerer også at pasienter som er tidligere eksponert for BCMA-rettet behandling oppnår gode responsrater av klinisk relevant varighet, selv om data er begrensede og må tolkes med forsiktighet.

Per nå er det således ikke klart hva som vil være den optimale plasseringen for talkvetamab i behandlingsalgoritmen. Basert på virkningsmekanismen til talkvetamab, data fra den pivotale fase 1/ 2 studien samt uttalelser fra kliniske fagekspertter, vurderer DMP at talkvetamab for noen pasienter vil kunne erstatte og for andre gis i tillegg til (sekvensielt før/etter) behandling med teklistamab og elranatamab. DMP vurderer at talkvetamab i hovedsak vil komme som tillegg til dagens behandling. Budsjettkonsekvenser og kostnadseffektivitet vil avhenge av hvilken populasjon som faktisk vil behandles i norsk klinisk praksis.

Utvidet informasjon

1. Klinisk evidensgrunnlag

1.1 Oversikt over relevant studie

EMA har vurdert at talkvetamab har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og har innvilget en betinget markedsføringstillatelse for behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose, som har fått minst tre tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende legemiddel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff, og har vist sykdomsprogresjon under siste behandling.

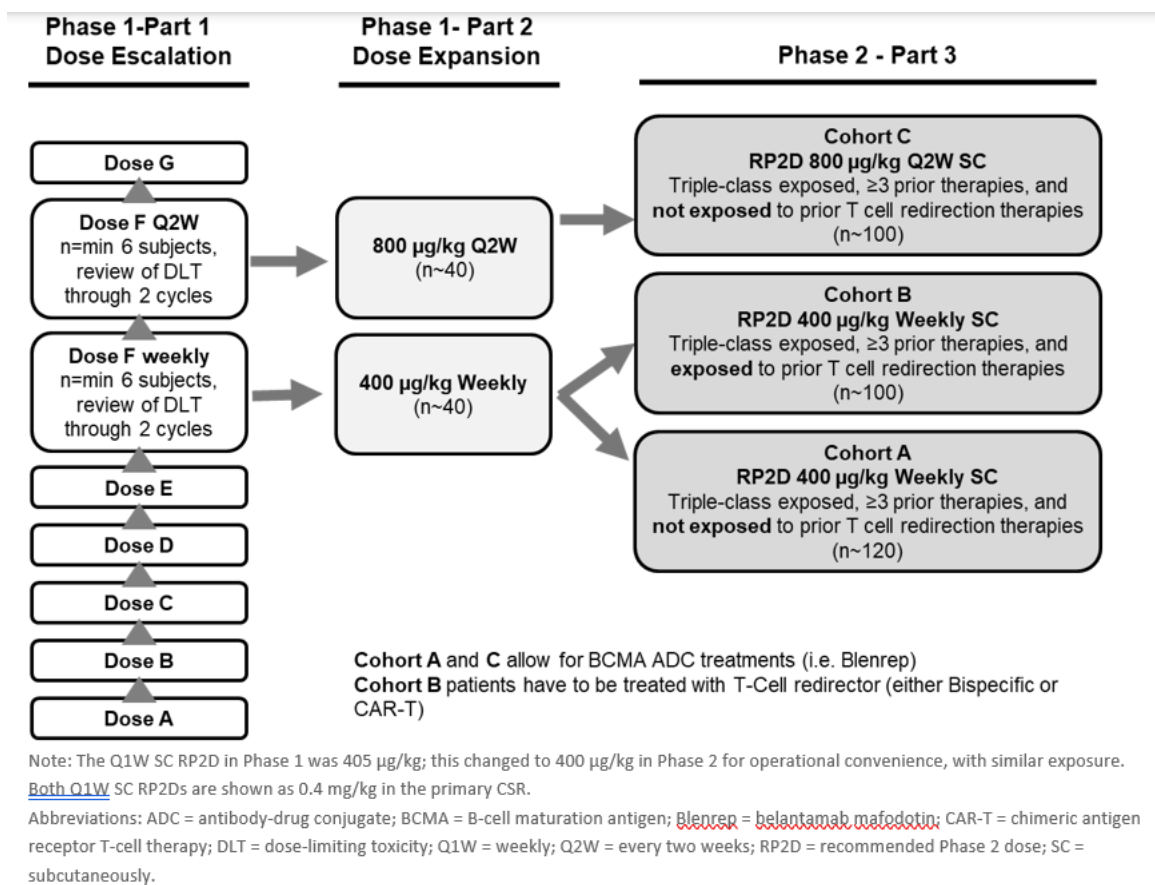
Hovedstudien som ligger til grunn for EMA sin vurdering er MonumentAL-1. Studiedesign er oppsummert i Tabell 1 og Figur 1. Hovedresultater er oppsummert under figuren.

Tabell 1 Oversikt over hovedstudien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen

MonumentAL-1	
Studie ID	NCT03399799 [Fase 1]/NCT04634552 [Fase 2].
Design	Ukontrollert, åpen, fase 1 / 2, multisenter, multikohort studie.
Studielokasjon	Global.
Populasjon	<p>Voksne pasienter (≥ 18 år) med residiverende og refraktær myelomatose, ECOG PS 0-2 og målbar sykdom i henhold til IMWG (International Myeloma Working Group)-kriteriene.</p> <p>Pasienter i fase 2 måtte ha mottatt minst 3 tidligere behandlinger, inkludert en PI, en IMiD og et CD38 monoklonalt antistoff. Pasienter som også var eksponert for en omdirigerende målsøkende T-celle terapi (f.eks. CAR-T eller BCMA bispesifikt antistoff) ble inkludert i en separat Kohort (Kohort B) og var ekskludert fra Kohort A og C.</p> <p>Studien ekskluderte pasienter som hadde fått behandling med omdirigerende målstyrte T-celler siste 3 måneder, tidligere CRS av grad 3 eller høyere relatert til en behandling med omdirigerende målstyrte T-celler, allogen stamcelletransplantasjon siste 6 måneder, autolog stamcelletransplantasjon siste 3 måneder, slag eller krampeanfallet siste 6 måneder, CNS-involvering eller kliniske tegn på myelomatose med meningeal involvering, plasmacelleleukemi, POEMS-syndrom, primær lett kjedeamyloidose og aktiv eller dokumentert anamnese med autoimmun sykdom, unntatt vitiligo, restituert atopisk barneeksem og tidligere Graves sykdom som var eutyroid basert på kliniske symptomer og laboratorianalyser.</p>
Intervensjon	Talkvetamab 0,4 mg/kg subkutan ukentlig etter to opptrappingsdoser (0,01 og 0,06 mg/kg) i den første behandlingsuken, eller talkvetamab 0,8 mg/kg subkutan annenhver uke (hver 2. uke) etter tre opptrappingsdoser (0,01, 0,06 og 0,3 mg/kg). Behandlingen ble gitt frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Pasienter ble innlagt på sykehus for overvåkning i minst 48 timer etter hver talkvetamab-dose i opptrappingsfasen.
Komparator	Ingen.
Primært endepunkt	<p>Primær:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Objektiv responsrate (ORR), vurdert av en blindet uavhengig komité basert på IMWG-kriteriene; definert som andel pasienter som oppnår stringent komplett respons (sCR), komplett respons (CR), svært god partiell

