

Hurtig metodevurdering

Karfilzomib i kombinasjon med lenalidomid og deksametason ved behandling av myelomatose

Vurdering av innsendt dokumentasjon

08-07-2016

Statens legemiddelverk

FORORD

Implementering av Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i det nye systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til etablering og implementering av det nye systemet. Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen utarbeidet av MT-innehaver, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet ved bruk av innsendt modell.

Legemiddelverket vurderer relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant sammenlikningsalternativ. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under prosedyren for markedsføringstillatelse. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Bakgrunn

Kyprolis (karfilzomib) er et nytt intravenøst legemiddel til behandling av myelomatose (benmargskreft). Kyprolis skal brukes i kombinasjon med lenalidomid og deksametason hos pasienter som har fått minst en tidligere behandling. Det antas at om lag 175 pasienter per år kan være aktuelle for behandling med Kyprolis som 2. linje behandling eller senere. Legemiddelverkets metodevurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Dokumentasjonsgrunnlaget for effekt og sikkerhet er basert på en randomisert mulitsenter studie (ASPIRE) som inkluderte pasienter med residiverende myelomatose. I ASPIRE studien sammenliknes Kyprolis i trippelregime mot etablert behandling dvs. lenalidomid og deksametason alene. Studien viste at progresjonsfri overlevelse med trippelregimet var signifikant bedre enn standardbehandling. Median totaloverlevelse var ikke nådd i noen av behandlingarmene. Det var en klar positiv trend i totaloverlevelse for trippelregimet, men data er foreløpig umodne.

Alvorlighet og helsetap

Myelomatose er en kronisk sykdom og den er i dag ikke mulig å helbrede. Pasienter kan leve i mange år med sykdommen med ulike typer behandling. Det er store forskjeller i prognose mellom pasientene. Legemiddelverket har gjort tentative alvorlighetsberegninger på gruppenivå som tilsier at myelomatose er en alvorlig sykdom. Pasientene taper flere leveår og har lavere livskvalitet.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av Kyprolis står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. Legemiddelverket vurderte at det var nødvendig å endre noen av forutsetningene i den opprinnelige analysen fra produsent bl.a metode for fremskriving av effekt på totaloverlevelse og tidshorisont. I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, er merkostand per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for Kyprolis i kombinasjon med lenalidomid og deksametason, ca 1,7 millioner NOK med dagens legemiddelpriser (maks AUP). Merkostnad per vunnet leveår er ca. 1,5 millioner NOK.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk Kyprolis ved behandling av myelomatose i 2. linje eller senere vil være om lag 58 millioner NOK i det femte året. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Resultatene i analysen er endret pga. prisrabatt på karfilzomib. Se vedlegg 2.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Kyprolis (karfilzomib). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av karfilzomib i kombinasjon med lenalidomid og deksametason hos pasienter med myelomatose som har fått minst en tidligere behandling. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten.

Pasientgrunnlag i Norge

Det diagnostiseres årlig rundt 400 nye tilfeller av myelomatose i Norge. Det antas at om lag 175 pasienter kan være aktuelle for behandling med karfilzomib i kombinasjon med lenalidomid og deksametason som 2. linje behandling eller senere.

Alvorlighet og prognosetap

Myelomatose er en kronisk sykdom og den er i dag ikke mulig å helbrede. Pasienter kan leve mange år med sykdommen, med ulike typer av behandling, men det er store forskjeller i prognose mellom pasientene. Legemiddelverket har gjort tentative alvorlighetsberegninger på gruppenivå. Alvorlighetsberegninger tilsier at myelomatose er en alvorlig sykdom når man tar hensyn til effekten av dagens standardbehandling, og om en også sammenlikner med andre sykdommer med større helsetap. Anslagene viste at det framtidige helsetapet for pasientene tilsvarte ca. 8 gode leveår, det vil si ca. 73 % av de gode leveårene de ville hatt uten sykdommen.

Behandling i norsk klinisk praksis

Myelomatose behandles i all hovedsak medikamentelt, og det benyttes flere hovedgrupper av legemidler; høydose kjemoterapi med autolog stamcelletransplantasjon, kortikosteroider, immunmodulerende medikamenter (talidomid, lenalidomid, pomalidomid) og proteasomhemmere (f.eks bortezomib). Formålet med behandling er å kontrollere sykdommen, bedre livskvaliteten og forlenge overlevelsen. Det typiske sykdomsforløpet ved myelomatose er kjennetegnet av mange behandlingslinjer med tidsbegrensede effekter.

Behandling med karfilzomib er foreløpig avgrenset til 2. linje behandling eller senere som kombinasjonsbehandling. Det vil være flere aktuelle behandlingsalternativer f.o.m. 2. linje. Valg av behandling vil avhenge av flere faktorer bl.a pasientens alder og komorbiditet, respons på og toleranse for tidligere behandling. Mange av pasientene får i dag 1. linje behandling med melfalan, prednison og bortezomib. Når disse pasientene får tilbakefall er det vanlig å gi behandling med lenalidomid og deksametason.

Ut i fra godkjent bruksområde, kliniske retningslinjer, innspill fra kliniske eksperter og produsentens markedsundersøkelser, vurderer Legemiddelverket at det mest aktuelle sammenlikningsalternativet til trippelkombinasjonen karfilzomib, lenalidomid og deksametason er etablert behandling med lenalidomid og deksametason.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Dokumentasjonsgrunnlaget for sikkerhet og effekt av karfilzomib er basert på en randomisert, åpen multisenter studie med 792 pasienter med residiverende myelomatose (ASPIRE studien). Kombinasjonen av karfilzomib, lenalidomid og deksametason ble sammenliknet med lenalidomid og deksametason alene. Pasientene i karfilzomib-, lenalidomid- og deksametasonarmen viste en median progresjonsfri overlevelse (PFS) på 26,3 måneder sammenliknet med 17,6 måneder i lenalidomid- og deksametasonarmen (HR = 0,69, med 1-sidig p-verdi < 0,0001).

Totaloverlevelse (OS) var et sekundært effektmål. Analysen ble utført når 60% av forventede dødsfall var nådd. Median OS var ikke nådd i noen av armene. Det var en klar positiv trend i favør av karfilzomib-, lenalidomid- og deksametasonarmen (HR = 0.79 [95% CI: 0.63, 0.99]; log-rank p = 0.0182, 1 sidig) med numerisk flere dødsfall i kontrollarmen (143 [36.1%] vs 162 [40.9]). Data for OS er foreløpig umodne og endelig analyser forventes i siste halvdel av 2017.

Sikkerhet

De vanligste bivirkningene var anemi, fatigue (utmattelse), diaré, trombocytopeni, kvalme, pyreksi, dyspné, luftveisinfeksjon, hoste og perifert ødem. De mest alvorlige bivirkningene som kan oppstå under behandling med karfilzomib omfatter bl.a hjertetoksisitet, pulmonal toksisitet, pulmonal hypertensjon, dyspné, hypertensjon inkludert hypertensiv krise og akutt nyresvikt.

Kostnadseffektivitet

Produsenten har levert en legemiddeløkonomisk analyse som sammenligner karfilzomib i kombinasjon med lenalidomid og deksametason med lenalidomid og deksametason alene. I analysen er pasientkarakteristika og effekt av karfilzomib basert på data fra ASPIRE studien. Legemiddelverket har vurdert produsentens innsendte analyse og gjort endringer i følgende forutsetninger:

- Tidshorizonten i analysen ble redusert fra 30 år til 10-15 år.
- Fremskrivning av effekten på totaloverlevelse (OS) utover studieperioden baseres på parametrisering av Kaplan-Meier kurvene fra ASPIRE studien, ikke på britiske registerdata
- Oppdaterte legemiddelpriser

Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig (heretter kalt hovedanalysen) er følgende:

Tabell 1: Resultater fra Legemiddelverkets justerte analyse

	Karfilzomib+ lenalidomid+deksametason	lenalidomid+deksametason	Differanse
Totale kostnader	2 601 719	1 448 017	1 153 702
Totale QALYs	3,158	2,494	0,664
Totale leveår	4,314	3,530	0,784
Merkostnad per vunnet QALY	1 738 223		
Merkostnad per vunnet leveår	1 471 163		

Merkostnaden per vunnet QALY ligger vesentlig høyere enn det som kan anses som kostnadseffektiv behandling. Legemiddelverket har derfor konkludert med at karfilzomib i kombinasjon med lenalidomid og deksametason ikke er et kostnadseffektivt alternativ sammenliknet med behandling med lenalidomid og deksametason alene.

En reduksjon i prisen for karfilzomib vil bedre kostnadseffektiviteten.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk karfilzomib ved behandling av myelomatose i 2 .linje eller senere vil være om lag 58 millioner NOK i det femte året.

Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Resultatene i analysen er endret pga. prisrabatt på karfilzomib. Se vedlegg 2.

INNHALDFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
3-SIDERS SAMMENDRAG	4
INNHALDFORTEGNELSE	7
LOGG	9
ORDLISTE.....	11
1 BAKGRUNN	12
1.1 MYELOMATOSE.....	12
1.2 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	13
1.3 BEHANDLING	15
1.3.1 <i>Behandling med karfilzomib</i>	15
1.3.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	15
2 KLINISK DOKUMENTASJON FOR Å DOKUMENTERE DEN RELATIVE EFFEKTEN.....	18
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	18
2.2 KVALITET AV KLINISK DOKUMENTASJON	24
3 PICO.....	25
3.1 PASIENTPOPULASJONEN	25
3.1.1 <i>RMM pasienter i norsk klinisk praksis</i>	25
3.1.2 <i>Studiepasienter i innsendt effektdokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)</i>	25
3.1.3 <i>Populasjonen i innsendt modell (i henhold til effektdokumentasjonen)</i>	27
3.1.4 <i>Legemiddelverkets vurdering</i>	27
3.2 INTERVENSJON- BEHANDLING MED KARFILZOMIB	28
3.2.1 <i>Norsk klinisk praksis</i>	28
3.2.2 <i>Klinisk dokumentasjon</i>	28
3.2.3 <i>Helseøkonomisk modell</i>	28
3.2.4 <i>Legemiddelverkets vurdering</i>	28
3.3 KOMPARATOR	29

3.3.1	<i>Norsk klinisk praksis</i>	29
3.3.2	<i>Klinisk dokumentasjon</i>	29
3.3.3	<i>Helseøkonomisk modell</i>	29
3.3.4	<i>Legemiddelverkets vurdering</i>	29
3.4	UTFALLSMÅL	30
3.4.1	<i>Klinisk effekt</i>	30
3.4.2	<i>Bivirkninger</i>	33
3.4.3	<i>Helsenytte/helsetap</i>	34
4	ØKONOMISK ANALYSE	35
4.1	MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER.....	35
4.1.1	<i>Analyseperspektiv</i>	37
4.1.2	<i>Kostnader (input data)</i>	37
4.2	RESULTATER.....	40
4.2.1	<i>Firmaets hovedanalyse</i>	40
4.2.2	<i>Legemiddelverkets analyse</i>	41
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i>	43
4.3	LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFektivITETS KRITERIET.....	44
5	BUDSJETTKONSEKVENSER	44
5.1	ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING	44
5.2	ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN	45
5.3	BUDSJETTVERKNING	47
6	DISKUSJON	49
7	KONKLUSJON	50
	REFERANSER.....	51
	APPENDIKS 1 KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN.....	53
	VEDLEGG 1 NY PRIS FOR KARFILZOMIB-OPPDATERING AV HURTIG METODEVURDERING.....	56
	VEDLEGG 2 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	58

LOGG

Bestilling:	<i>ID-nr 2015_005 Kyprolis (karfilzomib) – behandling av myelomatose</i>
Forslagstiller:	Amgen
Legemiddelfirma:	Amgen
Preparat:	Kyprolis
Virkestoff:	Karfilzomib
Indikasjon:	Kyprolis i kombinasjon med lenalidomid og deksametason er indisert til behandling av myelomatose hos voksne pasienter som har mottatt minst en tidligere behandling.
ATC-nr:	L01XX45

Prosess

Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	08.04.2015
Komplett dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	05.12. 2016
Saksbehandlingstid:	217 dager
Saksbehandlingstid fratrukket tid (37 dager) som produsent har brukt på å besvare spørsmål:	180

Rapport ferdigstilt:	08-07-2016
Saksutredere:	David Mwaura Hilde Røshol Randi Krontveit
Kliniske eksperter:	Fredrik Schjesvold Einar Haukås Anders Waage
<p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarehet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>	

ORDLISTE

AIC	Akaike Informasjonskriterium
BIC	Bayesiansk Informasjonskriterium
BSA	Body Surface Area
BSC	Best supportive Care
CUA	Cost-Utility-Analyse
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Helserelatert livskvalitet
IKER	Inkrementell Kostnadseffektivitets Ratio
KM	Kaplan Meier kurve
KRD	Trippel behandling med Karfilzomib, Lenalidomid og Deksametason
NDMM	Nydiagnostisert Myleomatose
NOK	Norske kroner
LYG	Vunne leveår
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PICO	Pasientpopulasjon – Intervensjon – Komparator - Utfallsmål
QALE	Quality Adjusted Life Expectancy
QALY	Kvalitetsjusterte leveår
RCT	Randomisert kontrollert studie
RD	Lenalidomid og Deksametason
RMM	Residiverende Myelomatose
RRMM	Residiverende og Refraktær Myelomatose

1 BAKGRUNN

1.1 MYELOMATOSE

Myelomatose (benmargskreft, multippelt myelom) er en blodkreftform som manifesterer seg med ukontrollert vekst av plasmaceller i benmargen. Ved myelomatose er en enkelt B-lymfocyt blitt omdannet til en kreftcelle som deler seg ukontrollert, slik at den gradvis kommer til å dominere benmargen. Disse cellene utgjør en klon, de nedstammer fra én og samme celle, og produserer samme immunglobulin. Det monoklonale immunglobulinet (vanligvis av type IgG eller IgA) kan påvises i blodet. Sykdommen starter med et stadium av M-komponent uten tegn til myelom, såkalt MGUS (monoklonal gammopati av uklart signifikans). MGUS er betydelig vanligere enn myelom og om lag 1 % av personer med MGUS utvikler myelomatose eller andre nær beslektede sykdommer hvert år. Per i dag finnes det ingen behandling som kan hindre eller forsinke overgangen av MGUS til myelomatose.

Myelomcellene utkonkurrerer de normale cellene i benmargen som fører til nedsettelse av mengden av normale immunglobuliner og blodceller. Det vanligste er at myelomcellene sprer seg utover i benmargen i knoklene og danner mange små svulster (multiple myelomer). Noen ganger dannes en lokalisert tumor i enkel knokkel, men sykdommen kan også spre seg til blodbanen [1, 2].

Utbredelse

Myelomatose er etter lymfom den vanligste hematologiske kreftsykdommen. I 2013 ble det diagnostisert 380 nye tilfeller av myelomatose i Norge, 219 menn og 161 kvinner. Risikoen for å bli rammet av myelomatose øker med alderen. Omtrent 15 % av pasientene er < 60 år og cirka 25 % er mellom 60–65 år. Færre enn 2 % er < 40 år på diagnosetidspunktet. Gjennomsnittsalderen ved diagnosetidspunktet er 65-70 år [3].

Symptomer

Plager som pasienten først merker er vedvarende smerter som ofte kommer fra skjelettet og/eller nyrene. Svulstvevet fortrenger den normale benmargen og bryter ned benvev slik at det oppstår osteoporose og brudd. Nyrefunksjonen svekkes av proteinavleiringer som blokkerer nyrekanalene. Pasienter med myelomatose skiller hyppig ut et karakteristisk protein i urinen (Bence Jones' protein). Hyperkalsemi, nyresvikt og infeksjoner er de viktigste komplikasjoner. Pasientene har ofte betydelig nedsatt livskvalitet, med redusert fysisk funksjonsevne og smerter. Anemi og infeksjoner er hyppige på grunn av den sviktende produksjon av normale antistoffer. Nyresvikt og ukontrollerbare infeksjoner er de viktigste dødsårsakene.

Diagnose

Diagnosen stilles på grunnlag av funn av økt antall plasmaceller i benmargen i kombinasjon med påvisning av monoklonalt immunoglobulin i blod (M-komponent) eller urin. I tillegg vurderes det om myelomsykdommen er symptomatisk og/eller om det foreligger organpåvirkning, spesielt nyresvikt, anemi eller skjelettsykdom [4].

Pasientgrunnlag for karfilzomib

Karfilzomib skal benyttes i 2. linje behandling eller senere. Produsenten har på grunnlag av nasjonal salgsstatistikk (legemidler brukt ved myelomatose; lenalidomid, talidomid og bortezomib) og en kartlegging av behandlingspraksis i 7 andre europeiske land, anslått at om lag 440 pasienter per år kan være aktuelle for behandling i 2. linje eller senere. Av disse antas det at ca. 175 pasienter er aktuelle for trippelbehandling med karfilzomib.

1.2 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Myelomatose er en kronisk sykdom og den er i dag ikke mulig å helbrede. Pasienter kan leve mange år med sykdommen, med ulike typer av behandling. Myelomatose er en sykdom med store forskjeller i prognose mellom pasienter. Før nyere legemidler ble introdusert, dvs. rundt 2000 var forventet overlevelse fra diagnose ble stilt, 3-5 år. Flere nye behandlingsoalternativer har blitt tilgjengelig de seneste 10-15 år og ført til at overlevelsen ved myelomatose har økt vesentlig. I populasjonsbaserte tall fra Sverige har overlevelsen økt til median 5-7 år etter innføring av nye legemidler som bl.a talidomid, lenalidomide og bortezomib i 1. linje behandling [5]. Fra 2000-1 til 2010-11 doblet tiårsoverlevelsen seg i Storbritannia¹. Kliniske eksperter vurderer at «hvis man ser bort fra en liten subgruppe med meget aggressiv sykdom, kan mange myelomatosepasienter i dag forvente å leve i 10 år etter diagnose, og en andel av pasientene vil leve en del lenger. De individuelle forskjellene er store, fra en signifikant mortalitet innen 1-2 år, til langtidsoverlevende»

Legemiddelverket har gjort et tentativ anslag på prognosetapet, dvs. det framtidige helsetapet, knyttet til myelomatose. Beregningene er gjort på gruppenivå gitt dagens behandling.

Beregningene tar utgangspunkt i begrepene *absolutt prognosetap* (faktisk helsetap målt i kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden) og *relativt prognosetap* (tapte QALYs i prosent av forventede QALYs uten sykdommen). Absolutt prognosetap tilsvarer forskjellen mellom forventet antall QALYs uten sykdom, for gjennomsnittsbefolkningen, og prognose for de aktuelle pasientene med dagens standardbehandling.

¹ UK register: Clinical Practice Research Datalink (CPRD).

For å beregne forventet antall QALYs uten sykdom, ofte beskrevet som Quality-Adjusted-Life-Expectancy (QALE), er det tatt utgangspunkt i svenske data som angir livskvalitet pr alderskategori (alder i år) og norske mortalitetstabeller utgitt av Statistisk sentralbyrå [6, 7].

Beregningene av prognose for de aktuelle pasientene med dagens behandling er basert på den helseøkonomiske modellen innsendt av Amgen. Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i en pasientpopulasjon med gjennomsnittsalder på ca. 71 år, som mottar behandling f.o.m 2.linje. Standardbehandling er lenalidomid og deksametason. Tallene er usikre og må tolkes forsiktig.