	respons (VGPR) eller partiell respons (PR) som beste bekreftede respons.
Viktige sekundære endepunkter	<ul style="list-style-type: none"> - Minimal Restsykdom (MRD) negativ rate - Tid til respons (TTR) - Responsvarighet (DOR) - Progresjonsfri overlevelse (PFS) - Totaloverlevelse (OS) - Tid til neste behandling (TTNT) - Sikkerhet - Helserelatert livskvalitet (HRQoL) målt som EORTC QLQ-C30 og EQ 5D-5L.
Observasjonstid	Median oppfølgingstid var 18,9 måneder i Kohort A, 12,9 måneder i Kohort C og 15,3 måneder i kohort B ved datakutt januar 2023. Ved datakutt januar 2024 var median oppfølgingstid for Kohort A og Kohort C 29,7 respektive 23,4 måneder.
Datakutt	Oppdatert primæranalyse: Januar 2023 Senere datakutt: Januar 2024 (7) og [REDACTED].

Figur 1 Oversikt over studiedesign.



1.2 Resultater

1.2.1 Effekt

Effektresultatene er basert på en oppdatert primæranalyse med datakutt 17. januar 2023. Resultater fra to senere datakutt (januar 2024 og september 2024) er også presentert. Tabell 2 og Tabell 3 viser effektresultatene for de pivotale kohortene (Kohort A og Kohort C), med en median oppfølgingstid på 18,9 respektive 12,9 måneder. Resultater for den eksploratoriske kohorten med pasienter tidligere eksponert for omdirigerende målstyrte T-celler (Kohort B) er presentert i Tabell 4. Median oppfølgingstid for denne kohorten var 15,3 måneder.

Kohort A (talkvetamab 0,4 mg/kg ukentlig, n=143) og Kohort C (talkvetamab 0,8 mg/kg annenhver uke, n=145) ikke tidligere eksponert for omdirigerende målstyrte T-celler

I Kohort A var median alder 67 (variasjonsbredde: 46 til 86) år, 55 % var menn, 90 % var kaukasiere og 8 % var mørkhudete av afrikansk eller afroamerikansk opprinnelse. Pasientene hadde fått i median 5 (variasjonsbredde: 2 til 13) tidligere behandlinger, og 78 % av pasientene hadde tidligere fått autolog stamcelletransplantasjon (ASCT). 94 % av pasientene var refraktære overfor forrige behandling, og 74 % var refraktære overfor en proteasomhemmer, et immunmodulerende legemiddel og et anti-CD38-antistoff. Blant 132 pasienter med tilgjengelige cytogenetikdata ved baseline, forelå høyrisikocytogenetikk (forekomst av t(4:14), 17 t(14:16) og/eller del(17p)) hos 31 % av pasientene. Tjueprosent (23 %) av pasientene hadde ekstramedullære plasmacytomer.

I Kohort C var median alder 67 (variasjonsbredde: 38 til 84) år, 57 % var menn, 86 % var kaukasiere og 6 % var mørkhudete av afrikansk eller afroamerikansk opprinnelse. Pasientene hadde fått i median 5 (variasjonsbredde: 2 til 17) tidligere behandlinger, og 79 % av pasientene hadde tidligere fått autolog stamcelletransplantasjon (ASCT). 94 % av pasientene var refraktære overfor forrige behandling, og 69 % var refraktære overfor en proteasomhemmer, et immunmodulerende legemiddel og et anti-CD38-antistoff. Blant 128 pasienter med tilgjengelige cytogenetikdata ved baseline, forelå høyrisikocytogenetikk (forekomst av t(4:14), t(14:16) og/eller del(17p)) hos 29 % av pasientene. Tjuseks prosent (26 %) av pasientene hadde ekstramedullære plasmacytomer.

Tabell 2 Effekteresultater for MMY1001 (MonumentAL-1) hos pasienter som fikk talkvetamab 0,4 mg/kg ukentlig

	0,4 mg/kg ukentlig^a (N = 143)
Total responsrate (ORR = sCR+CR+VGPR+PR)	106 (74,1 %)
95 % KI (%)	(66,1, 81,1)
Stringent komplett respons (sCR)	23,8 %
Komplett respons (CR)	9,8 %
Svært god partiell respons (VGPR)	25,9 %
Partiell respons (PR)	14,7 %
Varighet av respons (DOR)	
Antall respondere	106
Median DOR (95 % KI) (måneder)	9,5 (6,7, 13,3)
Tid til første respons	
Antall respondere	106
Median (variasjonsbredde) (måneder)	1,2 (0,2, 10,9)
MRD-negativitetsrate^a	
MRD-negativitetsrate hos alle behandlede pasienter, n (%)	44 (30,8 %)
95 % KI (%)	(23,3, 39,0)
MRD-negativitetsrate ^b hos pasienter som oppnådde CR eller sCR	
Antall pasienter med CR eller bedre	N = 48
MRD-negativitetsrate, n (%)	26 (54,2 %)
95 % KI (%)	(39,2, 68,6)

KI = konfidensintervall, MRD = minimal restsykdom

^a MRD-negativitetsrate er definert som andelen av deltakere som oppnådde MRD-negativitetsstatus (ved 10^{-5}) på et hvilket som helst tidspunkt etter første dose, og før progressiv sykdom (PD) eller påfølgende anti-myelombehandling.

^b MRD-vurdering (10^{-5} testgrense) kun fra innen 3 måneder etter oppnådd CR/sCR til dødsfall/progresjon/påfølgende behandling (eksklusiv) tas med.

Prosentandelen pasienter i fortsatt respons ved 9 måneder og 12 måneder var estimert til 51,5% (95 % KI: 41,4 %, 60,6 %) respektive 43,5 % (95 % KI: 33,8 %, 52,8 %). Ved den oppdaterte primæranalysen var median PFS var 7,5 måneder (95 % KI: 5,7 to 9,4 måneder) og median OS kunne ikke estimeres (95 % KI: 25,6 måneder, ikke estimerbart). Ved et senere datakutt (januar 2024) var median oppfølgingstid 29,7 måneder, median PFS forble uforandret på 7,5 måneder (95% KI: 5,72, 9,43) og median OS var 32,1 måneder (95 % KI: 25,5, ikke estimerbart) (7).

Tabell 3 Effekteresultater for MMY1001 (MonumentAL-1) hos pasienter som fikk talkvetamab 0,8 mg/kg annenhver uke (hver 2. uke).