Tabell 2: Beregninger av alvorlighetsgrad

Alder	71
Forventet QALE uten sykdom (udiskontert)	10,44
Forventet QALE med sykdom (udiskontert) (prognose)	2,79
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	7,65
Mistet som følge av sykdom i % av QALE (relativt prognosetap)	73 %

Beregning av alvorlighetsgrad tilsier et absolutt prognosetap (APT) på ca. 7,65 QALY, og et relativt prognosetap (RPT) på ca. 73 %. Sammenlignet med tilsvarende alvorlighetsberegninger for andre pasientgrupper², kan residiverende myelomatose (RMM) klassifiseres som en alvorlig sykdom på gruppenivå når man tar hensyn til effekten av dagens standardbehandling med lenalidomid og deksametason.

Legemiddelverket mener ubehandlet myelomatose er en alvorlig tilstand som oppfyller kriteriet om alvorlig sykdom eller risikofaktor som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom.

² Eksempelvis har tilsvarende beregninger for metastatisk brystkreft, klassifisert som meget høy alvorlighetsgrad, gitt APT på ca. 19 QALY og RPT på ca. 88 %.

1.3 BEHANDLING

1.3.1 Behandling med karfilzomib

Indikasjon: Kyprolis i kombinasjon med lenalidomid og deksametason er indisert til behandling av myelomatose hos voksne pasienter som har mottatt minst en tidligere behandling.

Virkningsmekanisme: Karfilzomib virker ved å blokkere proteasomet. Proteasomet er et system i cellene som bryter ned proteiner når disse er skadet eller ikke lenger trengs. Ved å hindre nedbrytningen av proteiner i kreftceller, der det er mer sannsynlig med et innhold av mer unormale proteiner, medfører karfilzomib at kreftcellene dør.

Dosering: Karfilzomib administreres intravenøst som en 10-minutters infusjon på to påfølgende dager, hver uke i tre uker (dag 1, 2, 8, 9, 15 og 16), etterfulgt av en 12-dagers hvileperiode (dag 17 til 28). Dosen beregnes ut fra pasientens kroppsareal «Body Surface Area» (BSA) ved baseline. Hver 28-dagers periode regnes som én behandlingssyklus. Karfilzomib administreres med en startdose på 20 mg/m² (maksimumsdose 44 mg) i syklus 1 på dag 1 og 2. Dersom dosen tolereres, økes den til 27 mg/m² (maksimumsdose 60 mg) på dag 8 i syklus 1. Behandlingen kan fortsette til sykdomsprogresjon eller til det oppstår uakseptabel toksisitet. Behandling med karfilzomib kombinert med lenalidomid og deksametason i mer enn 18 sykluser skal være basert på en individuell vurdering av nytte-risikoforholdet, ettersom det finnes begrensede data når det gjelder tolerabilitet og toksisitet for karfilzomib utover 18 sykluser. I kombinasjon med karfilzomib administreres lenalidomid 25 mg peroralt på dag 1–21 og deksametason 40 mg peroralt eller intravenøst på dag 1, 8, 15 og 22 i 28-dagers syklusene.

Bivirkninger: De mest alvorlige bivirkningene som kan oppstå under behandling med karfilzomib omfatter: hjertetoksisitet, pulmonal toksisitet, pulmonal hypertensjon, dyspné, hypertensjon inkludert hypertensiv krise, akutt nyresvikt, tumorlysesyndrom, infusjonsreaksjoner, trombocytopeni, levertoksisitet, PRES (posterior reversibelt encefalopati syndrom) og TTP/HUS (trombocytisk trombocytopenisk purpura og hemolytisk uremisk syndrom). I kliniske studier med karfilzomib forekom hjertetoksisitet og dyspné typisk tidlig i forløpet av behandlingen. De vanligste bivirkningene (forekom hos > 20 % av pasientene) var anemi, utmattelse, diaré, trombocytopeni, kvalme, pyreksi, dyspné, luftveisinfeksjon, hoste og perifert ødem.

1.3.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det er utarbeidet nasjonale retningslinjer for diagnostikk og behandling av myelomatose [4]. Behandlingsretningslinjer for myelomatose er også beskrevet i Oncolex [2].

Myelomatose behandles i all hovedsak medikamentelt, og det benyttes flere hovedgrupper av legemidler:

- Høydose kjemoterapi med autolog stamcelletransplantasjon

- Alkylerende medikamenter: Melfalan, cyklofosamid, bendamustin
- Kortikosteroider: Deksametason og prednisolon
- Immunmodulerende medikamenter (imider): Talidomid, lenalidomid, pomalidomid
- Proteasomhemmere: Bortezomib, (karfilzomib)

Formålet med behandling er å kontrollere sykdommen, bedre livskvaliteten og forlenge overlevelsen. Behandlingsindikasjon foreligger først når pasienten har "symptomatisk myelomatose" med skjelettsmerter eller tegn på organaffeksjoner eller tilstedeværelse av biomarkører. Iht. kliniske eksperter får de fleste pasienter i Norge et førstelinjeregime som inneholder trippelbehandling med melfalan, prednisolon og bortezomib. Dette gjelder både pasienter som får og pasienter som ikke får høydosebehandling med stamcellestøtte (HMAS-høydose melfalan med autolog stamcellestøtte). Et mindretall av pasientene får 1.linje behandling med lenalidomid i kombinasjon med deksametason. Talidomid i kombinasjon med melfalan, prednisolon og er også et alternativ i 1. linje, men er ikke lenger førstevalg iht. gjeldene retningslinjer.

Karfilzomib skal iht. indikasjon benyttes ved tilbakefall i 2. linje behandling eller senere. Elotuzumab er et rekombinant antistoff som i nylig har fått markedsføringstillatelse i EU for tilsvarende bruksområde som karfilzomib (trippelbehandling med lenalidomid og deksametason).

Behandling ved tilbakefall og /eller refraktær sykdom

Valg av behandling vil avhenge av flere faktorer f.eks pasientens alder og komorbiditet, beinmargsfunksjon, nyrefunksjon, respons på og toleranse for tidligere behandling. Dette inkluderer også prognostiske egenskaper relatert til selve kreftcellene (genetiske og epigenetiske egenskaper) som kan endre seg i et pasientforløp. Det vil si at en pasient som i utgangspunktet har en sykdom med god prognose, etter hvert kan få en aggressiv sykdom som er vanskeligere å behandle.

Aktuelle legemiddelkombinasjoner:

- Mefalan, prednisolon, talidomid (MPT)
- Mefalan, prednisolon, bortezomib (MPV)
- Lenalidomid og deksametason (RD)
- Panobinostat, bortezomib , deksametason
- Pomalidomid , deksametason

Pomalidomid og panobinostat er to nyere legemidler som er godkjent for bruk f.o.m 3. linje, begge i kombinasjon med andre legemidler. Tidligere behandlingsregimer kan gjentas ved

tilbakefall, men vil gi dårligere responsrater. Iht. kliniske eksperter vil derfor de fleste pasienter få ny type behandling ved første tilbakefall. De fleste av pasientene som har fått trippelbehandling med MPV får per i dag tilbakefallsbehandling med lenalidomid i kombinasjon med glukokortikoid. Mange pasienter som fikk HMAS (høydose melfalan med autolog stamcellestøtte) i 1.linje, er ikke aktuelle for dette ved tilbakefall. Lenalidomid i kombinasjon med glukokortikoid er den vanligste residivbehandlingen også for disse.

Det typiske sykdomsforløpet ved myelomatose er kjennetegnet av mange behandlingslinjer med tidsbegrensede effekter. Mellom 5 og 10 behandlingslinjer er ikke uvanlig.

Behandlingsalternativer til karfilzomib fom 2. linje

Behandling med karfilzomib er iht. godkjent indikasjon avgrenset til 2. linje eller senere som kombinasjonsbehandling med lenalidomid og deksametason.

Mange av pasientene får i dag 1. linje behandling med melfalan, prednisolon og bortezomib. Når disse pasientene får tilbakefall er det vanlig å gi behandling med lenalidomid og deksametason.

Det vil være flere aktuelle behandlingsalternativer f.o.m. 2 linje, avhengig av hva pasienten er behandlet med tidligere. For pasienter som starter behandlingen lenalidomid og deksametason vil et trippelregime som inkluderer bortezomib i 2. linje være aktuelt (eks melfalan, prednisolon og bortezomib).

Kompleksiteten både i medikamentkombinasjoner og antall behandlingssekvenser gjør at det vil være mange behandlingsalternativer som er aktuelle ved tilbakefall f.o.m 2. linje.

Trippelkombinasjonen elotuzumab, lenalidomid og deksametason, som helt nylig har fått markedsføringstillatelse som 2. linje behandling, vil også være et aktuelt behandlingsalternativ.

Ut i fra godkjent bruksområde for karfilzomib, kliniske retningslinjer, innspill fra kliniske eksperter og produsentens markedsundersøkelser, vurderer Legemiddelverket at det mest aktuelle sammenlikningsalternativet til trippelkombinasjonen karfilzomib, lenalidomid og deksametason er etablert behandling med lenalidomid og deksametason. Dette er også sammenliknings- alternativet som er valgt i den helseøkonomiske analysen. Den relative effekten mellom disse to behandlingsalternativene er dokumentert i en RCT som utgjør hovedstudien mht. klinisk effekt og sikkerhet i søknad om markedsføringstillatelse for karfilzomib.

2 KLINISK DOKUMENTASJON FOR Å DOKUMENTERE DEN RELATIVE EFFEKTEN

Karfilzomib fikk markedsføringstillatelse i Norge i november 2015 ved myelomatose hos pasienter som har fått minst en tidligere behandling. Dokumentasjonsgrunnlaget for sikkerhet og effekt ifm. godkjenning av karfilzomib er basert på en randomisert multisenter studie med 792 pasienter med residiverende myelomatose [8]. Det er effektdata fra denne studien som benyttes i den helseøkonomiske analysen.

Produsenten har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er dokumentert. Det er flere pågående eller avsluttede kliniske studier hos pasienter med nydiagnostisert myelomatose (NDMM), residiverende myelomatose (RMM) og residiverende og refraktær myelomatose (RRMM). Disse studiene er kort oppsummert i slutten av kap 2.1, men vurderes ikke som relevante for denne metodevurderingen.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDTE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen.

Studie PX-171-009 /ASPIRE [8, 9]

Tabell 3: ASPIRE studien- design og metode

Design	Randomisert, åpen, multisenter, multinasjonal fase 3 studie Pasienter fra Øst og Vest Europa, Nord Amerika og Israel ble inkludert
Pasientpopulasjon	Voksne pasienter ≥ 18 år med residiverende myelomatose (RMM)
Intervensjon	Karfilzomib, lenalidomid og deksametason (KRd) (N= 396) Dosering: Syklus 1 tom 12 -Karfilzomib 20 mg/m ² IV på Dag 1 og 2 av syklus 1, justert opp til 27 mg/m ² på Dag 8, 9, 15, and 16 av Syklus 1 og samme dose Dag 1, 2, 8, 9, 15, og 16 tom Syklus 12. - Lenalidomid 25 mg PO på Dag 1 til 21 i hver syklus - Deksametason 40 mg PO eller IV på Dag 1, 8, 15, og 22 i hver syklus Syklus 13 tom 18 -Karfilzomib 27 mg/m ² IV på Dag 1, 2, 15, og 16

	<p>-Lenalidomid 25 mg PO på Dag 1 til 21 -Deksametason 40 mg PO eller IV på Dag 1, 8, 15, and 22 Syklus 19 og høyere -Lenalidomid 25 mg PO på Dag 1 to 21 -Deksametason 40 mg PO eller IV på Dag 1, 8, 15, og 22</p>
Komparator	<p>Lenalidomid, deksametason (Rd) (N= 396)</p> <p>Dosering</p> <p>-Lenalidomid: 25 mg PO på Dag 1 to 21 -Deksametason: 40 mg PO eller IV på Dag 1, 8, 15, og 22</p>
Primært utfallsmål	<p>PFS:</p> <p>Varighet fra randomisering til progresjon eller død av alle årsaker. Progresjon er definert iht. International Myeloma Working Group - Uniform Response Criteria (IMGT-UCR) og evaluert av en uavhengig granskingskomité.</p>
Sekundære utfallsmål	<p>OS: Varighet fra randomisering til død av alle årsaker</p> <p>ORR: Andel av pasienter som oppnådde partiell repons eller bedre iht. IMWG-UCR</p> <p>DOR: Varighet av respons</p> <p>DCR: Sykdomskontroll rate</p> <p>EQRTC QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core -30</p> <p>QLQ- MY24: Quality of Life Questionnaire - Myeloma Specific Module</p>
Eksplorative utfallsmål	<p>TTP: Tid til progresjon</p> <p>"Clinical benefit rate"</p> <p>"Time to next treatment"</p> <p>Subskalaer av livskvalitetsmål</p>

ASPIRE studien var en randomisert, åpen multisenterstudie med 792 pasienter med residiverende myelomatose. Kombinasjonen av karfilzomib med lenalidomid og deksametason ble vurdert i forhold til lenalidomid og deksametason alene.

Følgende pasienter ble utelukket fra studien: kreatininclearance < 50 ml/min, kongestiv hjertesvikt NYHA-klasse III til IV eller hjerteinfarkt i løpet av de siste 4 månedene, sykdomsprogresjon under

behandling med et bortezomibholdig regime, eller progresjon under de første 3 månedene etter oppstart av behandling med lenalidomid og deksametason, eller progresjon på noe som helst tidspunkt under behandling med lenalidomid og deksametason dersom dette var pasientens seneste behandlingslinje.

Studiens kriterier for innlemming tillot at en liten undergruppe av pasienter med myelom som var refraktære mot bortezomib (n = 118) eller lenalidomid (n = 57) ble innlemmet. Innlemmede pasienter ble definert som refraktære mot en behandling dersom de oppfylte ett av følgende tre kriterier: ikkeresponsive (< minimal respons) på et hvilket som helst behandlingsregime, progresjon under et hvilket som helst behandlingsregime, eller progresjon innen 60 dager etter fullføring av et hvilket som helst behandlingsregime. Denne studien evaluerte ikke risiko-/nytteforholdet i den bredere refraktære populasjonen.

Karfilzomib ble administrert i maksimalt 18 sykluser, unntatt når det ble seponert tidligere på grunn av sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Administrasjonen av lenalidomid og deksametason kunne fortsette inntil progresjon eller uakseptabel toksisitet. Median tid fra diagnosetidspunkt for myelomatose var 3,1 år.

Sykdomsstatus og andre parametere ved baseline var godt balansert mellom de to armene, inkludert alder (64 år, spekter 31–91 år), kjønn (56 % menn), ECOG-funksjonsstatus (48 % med funksjonsstatus 1), genetiske høyrisikomutasjoner bestående av de genetiske subtypene t(4;14), t(14;16), eller delesjon 17p i ≥ 60 % av plasmacellene (13 %), genetiske mutasjoner med ukjent risiko, som omfattet forsøkspersoner med resultater som ikke ble innsamlet eller ikke analysert (47 %) og ISS-stadium³ III-sykdom ved baseline (20 %).

Forsøkspersonene hadde tidligere mottatt 1 til 3 behandlingslinjer (median 2), deriblant tidligere behandling med bortezomib (66 %), talidomid (44 %), alkyliserende cytostatika (87%) og lenalidomid (20 %). Nesten alle hadde mottatt kortikosterioder (98%) og over halvparten hadde gjennomgått stamcelletransplantasjon (56,3%).

Randomiseringen ble stratifisert etter:

- β 2 microglobulin nivåer (< 2.5 mg/L vs. \geq 2.5 mg/L)
- Tidligere bortezomib behandling
- Tidligere lenalidomid behandling

Resultater progresjonsfri overlevelse (PFS)

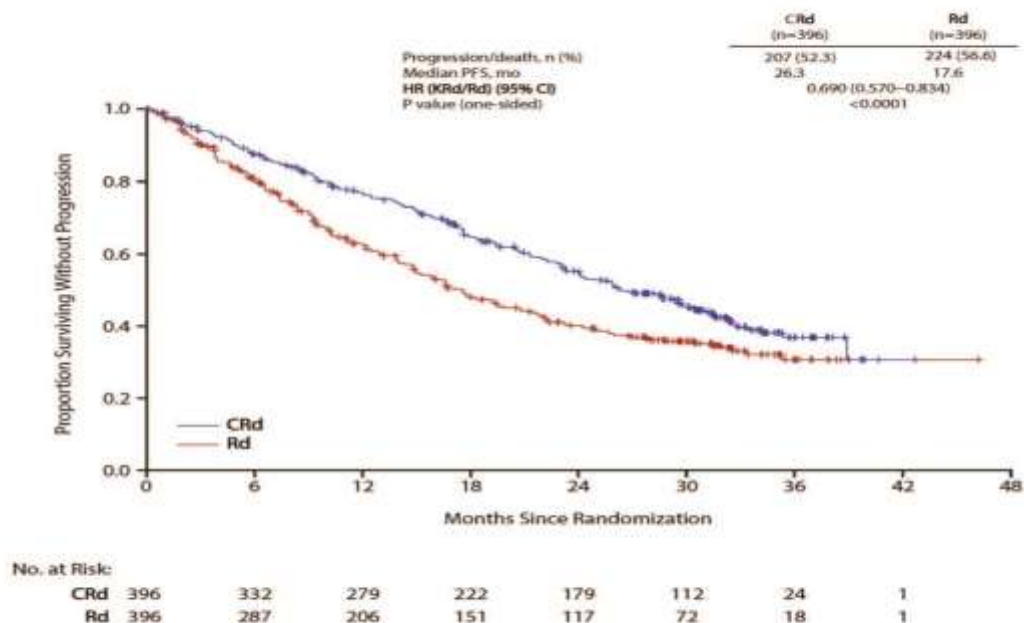
Pasientene i karfilzomib-, lenalidomid- og deksametasonarmen (KRd) viste forbedret progresjonsfri overlevelse (PFS) sammenlignet med dem som var i lenalidomid- og deksametasonarmen (Rd),

³ ISS stadium: Internasjonalt prognostisk stadium, Stadium I-III, avhengig av β 2 microglobulin og S-albuminivåer

(HR = 0,69, med 1-sidig p-verdi < 0,0001), noe som utgjør en forbedring av PFS på 45 % eller en reduksjon i risikoen for hendelser på 31 %, fastslått med standardiserte objektive responskriterier fra IMWG URC⁴/ EBMT⁵ av en uavhengig granskingskomité (Independent Review Committee, IRC). Interimsanalysen ble utført etter en median oppfølgingstid på 32,3 måneder i KRd armen og 31,5 måneder i Rd armen. Ved denne interimsanalysen sto 29,8 % av pasientene i KRd armen og 21,7 % av pasientene i Rd armen fortsatt på behandling.

PFS-fordelen i KRd ble konsistent observert i alle undergrupper, iberegnet hos pasienter som var ≥ 75 år (n = 96), pasienter med genetiske mutasjoner med høy risiko (n = 100) eller ukjent risiko (n = 375) og pasienter med kreatininclearance på 30–< 50 ml/min (n = 56) ved baseline, og hos pasienter tidligere behandlet med bortezomib og lenalidomid.

Figur 1: Kaplan-Meier-krive for progresjonsfri overlevelse, ITT populasjon



KRd = Kyprolis, lenalidomid og deksametason; Rd = lenalidomid, deksametason; PFS = progresjonsfri overlevelse; HR = risikoforhold; KI = konfidensintervall.