	0,8 mg/kg annenhver uke (hver 2. uke)^a (N = 145)
Total responsrate (ORR = sCR+CR+VGPR+PR)	104 (71,7 %)
95 % KI (%)	(63,7, 78,9)
Stringent komplett respons (sCR)	29,7 %
Komplett respons (CR)	9,0 %
Svært god partiell respons (VGPR)	22,1 %
Partiell respons (PR)	11,0 %
Varighet av respons (DOR)	
Antall respondere	104
Median DOR (95 % KI) (måneder)	NE (13,0, NE)
Tid til første respons	
Antall respondere	104
Median (variasjonsbredde) (måneder)	1,3 (0,2, 9,2)
MRD-negativitetsrate^a	
MRD-negativitetsrate hos alle behandlede pasienter, n (%)	43 (29,7 %)
95 % KI (%)	(22,4, 37,8)
MRD-negativitetsrate ^b hos pasienter som oppnådde CR eller sCR	
Antall pasienter med CR eller bedre	N = 56
MRD-negativitetsrate, n (%)	24 (42,9 %)
95 % KI (%)	(29,7, 56,8)

KI = konfidensintervall, MRD = minimal restsykdom, NE = kan ikke anslås

^a MRD-negativitetsrate er definert som andelen av deltakere som oppnådde MRD-negativitetsstatus (ved 10^{-5}) på et hvilket som helst tidspunkt etter første dose, og før progressiv sykdom (PD) eller påfølgende anti-myelombehandling.

^b MRD-vurdering (10^{-5} testgrense) kun fra innen 3 måneder etter oppnådd CR/sCR til dødsfall/progresjon/påfølgende behandling (eksklusiv) tas med.

Prosentandelen pasienter i fortsatt respons ved 9 måneder og 12 måneder var estimert til 76,3 % (95% KI: 66,5 %, 83,7 %) respektive 69,3 % (95 % KI: 57,8 %, 78,2 %). Ved den oppdaterte primæranalysen (januar 2023) var data umodne og hverken median PFS eller median OS kunne estimeres. Ved et senere datakutt (januar 2024) var median oppfølgingstid 23,4 måneder og median PFS 11,2 måneder (95 % KI: 8,38, 14,55). Median OS kunne ikke estimeres (nedre KI: 29.77 måneder) (7).

Kohort B (tidligere eksponert for omdirigerende målstyrte T-celler) (n=51):

Blant 51 pasienter tidligere eksponert for omdirigerende målstyrte T-celler, behandlet med talkvetamab var median alder 61 (variasjonsbredde: 38 til 78) år, 61 % var menn, 92 % var kauasiere og 6 % var mørkhudete av afrikansk eller afroamerikansk opprinnelse. Pasientene hadde fått i median 6 (variasjonsbredde: 3 til 15) tidligere behandlinger, og 88 % av pasientene hadde tidligere fått ASCT. Totalt 61 % av pasientene var refraktære overfor forrige behandling, og 84 % var refraktære overfor en proteasomhemmer, et immunmodulerende legemiddel og et anti-CD38-antistoff.

Blant 44 pasienter med tilgjengelige cytogenetikdata ved baseline, forelå høyrisikocytogenetikk (forekomst av t(4:14), t(14:16) og/eller del(17p)) hos 41 % av pasientene. Totalt 31 % av pasientene hadde ekstramedullære plasmacytomer.

Pasientene i kohort B mottok enten talkvetamab 0,4mg/kg per uke SC eller 0,8 mg/kg hver annen uke SC. Effekteresultatene er summert i Tabell 4.

Tabell 4 Effekteresultater for MMY1001 (MonumentAL-1) hos pasienter tidligere eksponert for omdirigerende målstyrte T-celler (f.eks. CAR-T eller BCMA/CD3 bispesifikke antistoff).

	Pasienter tidligere eksponert for omdirigerende målstyrte T-celler (n=51)
Total responsrate (ORR = sCR + CR+VGPR+PR)	33 (64.7%)
95% KI (%)	50.1%, 77.6%
Stringent komplett respons (sCR)	29.4%
Komplett respons (CR)	5.9%
Svært god partiell respons (VGPR)	19.6%
Partiell respons (PR)	9.8%
Varighet av respons (DOR)	
Antall respondere	33
Median DOR (95% KI) (måneder)	11.9 (4.8, NE)
Tid til første respons (TTR)	
Antall respondere	33
Median	1.12
MRD-negativitetsrate^a	
MRD negativitetsrate hos alle behandlede pasienter n (%)	9 (17.6%)
95% KI (%)	8.4%, 30.9%
MRD-negativitetsrate ^b hos alle pasienter som oppnådde CR eller sCR	
Antall pasienter med CR eller bedre	18
MRD-negativitetsrate n (%)	6 (33.3%)
95% KI (%)	13.3%, 59.0%

KI = konfidensintervall, MRD = minimal restsykdom, NE = kan ikke anslås

^a MRD-negativitetsrate er definert som andelen av deltakere som oppnådde MRD-negativitetsstatus (ved 10^{-5}) på et hvilket som helst tidspunkt etter første dose, og før progressiv sykdom (PD) eller påfølgende anti-myelombehandling.

^b MRD-vurdering (10^{-5} testgrense) kun fra innen 3 måneder etter oppnådd CR/sCR til dødsfall/progresjon/påfølgende behandling (eksklusiv) tas med.

Prosentandelen pasienter i fortsatt respons ved 9 måneder og 12 måneder var estimert til 56,6 % (95 % KI: 37,9 %, 71,6 %) respektive 48,2 % (95 % KI: 29,4 %, 64,7 %). Median PFS var 5,1 måneder (95 % KI 3,4,12,3). Total OS var ikke estimerbar (95% KI 11,6, NE).

1.2.2 Sikkerhet

Sikkerheten til talkvetamab ble evaluert hos 339 voksne pasienter med residiverende eller refraktær myelomatose, inkludert pasienter behandlet med talkvetamab i anbefalt doseringsregime med eller uten tidligere behandling med omdirigerende målstyrte T-celler i MonumentAL-1. Median varighet av behandling var 7,4 (variasjonsbredde: 0,0 til 32,9) måneder.

Tabellen under oppsummerer bivirkninger rapportert hos pasienter som fikk talkvetamab.

Sikkerhetsdata for talkvetamab ble også evaluert i populasjonen av alle behandlede pasienter (N = 501), der ingen ytterligere bivirkninger ble identifisert.

Tabell 5 Bivirkninger hos pasienter med myelomatose behandlet med TALVEY i MonumentAL-1 (N = 339)