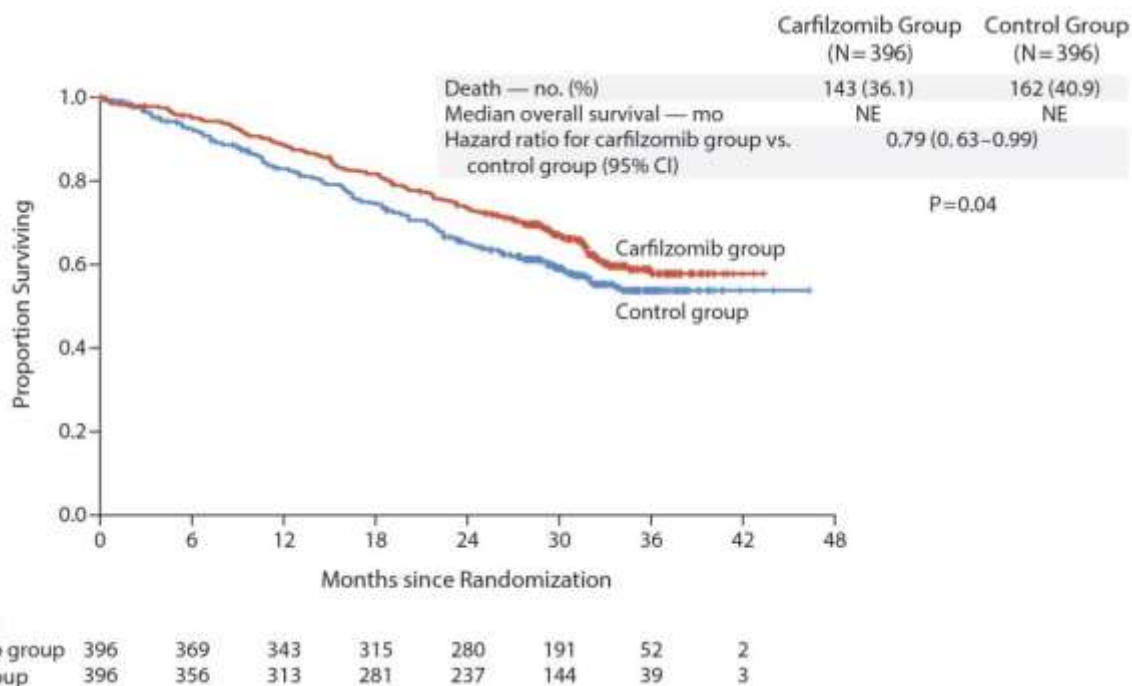
⁴ IMGT -URC– International Myeloma Working Group - Uniform Response Criteria

⁵ EBMT- Europeisk blod og benmargstransplantasjon

Resultater totaloverlevelse (OS)

Totaloverlevelse (OS) var et sekundært effektmål. Endepunktet nådde ikke den prespesifiserte stoppgrensen for interimanalysen. Analysen ble utført når 60% av forventede dødsfall var nådd. Det var en positiv trend i favør av KRd (HR = 0.79 [95% CI: 0.63, 0.99]); log-rank p = 0.0182, 1 sidig) med flere dødsfall i kontrollarmen (143 [36.1%] vs 162 [40.9%]). Median OS var ikke nådd i noen av armene og analyser ved ulike tidspunkt (12, 18, 24, 30 og 36) viste en numerisk høyere OS ved de enkelte målepunktene. Ved 24 måneder var overlevelsen hhv 73.3% (95% CI: 68.6%–77.5%) og 65.0% (95% CI: 59.9%–69.5%) i Krd og Rd armene. EMA konkluderer med at data for OS er umodne. Endelig analyser for OS er etterspurt og forventes i siste halvdel av 2017.

Figur 2: Kaplan-Meier-kurve for midlertidig samlet overlevelse, ITT populasjon



KRd = Karfilzomib, lenalidomid og deksametason; Rd = lenalidomid og deksametason; OS = samlet overlevelse; NE = kan ikke anslås; HR = risikoforhold; KI = konfidensintervall

Merk: Den foreløpige analysen av samlet overlevelse oppfylte ikke den protokollspesifiserte tidligere Stopp-grensen for samlet overlevelse (P = 0,0051).

ORR

Pasienter i KRd armen oppnådd en høyere ORR (basert på uavhengige målinger av IRC), enn pasienter i Rd armen (KRd 87.1%; Rd 66.7%; $p < 0.0001$). Ulike sensitivetsanalyser der ORR bl.a. var evaluert av utprøverne i studien var konsistente med disse resultatene.

Helserelatert livskvalitet (HRQoL)

Pasienter behandlet med KRd rapporterte om forbedret generell helsestatus (QoL) sammenlignet med Rd i løpet av 18 behandlingssykluser (multiplisitets-justert 1-sidig p -verdi = 0,0001) målt med EORTC QLQ-C30, et instrument som er validert bl.a. for myelomatose.

Behandlingsvarighet

Median behandlingsvarighet var 88 uker i KRd armen og 57 uker i Rd armen. Behandlingsvarighet (i Safety populasjonen) er vist i tabellen nedenfor.

Tabell 4: Behandlingsvarighet (Safety populasjon)

	KRd (N = 392) n (%)	Rd (N = 389) n (%)
Number of cycles patients dosed – n (%)		
N	392	389
Mean (SD)	21.8 (12.32)	17.4 (12.44)
Median (minimum, maximum)	22.0 (1, 45)	14.0 (1, 51)
Treatment Duration (weeks)		
N	392	389
Mean (SD)	88.1 (49.88)	70.7 (50.43)
Median (minimum, maximum)	88.0 (1, 185)	57.0 (1, 201)
Number of patients on treatment in each cycle– n (%)		
Cycle 6	346 (88.3%)	304 (78.1%)
Cycle 12	281 (71.7%)	224 (57.6%)
Cycle 18*	244 (62.2%)	163 (41.9%)
Cycle 24*	178 (45.4%)	124 (31.9%)
Cycle 30*	143 (36.5%)	94 (24.2%)

KRd = carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone; Rd = lenalidomide/dexamethasone; SD = standard deviation

* In the KRd arm, carfilzomib was only administrated up to cycle 18, after which lenalidomide/dexamethasone alone was administrated

Ved progresjon var det i kontrollarmen (Rd) ikke tillatt å bytte behandling til karfilzomib, men pasientene kunne få annen aktiv behandling post progresjon i begge studiearmene. Ca 74 % av pasientene fikk aktiv behandling etter progresjon, gjennomsnittlig i 17 måneder. Andel som fikk aktiv behandling etter progresjon var likt fordelt mellom behandlingsarmene.

Andre studier

- **ENDEAVOR, fase III studie**, RCT med 929 pasienter [10]. Behandling med karfilzomib + deksametason sammenliknes med bortezomib og deksametason hos pasienter med tilbakefall av myelomtaose etter 1-3 tidligere behandlingsregimer. Studien danner grunnlag for søkt indikasjonsutvidelse for karfilzomib. Det er bestilt en egen metodevurdering for denne indikasjonsutvidelsen. Legemiddelverket avventer dokumentasjon for dette bruksområdet.
- **Fase III RCT studie initiert av ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) hos nydiagnostiserte pasienter (NDMM)** der behandling med karfilzomib, lenalidomid og deksametason sammenliknes med bortezomib, lenalidomid og deksametason [11].
- **CLARION** – Pågående fase II studie hos nydiagnostiserte pasienter (NDMM) som er uegnet for stamcelletransplantasjon [12].
- **FOCUS - fase III studie** der monoterapi med karfilzomib er sammenliknet med «Best Supportive Care» hos pasienter som er refraktære og har tilbakefall av myelomatose (Relapsed Refractory Multiple Myeloma - RRMM) [13, 14].

2.2 KVALITET AV KLINISK DOKUMENTASJON

Primær studier

ASPIRE studien var en randomisert, global, multisenterstudie med åpent design. God randomiseringsprosedyre har sikret at prognostiske faktorer bl.a. ECOG funksjonsstatus «ISS disease stage stadium» og genetiske høyrisikomutasjoner var lik fordelt mellom behandlingsarmene.

Det er brukt relevante anerkjente utfallsmål i studien. For primærendepunktet PFS ble det benyttet standardiserte objektive responskriterier fra IMWG URC⁶/ EBMT⁷ av en uavhengig granskingskomité. Analyser av data fra studien er basert på ITT (intention-to-treat) populasjon.

Det var ikke noen uventet ubalanse i andelen pasienter som stoppet behandling med studiemedisin i de ulike behandlingsarmene. Andel som fikk aktiv behandling etter progresjon (ca 74%) var likt fordelt i de to behandlingsarmene.

⁶ IMGT -URC– International Myeloma Working Group - Uniform Reponse Criteria

⁷ EBMT- Europeisk blod og benmargstransplantasjon

ASPIRE var en åpen studie, det vil si at både deltagere og behandlende leger kjente til utfallet av randomiseringsprosedyren. Det kan ikke utelukkes at åpent design kan ha bidratt til systematiske skjevheter i enkelte utfallsmål, blant annet for pasientrapporterte livskvalitetsmål.

Sekundærendepunktet, OS er et objektivt utfallsmål som måler tid fra randomisering til dødsfall eller sensurering. Data for OS må sees på som umodne, median OS var ikke nådd i noen av armene og kun ca. 60% av forventet antall dødsfall var inkludert ved interimanalysen. Behandlingsbytte til karfilzomib i kontrollarmen ved progresjon var ikke tillatt og andel som fikk aktiv behandling etter progresjon var likt fordelt mellom behandlingsarmene. Oppdaterte endelige OS data fra ASPIRE som vil kunne gi sikrere anslag på overlevelsesgevinsten av karfilzomib, vil foreligge i slutten av 2017.

Det er brukt relevante, anerkjente utfallsmål i studien. Da det er samsvar i pasientpopulasjon, intervensjon og sammenlikningsalternativ i studien og antatt aktuelle pasienter, dosering og behandlingsvarighet i norsk praksis (se Kap 3), vurderes studieresultatene å være overførbare til norske forhold.

3 PICO⁸

3.1 PASIENTPOPULASJONEN

Legemiddelverket har vurdert pasientpopulasjonen i de kliniske studiene og den helseøkonomiske modellen og hvor godt denne gjenspeiler forventet pasientpopulasjon i norsk klinisk praksis.

3.1.1 RMM pasienter i norsk klinisk praksis

Karfilzomib skal iht. indikasjon benyttes i kombinasjon med lenalidomid og deksametason ved tilbakefall (RMM) i 2. linje behandling eller senere.

Kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med vurderer at gjennomsnittsalder ved diagnostidspunkt for myelomatose er 69 år. Oppstart for 2. linje behandling anslås til 2 – 3 år etter diagnosen og gjennomsnittsalder ved oppstart av 2. linje behandling antas å ligge rundt 71 år. Dette er i samsvar med data fra krefregisteret [3], og data fra Svensk Nasjonalt Kvalitetsregister for myelom [15].

Klinikere har anslått at gj.snittlig alder ved oppstart av 2. linjebehandling generelt er ca .71 år, og at de som er aktuelle for trippelbehandling med karfilzomib kan være noe yngre.

3.1.2 Studiepasienter i innsendt effektdokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Effektdokumentasjonen er hentet fra ASPIRE studien. Tabell 6 gir en oppsummering av pasientkarakteristika for pasienter i studien.

⁸ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Tabell 5: Baseline karakteristik for pasientpopulasjon inkludert i ASPIRE studien

	2016-00492-6	LØ/LR/	08-07-2016 side
Characteristics	Carfilzomib (N=396)	Control (N=396)	Total (N=792) 26/58
Age			
Median - yr	64.0	65.0	64.0
Range - yr	38.0-87.0	31.0-91.0	31.0-91.0
Distribution – no. of patients (%)			
18-64 yr	211 (53.3)	188 (47.5)	399 (50.4)
≥65 yr	185 (46.7)	208 (52.5)	393 (49.6)
ECOG performance status – no. of patients (%)†			
0 or 1	356 (89.9)	361 (91.2)	717 (90.5)
2	40 (10.1)	35 (8.8)	75 (9.5)
Cytogenetic risk at study entry – no. of patients (%)‡			
High risk	48 (12.1)	52 (13.1)	100 (12.6)
Standard risk	147 (37.1)	170 (42.9)	317 (40.0)
Unknown	201 (50.8)	174 (43.9)	375 (47.3)
Creatinine clearance§			
Mean – ml/min	85.0±28.9	85.9±30.2	85.4±29.6
Distribution – no of patients (%)			
30 to <50 ml/min	25 (6.3)	31 (7.8)	56 (7.1)
≥50 ml/min	370 (93.4)	358 (90.4)	728 (91.9)
Unknown or other value	1 (0.3)	7 (1.8)	8 (1.0)
Serum β2-microglobulin — no. of patients (%)			
<2.5 mg/liter	77 (19.4)	77 (19.4)	77 (19.4)
≥2.5 mg/liter	319 (80.6)	319 (80.6)	638 (80.6)
Previous regimens¶			
Median — no.	2.0	2.0	2.0
Range — no.	1-3	1-3	1-3
Distribution — no. of patients (%)			
1 regimen	184 (46.5)	157 (39.6)	341 (43.1)
2 or 3 regimens	211 (53.3)	238 (60.1)	449 (56.7)

Previous therapies — no. of patients (%)

Bortezomib	261 (65.9)	260 (65.7)	521 (65.8)
Lenalidomide	79 (19.9)	78 (19.7)	157 (19.8)

* Plus-minus values are means \pm SD.

† Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance-status scores range from 0 to 5, with 0 indicating no symptoms and higher scores indicating greater disability.

‡ The high-risk group consisted of patients with the genetic subtype t(4;14) or t(14;16) or with deletion 17p in 60% or more of plasma cells, according to central review of bone marrow samples obtained at study entry. The standard-risk group consisted of patients without t(4;14) or t(14;16) and with deletion 17p in less than 60% of plasma cells. The cutoff value of 60% for the proportion of plasma cells with deletion 17p was used on the basis of recommendations from the International Myeloma Workshop Consensus Panel 2.17

§ Per eligibility criteria, patients were required to have a creatinine clearance of at least 50 ml per minute at screening. One patient in the control group had a creatine clearance of less than 30 ml per minute at baseline.

¶ One patient (0.3%) in each group received four previous regimens.

3.1.3 Populasjonen i innsendt modell (i henhold til effektdokumentasjonen)

Pasientpopulasjonen i ASPIRE studien er brukt i den helseøkonomiske modellen. Pasientene i modellen samsvarer med pasientpopulasjonen i studien når det gjelder alder, kjønn og andre demografiske og sykdoms karakteristika.

3.1.4 Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at studiepopulasjonen i ASPIRE og i den helseøkonomiske modellen stort sett gjenspeiler relevant norsk pasientpopulasjon.

Pasientpopulasjonen i studien/modellen er imidlertid ung i forhold til norsk pasient populasjon som mottar behandling i 2.linje eller senere (gj.snitt 64 år vs anslagsvis 71 år). Parameteren «alder» er ikke modellert eksplisitt i modellen noe som gjør det vanskelig å justere for alder. Legemiddelverket mener dette er problematisk og en svakhet med modellen siden alder har stor innvirkning når det gjelder forventet levetid.

Legemiddelverket har fått innspill fra kliniske eksperter om forventet levetid for pasienter med myelomatose. De henviser til registerdata som oppgir at overlevelsen etter diagnose er mediant 5-7 år etter innføring av nye legemidler i 1. linje behandling, og de anslår at gjennomsnittlig levetid vil være i underkant av 10 år fra diagnosetidspunktet. Dette er basert på ulike kliniske registerdata (svenske, britiske, amerikanske) som per i dag tilsier at det ikke er et enkelt medikament som gir langtids-overlevelse, men en kombinasjon av en gunstig genetisk profil i kreftcellene, og tilgang på mange effektive behandlingslinjer. Klinikere fremhever at hvor lenge man lever etter behandling med karfilzomib, vil være sterkt avhengig av i hvilken linje det gis.

Legemiddelverket har valgt å endre tidshorisonten på 30 år i modellen bl.a for å kunne gjenspeile riktig populasjon mht. alder og forventet overlevelse. Pasientene kan behandles med karfilzomib i 2. linje eller

senere linjer. Klinikere har anslått at gj.snittlig alder ved oppstart av 2. linje behandling er ca .71 år, og at de som er aktuelle for trippelbehandling med karfilzomib kan være noe yngre. En tidshorisont på 10-15 år er valgt på bakgrunn av metode for fremskriving av effekt mht. overlevelse (kap 3.4.1), og antagelse om at de fleste pasientene er døde 10 -15 år etter behandling med karfilzomib i 2. linje eller senere.

3.2 INTERVENSJON- BEHANDLING MED KARFILZOMIB

3.2.1 Norsk klinisk praksis

Det antas at karfilzomib vil bli gitt i henhold til godkjent preparatomtale både mht dosering og kombinasjonsbehandling. Doseringen av karfilzomib beregnes ut ifra gjennomsnittlig vekt og kroppsoverflate (BSA). Karfilzomib administreres med en startdose på 20 mg/m² i syklus 1. Dersom dosen tolereres, økes den til 27 mg/m².

Preparatomtalen oppgir at behandling med karfilzomib kombinert med lenalidomid og deksametason utover 18 behandlingssykluser (hver syklus er på 28 dager) skal være basert på en individuell vurdering av nytte-risikoforholdet, ettersom det finnes begrensede data når det gjelder tolerabilitet og toksisitet for karfilzomib utover denne behandlingsperioden.

3.2.2 Klinisk dokumentasjon

Dosering og behandlingsvarighet i ASPIRE studien er i samsvar med anbefalinger i for godkjent dosering og behandlingsvarighet i preparatomtalen.

Karfilzomib ble administrert i maksimalt 18 sykluser, unntatt når det ble seponert tidligere på grunn av sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Administrasjonen av lenalidomid og deksametason kunne fortsette inntil progresjon eller uakseptabel toksisitet. Median behandlingsvarighet var 88 uker (median 22 sykluser) i KRd armen og 57 uker (median 14 sykluser) i Rd armen. For mer informasjon om behandlingsvarighet i ASPIRE se Kap 2.1.

3.2.3 Helseøkonomisk modell

Dosering av karfilzomib i den helseøkonomiske analysen er basert på faktisk dosering i ASPIRE studien. I studien var gj.nittlig kroppsvekt 78,6 kg og gj.snittlig BSA (body surface area) 1,90 m².

Behandlingsvarighet for karfilzomib i modellen er basert på faktisk tid til seponering/behandlingsavbrudd i ASPIRE studien. Dette innebærer at karfilzomib er gitt i maksimalt 18 behandlingssykluser i karfilzomibarmen mens en andel pasienter fortsatt får behandling med lenalidomid og deksametason utover 18 sykluser.

3.2.4 Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket vurderer at bruk av karfilzomib i den kliniske studien og helseøkonomisk modell gjenspeiler forventet anvendelse i klinisk praksis. Legemiddelverket mener at det er rimelig å legge faktisk observert dosering og behandlingsvarighet i ASPIRE studien til grunn i den helseøkonomiske analysen. Det er usikkert om behandlingsvarighet/seponering og dosejusteringer i klinisk praksis vil samsvare med den

kliniske studien. Preparatomtalen åpner opp for behandling med karfilzomib utover 18 sykluser på grunnlag av individuell nytte/risiko vurdering av pasientene, og iht. kliniske eksperter vil en del pasienter bli behandlet med karfilzomib utover 18 sykluser.

I studien var gj.nittlig kroppsvekt 78,6 kg og gj.snittlig BSA 1,90 m². Dette antas å gjenspeile pasienter i norsk praksis. Kroppsvekt og BSA har betydning for omfang av svinn av karfilzomib siden hetteglass foreløpig kun finnes i styrke på 60 mg. Det er planlagt lansering av nye pakninger med styrke 10 mg og 30 mg høsten 2016, noe som vil redusere omfang av svinn. Se Kap 4. for hvilken betydning legemiddelsvinn har på resultatene i den helseøkonomiske analysen.