Organklasser Bivirkning	Frekvens-kategori	Alle grader (%)	Grad 3 eller 4 (%)
Infeksiøse og parasittære sykdommer			
Bakterieinfeksjon*	Svært vanlige	40 (12 %)	11 (3,2 %)
Soppinfeksjon*	Svært vanlige	39 (12 %)	1 (0,3 %)
Covid-19 [#]	Svært vanlige	63 (19 %)	10 (2,9 %)
Øvre luftveisinfeksjon*	Svært vanlige	98 (29 %)	7 (2,1 %)
Sepsis [#]	Vanlige	15 (4,4 %)	14 (4,1 %)
Pneumoni*	Vanlige	23 (7 %)	11 (3,2 %)
Virusinfeksjon*	Vanlige	23 (7 %)	6 (1,8 %)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			
Nøytropeni*	Svært vanlige	119 (35 %)	103 (30 %)
Anemi*	Svært vanlige	158 (47 %)	99 (29 %)
Trombocytopeni	Svært vanlige	101 (30 %)	71 (21 %)
Lymfopeni	Svært vanlige	91 (27 %)	83 (25 %)
Leukopeni	Svært vanlige	62 (18 %)	38 (11 %)
Blødning ¹	Vanlige	27 (8 %)	5 (1,5 %)
Febril nøytropeni	Vanlige	7 (2,1 %)	7 (2,1 %)
Forstyrrelser i immunsystemet			
Cytokinfrigjøringsyndrom	Svært vanlige	260 (77 %)	5 (1,5 %)
Hypogammaglobulinemi ²	Svært vanlige	227 (67 %)	0
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			
Redusert appetitt	Svært vanlige	76 (22 %)	4 (1,2 %)
Hypokalemi	Svært vanlige	55 (16 %)	12 (3,5 %)
Hypofosfatemi*	Svært vanlige	49 (15 %)	21 (6 %)
Hypomagnesemi	Svært vanlige	35 (11 %)	0
Nevrologiske sykdommer			
Immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom*	Svært vanlige	26 (10 %)	6 (2,3 %)
Encefalopati ³	Svært vanlige	36 (11 %)	0
Hodepine*	Svært vanlige	69 (20 %)	2 (0,6 %)
Motorisk dysfunksjon ⁴	Svært vanlige	38 (11 %)	2 (0,6 %)
Svimmelhet*	Svært vanlige	42 (12 %)	8 (2,4 %)
Sensorisk nevropati ⁵	Svært vanlige	34 (10 %)	0
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			
Hoste*	Svært vanlige	78 (23 %)	0
Dyspné ^{6a}	Svært vanlige	39 (12 %)	5 (1,5 %)
Oral smerte*	Svært vanlige	42 (12 %)	0
Gastrointestinale sykdommer			
Dysgeusi ⁷	Svært vanlige	245 (72 %)	0
Munntørrhet ⁴	Svært vanlige	122 (36 %)	0
Dysfagi	Svært vanlige	82 (24 %)	3 (0,9 %)
Diaré	Svært vanlige	84 (25 %)	4 (1,2 %)
Stomatitt ⁸	Svært vanlige	67 (20 %)	4 (1,2 %)
Kvalme	Svært vanlige	64 (19 %)	0
Forstoppelse	Svært vanlige	61 (18 %)	0
Abdominal smerte*	Svært vanlige	35 (10 %)	1 (0,3 %)
Oppkast	Svært vanlige	34 (10 %)	2 (0,6 %)
Hud- og underhudssykdommer			
Utslett*	Svært vanlige	132 (39 %)	12 (3,5 %)
Hudsykdom*	Svært vanlige	145 (43 %)	0

Xerosis ⁹	Svært vanlige	109 (32 %)	0
Pruritus	Svært vanlige	79 (23 %)	1 (0,3 %)
Neglesykdom*	Svært vanlige	191 (56 %)	0
Alopesi	Vanlige	30 (9 %)	0
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			
Smerte i muskler og skjelett*	Svært vanlige	164 (48 %)	12 (3,5 %)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			
Fatigue*	Svært vanlige	147 (43 %)	12 (3,5 %)
Vektreduksjon	Svært vanlige	134 (40 %)	11 (3,2 %)
Feber*	Svært vanlige	113 (33 %)	6 (1,8 %)
Smerte*	Svært vanlige	76 (22 %)	7 (2,1 %)
Ødem ¹⁰	Svært vanlige	59 (17 %)	0
Reaksjon på injeksjonsstedet ¹¹	Svært vanlige	45 (13 %)	0
Frysninger	Svært vanlige	39 (12 %)	1 (0,3 %)
Undersøkelser			
Redusert fibrinogen	Svært vanlige	52 (15 %)	12 (3,5 %)
Forlenget aPTT	Svært vanlige	49 (15 %)	0
Transaminaseøkning ¹²	Svært vanlige	48 (14 %)	12 (3,5 %)
Økt INR	Svært vanlige	47 (14 %)	1 (0,3 %)
Økt gamma-glutamyltransferase	Svært vanlige	36 (11 %)	16 (4,7 %)

Bivirkninger er kodet ved bruk av MedDRA versjon 24.0.

‡ Basert på CTCAE v4.03, maksimal toksisitetsgrad for dysgeusi er 2 og maksimal toksisitetsgrad for munntørrehet er 3.

* Gruppebetegnelse

Inkludert fatale utfall

¹ Blødning omfatter: konjunktivalblødning, epistakse, hematom, hematuri, nedre gastrointestinalblødning, periorbitalblødning, petekkkier, rektalblødning, subduralt hematom og vaginalblødning.

² Hypogammaglobulinemi omfatter: hypogammaglobulinemi og/eller forsøkspersoner med laboratorinivå av IgG under 500 mg/dl etter behandling med talkvetamab.

³ Encefalopati omfatter: uro, amnesi, afasi, bradyfreni, forvirringstilstand, delirium, desorientering, encefalopati, hallusinasjon, letargi, nedsatt hukommelse, rastløshet, søvnforstyrrelse og somnolens.

⁴ Motorisk dysfunksjon omfatter: dysgrafi, dysfoni, endret ganglag, muskelspasmer, muskelsvakhet og tremor.

⁵ Sensorisk nevropati omfatter: dysestesi, hypoestesi, oral hypoestesi, nevrergi, perifer sensorisk nevropati, isjias og vestibulær nevronitt.

⁶ Dyspné omfatter: akutt respirasjonssvikt, dyspné, anstrengelsesutløst dyspné, respirasjonssvikt og takypné.

⁷ Dysgeusi omfatter: ageusi, dysgeusi, hypogeusi og smaksforstyrrelse.

⁸ Stomatitt omfatter: cheilitt, glossitt, glossodyn, munnsår, oralt ubehag, oralt mukosaerytem, oral smerte, stomatitt, hoven tunge, ubehag i tungen, tungeerytem, tungeødem og sår på tungen.

⁹ Xerosis omfatter: tørre øyne, tørr hud og xerosis.

¹⁰ Ødem omfatter: væskeretensjon, gingival hevelse, hypervolemi, leddhevelse, leppehevelse, ødem, perifert ødem, periorbitalt ødem, perifer hevelse og hevelse.

¹¹ Reaksjon på injeksjonsstedet omfatter: ubehag på injeksjonsstedet, erytem på injeksjonsstedet, blødning på injeksjonsstedet, inflammasjon på injeksjonsstedet, irritasjon på injeksjonsstedet, plakk på injeksjonsstedet, pruritus på injeksjonsstedet, utslett på injeksjonsstedet og reaksjon på injeksjonsstedet.

¹² Transaminaseøkning omfatter: økt alaninaminotransferase, økt aspartataminotransferase og økte transaminaser.

1.3 Relativ effekt av talkvetamab sammenliknet med dagens behandlingsoalternativer

1.3.1 Relativ effekt sammenliknet med standard kombinasjonsbehandlinger

For å belyse den relative effekten av talkvetamab sammenliknet med standard kombinasjonsbehandlinger (SoC) ble det levert en indirekte sammenlikning av talkvetamab mot en ekstern kontrollarm bestående av sammenslåtte pasientdata fra to internasjonale, prospektive, ikke-intervensjonelle observasjonsstudier (LocoMMotion, NCT04035226 og MoMMent, NCT05160584, (n=302)). De to studiene har et liknende design og har til hensikt å kartlegge og evaluere effekten av behandling med ulike kombinasjonsregimer hos trippel-eksponerte pasienter med RRMM.