3.3 KOMPARATOR

3.3.1 Norsk klinisk praksis

Behandling med karfilzomib er iht. godkjent indikasjon avgrenset til 2. linje behandling eller senere.

Mange av pasientene får i dag 1. linje behandling med melfalan, prednisolon og bortezomib. Når disse pasientene får tilbakefall er det vanlig å gi behandling med lenalidomid og deksametason. For pasienter som starter behandlingen lenalidomid og deksametason i 1. linje, vil et trippelregime som inkluderer bortezomib i 2. linje kunne være aktuelt (eks melfalan, prednisolon og bortezomib).

Kompleksiteten både i medikamentkombinasjoner og antall behandlingssekvenser gjør at det vil være flere behandlingalternativer som er aktuelle ved tilbakefall etter 2. linje behandling eller senere.

3.3.2 Klinisk dokumentasjon

Dokumentasjonsgrunnlaget for sikkerhet og effekt ifm. godkjenning av karfilzomib er bl.a basert på ASPIRE studien der behandling med KRd ble sammenliknet med Rd alene.

3.3.3 Helseøkonomisk modell

I den helseøkonomiske analysen er Krd sammenliknet med behandling med Rd alene. Den relative effekten mellom disse to behandlingalternativene i den helseøkonomiske analysen er dermed dokumentert i en direkte sammenliknende randomisert, kontrollert studie.

3.3.4 Legemiddelverkets vurdering

Aktuelle behandlingalternativer f.o.m. 2. linje avhenger av tidligere behandling. Kompleksiteten både i medikamentkombinasjoner og antall behandlingssekvenser gjør at det vil være flere behandlingalternativer som er aktuelle ved tilbakefall etter 2. linje behandling eller senere.

Ut i fra godkjent bruksområde, kliniske retningslinjer, innspill fra kliniske eksperter og produsentens markedsundersøkelser, vurderer Legemiddelverket at det mest aktuelle sammenlikningsalternativet til KRd er etablert behandling med Rd alene. Denne metodevurderingen er avgrenset til en sammenlikning av KRd mot Rd.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Klinisk effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Resultatene fra totalpopulasjonen i ASPIRE studien er brukt som grunnlag for den relative effekten av KRd sammenliknet med Rd. Se Kap 2 for beskrivelse av studien. ASPIRE studien rapporterte kliniske effektdata for opptil 42 måneder etter randomisering. For å ekstrapolere resultatene for PSF og OS utover denne tidshorizonten i den helseøkonomiske modellen, ble det brukt parametriske forløpsanalyser og registerdata som er nærmere beskrevet nedenfor.

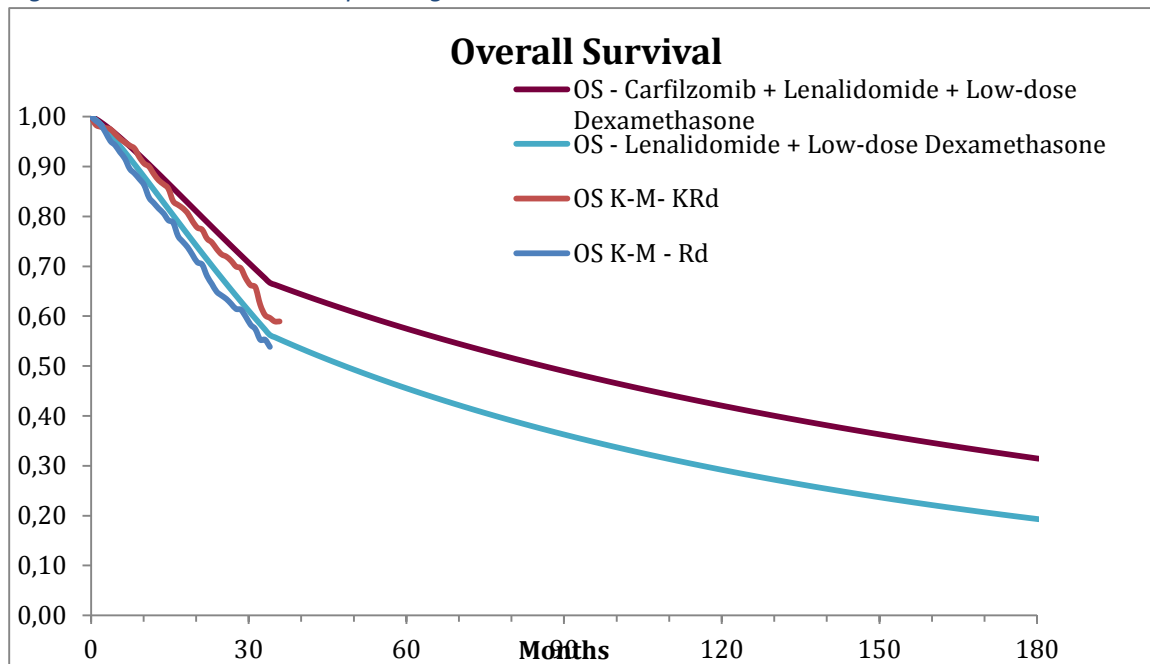
Klinisk effekt i innsendt helseøkonomisk analyse

Kaplan-Meier (KM) data for PFS og OS fra ASPIRE studien framskrives parametriske i innsendt modell. Valg av parametriske modell ble gjort basert på testing av antagelse om proporsjonal hasard (PH) og proporsjonal odds. Log odds og log kumulativ hasards plot var tilnærmet parallelle og rette. PH antagelsen ble også testet ved å sette inn behandling som tidsvarierende effekt. Denne interaksjonen mellom behandling og PFS/OS var ikke signifikant. Basert på dette ble PH og proporsjonal odds ansett som oppfylt.

Multivariat Cox regresjon ble gjort for å teste assosiasjonen mellom baseline pasientkarakteristika og PFS/OS samt interaksjoner mellom behandling og disse kovariatene. Åtte baseline variabler ble identifisert å være potensielle prognostiske faktorer for PFS og OS. Disse sammen med alder, tid fra siste foregående behandling, antall tidligere behandlinger og tidligere stamcellebehandling ble inkludert i modellene. Kurvetilpasninger for seks ulike parametriske funksjoner (Weibull, Gompertz, loglogistisk, lognormal, generalisert gamma og eksponentiell) ble testet basert på statistiske kriterier samt visuell inspeksjon av kurvetilpasning sammenliknet med KM kurvene. Statistisk kriterer (AIC og BIC) viste at Weibull og Gompertz var tilnærmet like i nullmodellen (uten kovariater) for OS. I full modell med kovariater viste Weibull best tilpasning basert på AIC og BIC for OS. Med hensyn på PFS viste loglogistisk funksjon best tilpasning for PFS. Disse ble dermed valgt i produsentens basecase.

Til tross for at ASPIRE studien var relativt stor og PFS data modne, var OS data umodne. Henholdsvis 58 % og 54 % av pasientene i KRd og Rd armen var i live etter 36 måneder. Dette gjorde at KM-kurvene fra studien gav relativt lite informasjon om langtidsforløp i en modell med 30 års tidshorizont. Derfor valgte produsenten å basere langtidsforløpet av OS på britiske registerdata fra 1987 -2014 [16]. Registerdata ble matchet med ASPIRE data med hensyn på alder, kjønn og tid fra diagnose. Forløpskurver basert på ASPIRE data ble brukt fram til 36 måneder og deretter ble registerdata fra CPRD anvendt for resten av tidshorizonten. Dette gav en gjennomsnittlig totaloverlevelse på nærmere 11 år i KRd armen (udiskonterte tall) og etter 30 år er fortsatt 14 % av pasientene i Krd armen i live.

Figur 3: Produsentens ekstrapolering av OS



Legemiddelverkets vurdering

Valg av metode for ekstrapolering av PFS og spesielt OS utover studieperioden er av stor betydning for resultatet i den helseøkonomiske analysen. Sensitivitetsanalyser tyder på at OS er mest avgjørende for utfallet mens PFS ser ut til å være av noe mindre betydning.

Parametriseringen av KM data i studieperioden er gjort i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer, men bruk av registerdata til å framskrive effekten av OS utover studieperioden anses som svært usikkert. Registerdata vil sjelden gjenspeile studiepopulasjonen og i dette tilfellet heller ikke relevant norsk pasientpopulasjon, inkludert behandlingslinje. Overlevelsen i modellen basert på registerdata gir en gj.snittlig overlevelse for pasienter i 2. linje eller senere på hhv 11 år og 8 år i KRd og Rd armen og en meroverlevelse ved behandling med karfilzomib på nærmere 3 år. Legemiddelverket vurderer at overlevelsekurvene og den antatte meroverlevelsen med karfilzomib i modellen basert på registerdata gir svært optimistiske anslag for behandlingseffekten av karfilzomib. Forskjellen i overlevelse mellom de to behandlingsarmene i ASPIRE ved 24 måneder var ikke statistisk signifikant på 5 % nivå. Ut fra KM kurvene for OS ser det ut til å være enda mindre forskjell mellom de to armene ved 36 måneder. Dette styrker antagelsen om at effektekstrapolering basert på registerdataene, hvor den relative forskjellen i OS fra ASPIRE studien opprettholdes i hele modellens tidsperiode, gir en urealistisk høy meroverlevelse med karfilzomib.

Det var imidlertid mulighet til å endre ekstrapoleringen i modellen slik at kun studiedata kunne brukes i framskrivningen. I modellen var det kun mulighet til å velge mellom tre ulike parametriske funksjoner.

Legemiddelverket etterspurte mulighet for å kunne velge mellom alle de seks testede funksjonene, og oppdatert modell ble levert. Ved statistisk testing av kurvetilpasning (AIC/BIC) uten kovariater (nullmodell) var det minimal forskjell mellom Weibull og Gompertz for OS. Potensielle prognostiske faktorer for OS ble identifisert og inkludert ved multivariabel Cox regresjon.