Liknende indirekte sammenlikninger ble levert ved metodevurderingen av teklistamab (ID2022_113) (5) og ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel, ID2021_143) (8), der begge inkluderte virkelighetsdata fra LocoMMotion (n=248). I metodevurderingen av cilta-cel konkluderte DMP at det ikke forelå tilstrekkelig grunnlag til å beregne et robust estimat på relativ effekt, basert på den innsendte indirekte sammenlikningen. I metodevurderingen av teklistamab ble den indirekte sammenlikningen ikke vurdert. For en mer utførlig beskrivelse av LocoMMotion studien, henvises det til metodevurderingen av cilta-cel (ID2021_143) (8).

I denne saken ble det opprinnelig bestilt en kostnad-nytte vurdering mot dagens standardbehandling. DMP så imidlertid et behov for en revurdering av oppdragsrammen da de bispesifikke antistoffene teklistamab og elranatamab ble innført. Dette var fordi behandling for aktuell pasientpopulasjon i norsk klinisk praksis da ble endret i tillegg til at innføringen var betinget av andre doseringsregimer for bispesifikke antistoffer enn det som er dokumentert i de kliniske studiene som ligger til grunn for markedsføringstillatelse. Saken ble løftet for Bestillerforum på nytt (4). DMP skisserte flere forslag til mulige analyser med tilhørende problemstillinger, deriblant muligheten for å fortsette utredning av den innsendte kostnad-nytte-analysen mot SoC. Bestillerforum endret oppdraget til en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse.

Handlingsprogramgruppen for Myelomatose anbefaler off-label dosering, ved en reduksjon i doseringsfrekvens for de bispesifikke antistoffene; teklistamab, elranatamab og talkvetamab. Basert på dette, samt innspill fra de medisinske fagekspertene, forventes det at også talkvetamab vil bli brukt ved lavere doseringsregimer enn det som er omfattet av markedsføringstillatelsen. I studiene som ligger til grunn for MT fins ingen dose-finnende data eller data som dokumenterer klinisk effekt av talkvetamab i målpopulasjonen ved en reduksjon i doseringsfrekvens fra annen hver uke til månedlig dosering. Den opprinnelig innsendte analysen mot SoC vil derfor ikke kunne belyse relativ effekt og sikkerhet, og i neste omgang kostnadseffektivitet, av talkvetamab ved den lavere doseringen som er forventet brukt i klinisk praksis.

1.3.2 Relative effektsammenlikninger mellom bispesifikke antistoffer utført av andre nordiske HTA myndigheter

Ettersom det ikke foreligger data for effekt og sikkerhet ved doseringene forventet brukt i norsk klinisk praksis for talkvetamab eller de BCMA-rettede bispesifikke antistoffene teklistamab og elranatamab, mener DMP at heller ikke relativ effekt av talkvetamab sammenliknet med BCMA-BITE, ved relevant dosering, kan kvantifiseres.

Medicinrådet i Danmark samt TLV i Sverige har vurdert en uankret, indirekte sammenlikning av talkvetamab mot teklistamab *ved dosering som i preparatomtale*. Disse vurderingene er gjengitt her for kontekstualisering. Som angitt over, er overførbarheten og relevansen av resultatene fra disse analysene til det doseringsregimet som skal benyttes i norsk klinisk praksis ikke kjent.

Vurdering hos Medicinrådet (10)

Medicinrådet i Danmark har vurdert en uankret, indirekte sammenlikning av talkvetamab mot teklistamab ved godkjent dosering (23. oktober 2024). En av analysene tok utgangspunkt i data på PFS og OS med dosering, behandlingstid og livskvalitet fra de pivotale studiene som lå til grunn for markedsføringstillatelsene for talkvetamab (MonumenTAL-1) og teklistamab (MajesTEC-1). De inkrementelle kostnadene var primært drevet av legemiddelkostnader mens den estimerte QALY-gevinsten på ca. 1 QALY primært var drevet av størrelsen på OS gevinsten. Medicinrådet konstaterte at det ikke kunne etableres noen statistisk signifikant PFS fordel for talkvetamab, og at det på bakgrunn av analyse- og studiedesignet var usikkerhet knyttet til de observerte forskjellene i PFS og OS mellom de to behandlingsarmene. Pga. denne usikkerheten ble det også utført en analyse der OS, PFS og tid til behandlingssponering ble likestilt i de to gruppene og kun kostnadsforskjellene belyst.

Medicinrådet konkluderte som følger:

Medicinrådet anbefaler ikke talquetamab til voksne pasienter med recidiverende og refraktær knoglemarvskræft (myelomatose), som har fått mindst tre tidligere behandlinger, herunder et immunmodulerende legemiddel, en proteasomhæmmer samt et anti-CD38-antistof, og som har haft sykdomsprogression under seneste behandling.

Medicinrådet vurderer, at effekten og bivirkningsbyrden av talquetamab ikke er dårligere end teclistamab, som er nuværende standardbehandling. Både talquetamab og teclistamab kan forlænge overlevelsen og udskyde tiden til sykdomsforværring. Det er dog meget usikkert, hvor meget overlevelsen og tiden til sykdomsprogression forlænges ved begge behandlinger, fordi de endnu kun er undersøgt i ukontrollerte studier, dvs. uden direkte sammenligning med andre behandlingsmuligheder.

Der er risiko for alvorlige bivirkninger ved begge behandlinger, omend typen af bivirkninger er forskjellig.

Behandling med talquetamab er dyrere end den nuværende standardbehandling. Samlet set vurderer Medicinrådet derfor, at omkostningerne ikke er rimelige i forhold til effekten, særligt når usikkerheden om effekten tages i betragtning. Medicinrådet opfordrer lægemiddelvirksomheden til at sænke prisen.

Vurdering hos TLV (11)

TLV har også vurdert en indirekte sammenlikning av talkvetamab mot teklistamab (okt 2024). Analysene tok utgangspunkt i data på PFS og OS med dosering, behandlingstid og livskvalitet fra de pivotale studiene som lå til grunn for markedsføringstillatelsene for talkvetamab (MonumenTAL-1) og teklistamab (MajesTEC-1). TLV anser at resultatene fra de indirekte sammenlikningene tyder på en effektfordel for talkvetamab sammenliknet med teklistamab. På bakgrunn av at studiene som ligger til grunn for MT er enarmede og inkluderer få pasienter vurderer TLV at resultatene fra de indirekte sammenlikningene er forbundet med svært høy usikkerhet. TLV presenterer derfor tre scenarioanalyser i stedet for ett grunnsscenario. I scenarioanalyse 1 antas det at effekten er sammenliknbar (ingen forskjell i QALY's) mellom talkvetamab og teklistamab, i TLVs senarioanalyse 2 og 3 antas talkvetamab gi en lengere PFS og OS enn teklistamab. Det som skiller analyse 2 og 3 er hvor lenge effektfordelen for talkvetamab antas vedvare. Estimert helsegevinst av talkvetamab sammenliknet med teklistamab basert på de indirekte uankrede sammenlikningene varierer fra 0 til ca. 1 QALY i de tre scenarioanalysene.

2. Økonomi

2.1 Kostnadssammenstilling

Det er usikkerhet knyttet til talkvetamab sin plassering i behandlingsalgoritmen, og dermed komparator. Innspill DMP har fått fra de medisinske fagekspertene rekruttert til oppdraget, indikerer at det kan være aktuelt å bruke talkvetamab sekvensielt før/etter behandling med teklistamab eller elranatamab. Dersom talkvetamab tas i bruk i fjerde behandlingslinje, i henhold til godkjent indikasjon, vil bruken av de nylig innførte BCMA-rettede bispesifikke antistoffene (BITE) teklistamab og elranatamab fortrenses/ forskyves til senere linjer. Dersom talkvetamab tas i bruk etter behandling med BCMA-BITE, vil andre tilgjengelige behandlinger benyttet i sene behandlingslinjer fortrenses/forskyves til senere linjer. Flere ulike kombinasjonsregimer kan være aktuelle.

DMP vurderer at talkvetamab i hovedsak vil komme i tillegg til dagens tilgjengelige behandlinger. For noen pasienter vil talkvetamab muligens bli benyttet i stedet for teklistamab eller elranatamab. Bivirkningsprofilen er forskjellig, og det vil kunne være grunner til å velge bispesifikke antistoffer rettet mot BCMA hos noen og mot GPRC5D hos andre. Budsjettkonsekvenser og kostnadseffektivitet vil trolig avhenge av hvilken populasjon som behandles i klinisk praksis. For vurdering om innføring av talkvetamab i Nye metoder, mener DMP det vil være rimelig å se hen til kostnadsnivået på de innførte BCMA-BITE, selv om komparator for majoriteten av pasientene sannsynligvis vil være ulike kombinasjonsregimer.

Kostnader forbundet med subkutan administrasjon, monitorering og oppfølging av pasienter behandlet med talkvetamab, teklistamab og elranatamab forventes ikke å skille seg vesentlig fra hverandre. Dette støttes av medisinske fagekspert rekruttert til oppdraget. DMP mener derfor det er tilstrekkelig å sammenligne årlige legemiddelkostnader, og har ikke inkludert øvrige kostnader i kostnadssammenstillingen.

Tabellen under viser hvilke legemiddelpriser DMP har lagt til grunn for å beregne legemiddelkostnadene forbundet med behandling med talkvetamab, teklistamab og elranatamab. DMP benytter maksimalpriser ved beregning av legemiddelkostnader. Det foreligger forhandlede, rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene som inngår i kostnadssammenstillingen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Tabell 6: Legemiddelpriser benyttet for å estimere legemiddelkostnader for de ulike behandlingsalternativene

Virkestoff (handelsnavn)	Mengde per hetteglass	Maksimal AUP med mva. (NOK)	Maksimal AUP uten mva. (NOK)
Talkvetamab (Talvey)	3 mg	6 385,50	5 108,4
	40 mg	80 777,70	64 622,2
Teklistamab (Tecvayli)	30 mg	12 054,40	9 643,5
	153 mg	61 324,80	49 059,8
Elranatamab (Elrexio)	44 mg	43 855,00	35 084
	76 mg	75 758,10	60 606,5

Legemiddelkostnader forbundet med behandling med ovennevnte legemidler avhenger av hvilken dosering som legges til grunn. Doseringen som er studert i de pivotale kliniske studiene og som angis i de respektive preparatomtalene avviker fra forventet dosering i norsk klinisk praksis, se Tabell 7.

Tabell 7: Godkjent dosering i preparatomtale sett opp mot forventet dosering i klinisk praksis for bispesifikke antistoffer

Legemiddel	Dosering preparatomtale	Forventet dosering i norsk klinisk praksis
Talkvetamab	<p>Step-up-doser første uke, deretter 0,4 mg/kg ukentlig, eller 0,8 mg/kg annenhver uke.</p> <p>Bytte til doseringsplan med 0,8 mg/kg annenhver uke kan vurderes for pasienter som får talkvetamab iht. doseringsplan med 0,4 mg/kg ukentlig og har oppnådd tilstrekkelig klinisk respons bekreftet ved minst 2 påfølgende sykdomsvurderinger.</p>	<p>Handlingsprogramgruppen for myelomatose i norsk selskap for hematologi har i innspill til Nye Metoder i juni 2024 angitt at økt doseringsintervall (reduisert dosering sammenlignet med preparatomtale) anbefales for talkvetamab (samt teklistamab og elranatamab). Det anbefales at man «etter noen måneder kommer ned på månedlig dosering av disse medikamentene» (3).</p> <p>Medisinske fageksperter oppnevnt til å bistå i metodevurderingen av talkvetamab er samstemte om at dosering annenhver uke (0,8 mg/kg) vil foretrekkes over ukentlig dosering (0,4 mg/kg). Når det kommer til tidspunkt for overgang til månedlig dosering, er det litt ulike tilbakemeldinger. I tillegg til fagekspertene rekruttert til oppdraget har DMP/Nye metoder også konsultert en ytterligere representant fra Handlingsprogramgruppen. Følgende tilbakemeldinger gis vedrørende tidspunkt for overgang til månedlig dosering (basert på sykluslengde 28 dager):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fra syklus 3 - Fra syklus 5 - Ved bivirkninger (ca. 50 % av pasientene), typisk rundt syklus 2-3 - Etter noen sykluser (ikke nærmere spesifisert) med dosering annenhver uke
Teklistamab	<p>Step-up-doser første uke, deretter 1,5 mg/kg ukentlig</p> <p>Hos pasienter som har komplett respons eller bedre i minst 6 måneder, kan redusert doseringsfrekvens med 1,5 mg/kg annenhver uke vurderes.</p>	<p>Beslutningsforum og Handlingsprogram angir følgende maksimale dosering, basert på sykluslengde 28 dager:</p> <p>Første syklus: Step-up-doser første uken, og deretter 1,5mg/kg ukentlig</p> <p>Andre syklus: 1,5 mg/kg hver 14. dag</p> <p>Tredje syklus og videre: 3 mg/kg hver 28. dag</p>
Elranatamab	<p>Step-up-doser første uke, deretter 76 mg ukentlig i uke 2-24, og annenhver uke fra uke 25 og utover.</p>	<p>Beslutningsforum angir følgende maksimale dosering, basert på sykluslengde 28 dager:</p> <p>Første syklus: Step-up-doser første uken, og deretter 76 mg ukentlig.</p> <p>Andre til fjerde syklus: 76 mg ukentlig</p> <p>Femte syklus og videre: 76 mg hver 28. dag</p> <p>Handlingsprogrammet angir overgang til månedlig dosering fra tredje syklus. En av fagekspertene rekruttert til oppdraget opplyser at det er doseringen i Handlingsprogrammet som benyttes ved vedkommendes arbeidssted, de andre fagekspertene har ikke kunnet uttale seg om dette.</p>

Basert på legemiddelprisene i Tabell 6, og doseringsanbefalingene som fremkommer av Tabell 7, har DMP beregnet årskostnader for de ulike behandlingsalternativene både basert på dosering som anbefalt i preparatomtaler, maksimal dosering lagt til grunn ved innføring i Nye metoder, og dosering anbefalt i Handlingsprogram. For talkvetamab er det foreløpig ikke definert av Handlingsprogramgruppen hvilken dosering som vil bli anbefalt. Basert på innspill fra medisinske fagekspertene (rekruttert til oppdraget og/eller medlemmer av Handlingsprogramgruppen for myelomatose), legger DMP til grunn at dosering annenhver uke vil bli benyttet i starten (etter opptrapping) og viser årskostnader for talkvetamab ved ulike tidspunkt for overgang til månedlig dosering. Det er lagt til grunn 13 sykluser a 28 dager på et år, med opptrappingsdoser i uke 1, syklus 1. Beregningene er basert på hele hetteglass (dvs. inkluderer svinn) og tar utgangspunkt i en gjennomsnittsvekt per pasient på 75 kg. Dette medfører at det for talkvetamab legges til grunn 2 hetteglass à 40 mg per administrasjon à 0,8 mg/kg. Å kombinere små og store hetteglass ville gitt mindre svinn per administrasjon, men anses uhensiktsmessig gitt det store injeksjonsvolumet dette ville medført. Både talkvetamab og teklistamab doseres etter vekt. Det faktiske forbruket vil avhenge av pasientens vekt og hvilke hetteglass som benyttes i praksis. Hvorvidt det vil være teknisk og praktisk mulig med eventuell hetteglassdeling i praksis er uvisst og er ikke tatt med i beregningene.

Tabell 8: Legemiddelkostnader for de ulike behandlingene ved ulike doseringsregimer, per pasient. Sykluslengde 28 dager.

Legemiddel	Dosering lagt til grunn for kostnadsestimat*	Årskostnad første år, maksimal AUP uten mva. (NOK)	Årskostnad påfølgende år, maksimal AUP uten mva. (NOK)
Talkvetamab	Som i preparatomtale <i>0,8 mg/kg annenhver uke</i>	3 426 762	3 360 352
	Månedlig dosering fra syklus 5 <i>0,8 mg/kg annenhver uke, deretter 0,8 mg/kg månedlig fra syklus 5</i>	2 263 563	1 680 176
	Månedlig dosering fra syklus 3 <i>0,8 mg/kg annenhver uke, deretter 0,8 mg/kg månedlig fra syklus 3</i>	2 005 074	1 680 176
Teklistamab	Som i preparatomtale** <i>1,5 mg/kg ukentlig</i>	2 521 339	2 551 112
	Beslutningsdosering og dosering i Handlingsprogram <i>1,5 mg/kg ukentlig i syklus 1 1,5 mg/kg annenhver uke i syklus 2 3 mg/kg månedlig fra syklus 3</i>	1 343 903	1 275 556
Elranatamab	Som i preparatomtale <i>76 mg ukentlig ut uke 24, deretter 76 mg annenhver uke</i>	2 312 608	1 575 768
	Beslutningsdosering <i>76 mg ukentlig, deretter 76 mg månedlig fra syklus 5</i>	1 524 724	787 884
	Dosering i Handlingsprogram <i>76 mg ukentlig, deretter 76 mg månedlig fra syklus 3</i>	1 161 085	787 884

*Alle scenarioer for kostnadsberegninger legger til grunn opptrappingsdoser som i preparatomtale første uke

** Ikke hensyntatt mulighet for redusert doseringsfrekvens hos pasienter med komplett respons eller bedre i minst 6 måneder

2.2 Budsjettkonsekvenser

Det har i tidligere metodevurderinger blitt anslått at 65 nye pasienter årlig ville kunne være aktuelle for behandling med BCMA-rettede bispesifikke antistoffer (5,6). De medisinske fagekspertene rekruttert til dette oppdraget mener anslaget er rimelig å legge til grunn også for talkvetamab.

Dersom talkvetamab erstatter bruk av BCMA-rettede antistoffer, vil budsjettkonsekvenser av en eventuell innføring være ubetydelige, forutsatt at innføring kun vil være aktuelt dersom legemiddelkostnader basert på konfidensielle, rabatterte priser vurderes å være tilstrekkelig lik som for de andre bispesifikke antistoffene.

Dersom talkvetamab blir brukt i tillegg til de innførte BCMA-rettede antistoffene (før eller etter), vil dette medføre merkostnader for sykehusenes legemiddelbudsjett. Om 65 nye pasienter årlig er aktuelle for behandling med talkvetamab, det legges til grunn overgang til månedlig dosering fra syklus 5 og behandlingsvarighet på et år, vil totale, årlige legemiddelkostnader forbundet med dette være om lag 184 millioner NOK (basert på maksimal AUP med mva.).

Budsjettberegningene er usikre og forenklete, og det er ikke trukket fra kostnader forbundet med annen behandling (ulike kombinasjonsbehandlinger) som eventuelt vil fortrenses. Reelle budsjettvirkninger, andre antakelser uendret, vil derfor være lavere.

Referanser

1. European Medicines Agency. European Public Assessment Report - talkvetamab - <https://www.ema.europa.eu/>
2. European Medicines Agency. Preparatomtale - Talkvetamab - <https://www.ema.europa.eu/beslutningsforum-17.-juni-2024---offentlige-sakspapirer.pdf>, Sak 078-2024
3. Notat fra DMP til Bestillerforum 26.08.2024. Sak 118-24. Tilgjengelig fra: sakspapirer-bestillerforum-26.08.2024.-offentlige.pdf
5. Statens legemiddelverk. Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten. ID2022_113: Teklistamab (Tecvayli) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose, som har fått minst tre tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff, og har vist sykdomsprogresjon under siste behandling. Vurdering av innsendt dokumentasjon.; 2023 20.03.2023.
6. Statens legemiddelverk. Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten. ID2023_079 Elranatamab (Elrexfio). Monoterapi til behandling av voksne pasienter med tilbakevendende og refraktær myelomatose, som har mottatt minst tre tidligere behandlinger, inkludert et immun-modulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff, og har vist sykdomsprogresjon under siste behandling. Vurdering av innsendt dokumentasjon.; 2024.05.16.2024.
7. Rasche, L et al., Clinical MM-492 Long-term Efficacy and Safety Results From the Phase 1/2 MonumenTAL-1 Study of Talquetamab, a GPRC5D×CD3 Bispecific Antibody, in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). Lymphoma, Myeloma and Leukemia, Volume 24, S561 - S562
8. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert spesialisthelsetjeneste. ID2021_143: Ciltacabtagene autoleucel (Carvykti) til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose, som har fått minst tre tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff, og har vist sykdomsprogresjon under siste behandling. Vurdering av innsendt dokumentasjon.; 2023.11.07.2023
9. <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/publisert-2024/arsrapport-2023-nasjonalt-kvalitetsregister-for-lymfoide-maligniteter.pdf>
10. <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/t/talquetamab-talvey-knoglemarvskraeft>
11. [Hälsoekonomisk bedömning av Talvey - Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket TLV](#)

Vedlegg 1: Kommentarer fra produsent

Oslo den 06. januar 2025

Vi takker for DMPs rapport og ønsker å benytte oss av muligheten for å komme med innspill. Først og fremst vil vi fremheve at vi ser positivt på at DMP har involvert Johnson & Johnson i prosessen for bestillingsavklaring med Bestillerforum, samt at innspill fra klinikere ble koordinert med Nye Metoder for å unngå ytterligere utsettelse av prosessen.

På den annen side opplever vi at tiden det tok å utrede et relevant beslutningsgrunnlag for Talvey, var lengre enn forventet. Dette til tross for at det fortsatt eksisterer et betydelig medisinsk behov for nye behandlingsalternativer for denne pasientpopulasjonen.

Rapporten konkluderer med at «*talkvetamab i hovedsak vil komme i tillegg til dagens tilgjengelige behandlinger.*» Dette inkluderer betinget innførte «BCMA-BITES» (teklitamab og elratamab) samt flere ulike kombinasjonsbehandlinger, spesielt basert på pomalidomid og karfilzomib («Annen Standardbehandling»). Likevel ble prioriteringskriteriene for Talvey, sammenlignet med annen innført Standardbehandling, ikke tilstrekkelig belyst. Rapporten fremhever ikke at «BCMA-BITES» er betinget innført, og at dette derfor kan være et uegnet grunnlag for en prioriteringsbeslutning. Dette kan være avgjørende for pasientene, og det er kritisk at beslutningen fattes basert på en sammenligning med Annen Standardbehandling (innførte kombinasjonsbehandlinger).

Helsegevinst & Nytte

Talvey sammenlignet med Tecvayli: DMP rapporterer at analysene fra TLV og Medicinrådet konkluderer med at talkvetamab kan bidra med 0-1 QALY sammenlignet med Tecvayli, avhengig av det spesifikke scenariet som vurderes.

Talvey sammenlignet med Annen Standardbehandling: Johnson & Johnson har sendt inn dokumentasjon i henhold til den første bestillingen. Denne dokumentasjonen viser at innføring av Talvey vil føre til en helsegevinst på ca. 1.9 QALYs sammenlignet med Pd & Kd, men ble ikke vurdert av DMP, til tross for at den klart fremstår som relevant.

Kostnadseffektivitet

Talvey sammenlignet med Tecvayli: Rapporten konkluderer med høyere kostnader for Talvey sammenlignet med «BCMA-BITES», basert på doseringsanbefalinger fra norske klinikere. Rapporten belyser imidlertid ikke relevante øvrige kostnader, som bruken av immunoglobuliner (IgG). Behandling med Tecvayli (BCMA-BITE) skjer sammen med en forholdsvis lang behandling med IgG. Dette kan innebære betydelige kostnader og bør vurderes inkludert i sammenstillingen. Rapporten beskriver scenarier ved innføring av Talvey fra både DMC og TLV, som rapporterer en helsegevinst mellom 0-1 QALYs. Dette viser at innføringen av Talvey kan anses som kostnadseffektiv.

Talvey sammenlignet med Annen Standardbehandling: ICER på maksimalpriser var på omtrent 1 400 000 NOK / QALY. Dersom omtrent lik helsegevinst forventes med dosering anbefalt av kliniske eksperter, vil ICERen være lavere. Gitt alvorlighet og tilstrekkelig pristilbud vil Talvey kunne innføres i tråd med prioriteringskriteriene.

Alvorlighet og Overlevelse (OS) i den relevante pasientgruppen.

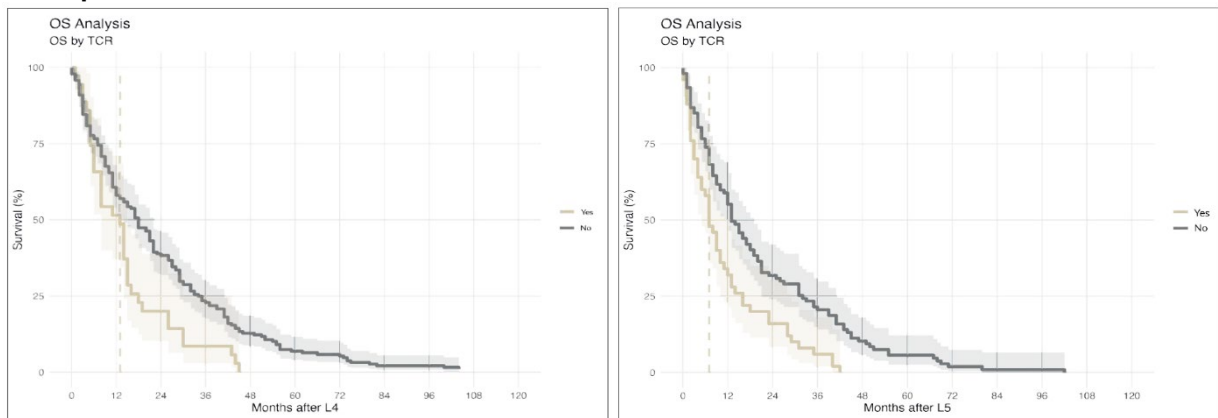
DMP sin rapport referer til CHMP og skriver «*det ukontrollerte studiedesignet vanskeliggjør tolkning av PFS og OS resultatene, men at data anses som lovende hensyntatt den generelt dårlige prognosen ved tungt forbehandlet myelomatose*». Rapporten oppsummerer at median OS i den mest relevante

kohorten (C) ikke kunne estimeres (nedre KI 29,77 måneder) i det siste datakuttet (januar 2024), med en median oppfølgingstid på 23,4 måneder.

Et nytt datakutt fra MonumenTAL-1 studien vil være tilgjengelig om kort tid. [REDACTED]

Data fra Myelomatoseregisteret Helse-Midt 2024 viser at trippel-refraktære pasienter som har startet med fjerdelinje-/femtelinjebehandling har en median OS på kun 13/7 måneder (jf figur 1).

Figur 1: OS etter oppstart av fjerdelinje- og femtelinjebehandling (L4/L5) hos MM-pasienter, sammenligning av trippelklasse-refraktære (TCR) pasienter med ikke-TCR pasienter. Kaplan-Meier-plott.



Kilde: Myeloma Registry of Central Norway, annual report 2024.

Det er viktig å fremheve at disse dataene ikke er direkte sammenlignbare med pasientpopulasjonen i MonumenTAL-1, ettersom det vil være forskjeller i median antall behandlingslinjer, andelen trippel-refraktære pasienter, mm.. Imidlertid gir registerdata en indikasjon på sykdommens alvorlighet og et betydelig medisinsk behov for nye og effektive behandlinger som kan forbedre prognosen og redusere sykdomsbyrden for tungt forbehandlede benmargskreftpasienter som har hatt sykdomsprogresjon.

Vi mener at den innsendte dokumentasjonen og dataene fra MonumenTAL-1 understreker effekten av Talvey i den relevante pasientpopulasjonen, som har et betydelig behov for nye behandlingstilbudet for norske pasienter. Innføringen av Talvey vil representere en betydelig forbedring av behandlingstilbudet for norske pasienter. Det vil være avgjørende å fatte beslutningen på et grunnlag som sikrer at pasientene har tilgang til Talvey, uavhengig av en revurdering av «BCMA-BITEs». Vi ser frem til en snarlig innføring av Talvey for pasienter i Norge.