I OS modellen (full modell) viste fortsatt Weibull best tilpasning basert på AIC og BIC og forskjellen i forhold til Gompertz økte betydelig. Legemiddelverket anser Weibull for et rimelig valg for parametrisering av OS basert på statistiske tester. Valg av Weibull funksjon for fremskriving støttes også av følgende innspill fra kliniske eksperter:

-Noe langtidsoverlevelse vil forekomme, dvs en liten del av pasientene vil kunne leve i inntil 10 år etter oppstart av behandling med karfilzomib.

-Effekten av behandlingen med karfilzomib på OS antas å vedvare utover studieperioden, selv om behandling med karfilzomib avsluttes.

I henhold til Legemiddelverkets retningslinjer skal bruk av parametrisering først og fremst være basert på de faktiske dataene fra de kliniske studiene og således belyse den direkte effekten av nytt behandlingsalternativ⁹. Funksjonsvalg for parametrisering kan støttes/valideres med eksterne data, men parametrisering må først og fremst adressere den effekten som kan tilskrives den nye intervensjonen.

Legemiddelverket bruker derfor kun KM kurvene fra studien som grunnlag for fremskrivning av effekten utover 36 måneder. Dette sammen med en reduksjon i tidshorizonten i modellen ned til 10-15 år gir en gj.snittlig totaloverlevelse på ca. 5 år i Krd armen og ca. 4 år i Rd armen.

I firmaets hovedanalyse var loglogistisk funksjon valgt for PFS. Gjennom utredningen avdekket Legemiddelverket at loglogistisk og lognormal funksjon introduserer en «knekk» i Weibullkurvene for OS som medfører at kurvene flater ut. Ved valg av andre funksjoner for PFS, forsvinner denne «knekken» i OS kurvene. Legemiddelverket tolker dette som at loglogistisk og lognormal funksjon for PFS er koblet med Weibullfunksjonen for OS. Legemiddelverket velger derfor Weibullfunksjon for PFS. Endringen i funksjonsform gir ikke vesentlig endring resultatet i den helseøkonomiske analysen.

Hasard ratio for PFS og OS i den innsendte helseøkonomisk modellen er basert på en multivariat regresjonsanalyse og avviker noe fra HR rapportert i studien (for OS er HR=0,703 i modellen vs 0,79 i studien) som er basert på den ujustert primæranalysen. Hensikten med regresjonsanalyse er å belyse hvorvidt behandlingseffekten er avhengig av interaksjon av flere kontrollvariabler. Justeringene er basert på forhåndsdefinerte prognostiske faktorer fra ASPIRE som kan påvirke utfall for PFS og OS.

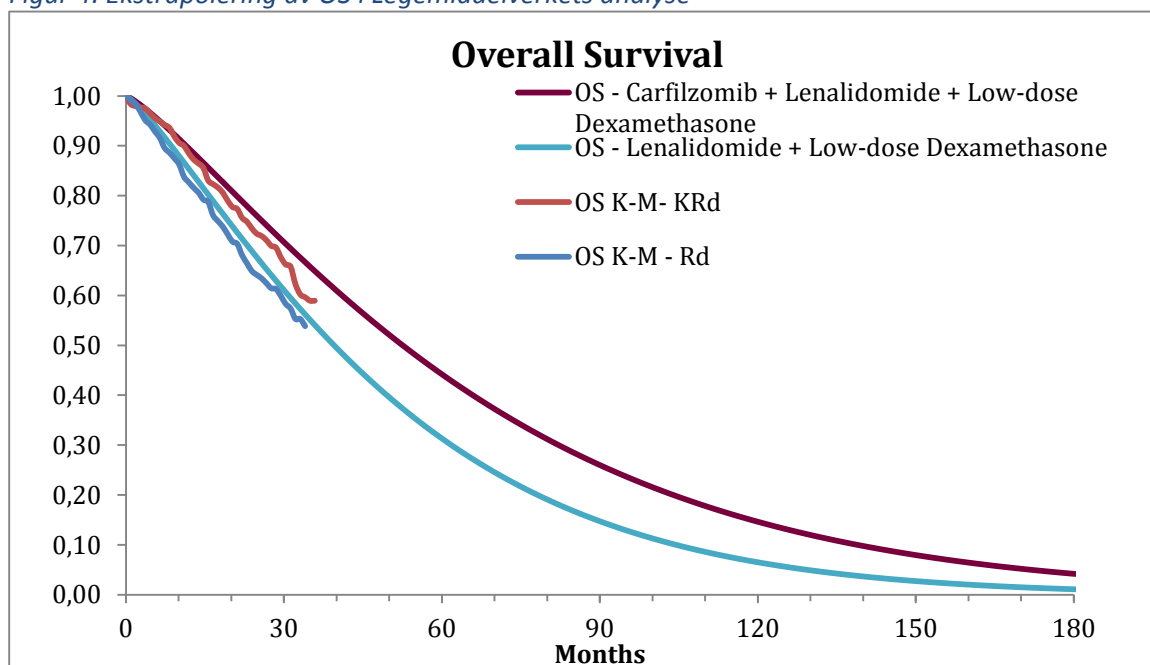
Legemiddelverket vurderer at det ikke er urimelig å justere for faktorer som påvirker utfallsmål, så fremt analysene er basert på forhåndsdefinerte faktorer og riktig metodikk.

⁹ [Bruk av forløpsdata i legemiddeløkonomiske analyser](#)

Sensitivitetsanalyser viser at bruk av HR fra studien gir store utslag i resultatet, dvs. IKER øker med ca 500 000 NOK (se kap. 4.2.3). Dette viser hvor sensitiv modellen er for fremskriving av effekten på OS - som er basert på umodne studiedata.

Legemiddelverket godtar parametriseringen av effektdataene for OS i modellen, men endrer ekstrapolering utover studieperioden slik at denne er basert på parametrisering av KM kurvene fra ASPIRE studien, ikke registerdata (se fig 4). Rimelig tidshorisont for analysen vurderes å være 10-15 år.

Figur 4: Ekstrapolering av OS i Legemiddelverkets analyse



3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

De mest alvorlige bivirkningene som kan oppstå under behandling med karfilzomib omfatter: hjertetoksisitet, pulmonal toksisitet, pulmonal hypertensjon, dyspné, hypertensjon inkludert hypertensiv krise, akutt nyresvikt, tumorlysesyndrom, infusjonsreaksjoner, trombocytopeni, levertoksisitet, PRES (posterior reversibelt encefalopati syndrom) og TTP/HUS (trombocytisk trombocytopenisk purpura og hemolytisk uremisk syndrom). Av alvorlige bivirkninger var forekomst av f.eks hypokalemi, hypertensjon og hjertesvikt noe høyere hos pasienter som har fått behandling med KRd sammenliknet med kun Rd. I kliniske studier med karfilzomib forekom hjertetoksisitet og dyspné typisk tidlig i forløpet av behandlingen. De vanligste bivirkningene (forekom hos > 20 % av pasientene) var anemi, fatigue (utmattelse), diaré, trombocytopeni, kvalme, pyreksi, dyspné, luftveisinfeksjon, hoste og perifert ødem. Se preparatomtalen for mer detaljert beskrivelse [17].

Innsendt helseøkonomisk analyse

Kostnader ved bivirkninger (kun grad 3 og 4) og en justering for livskvalitet ved belastningen av en rekke bivirkninger (nytte-reduksjonsvekter) er inkludert i modellen.

Legemiddelverkets vurdering

Inklusjon av bivirkninger både mht. kostnader og endringer i livskvalitet er av underordnet betydning for resultatet i den helseøkonomiske analysen.

3.4.3 Helsenytt/helsetap**Innsendt dokumentasjon**

Nyttevektene som beskriver livskvaliteten til pasientene i de ulike helsestadiene relatert til myelomatose ble målt i ASPIRE studien ved bruk av to sykdomsspesifikke instrumenter; EORTC QLQ-C30¹⁰ og QLQ-MY20¹¹.

Innsendt helseøkonomisk analyse

En algoritme av Proskorovsky (2014) ble brukt til å transformere kreftspesifikke EORTC QLQ-C30 data og utlede generiske EQ-5D nyttevekter som er brukt i den helseøkonomiske hovedanalysen [18].

Tabell 6: Nyttvekter brukt i hovedanalysen

	Progression-free					Progressed
	At model start	At beginning of cycle 3	At beginning of cycle 6	At beginning of cycle 12	At beginning of cycle 18 and beyond, as well as during treatment-free interval	On subsequent line or on BSC
Kyprolis + Lenalidomid + Deksametason	0,73	0,737	0,747	0,757	0,767	0,689
Lenalidomid + Deksametason	0,73	0,719	0,728	0,737	0,747	0,672

¹⁰ the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30 questionnaire developed to assess the quality of life (QoL) of cancer patients

¹¹ Questionnaire developed to assess the quality of life in multiple myeloma patients to be used in combination with QLQ-C30

Helsenytte data fra litteraturen [19] og som har blitt brukt i mange liknende søknader ifm RMM til NICE og Legemiddelverket (Revlimid, Bortezomib osv.) ble også hentet inn. I sensitivitetsanalyser ble nyttevekten justert iht Agthoven (0,81 i progresjonsfritt stadie og 0,64 progredierte stadie i begge behandlingarmer). Dette har liten betydning for resultatet av analysen.

Legemiddelverkets vurdering

Kun sykdomsspesifikke instrumenter for måling av livskvalitet ble benyttet i ASPIRE studien. For den helseøkonomiske analysen er det en svakhet at studien ikke inkluderte instrumenter som gir et direkte mål av nytteverdier. Mapping av sykdomsspesifikke instrumenter til generiske instrumenter er i seg selv en kilde til usikkerhet, og er et dårligere alternativ enn å måle nytteverdier direkte. Sensitivitetsanalyser bl.a med alternative helsenyttedata basert på eksterne kilder tyder på at nyttevektene ikke er avgjørede for resultatene i analysen.

4 ØKONOMISK ANALYSE

I den økonomiske analysen sammenlignes KRd med Rd. I analysen inngår beregninger av kostnader, leveår og kvalitetsjusterte leveår.

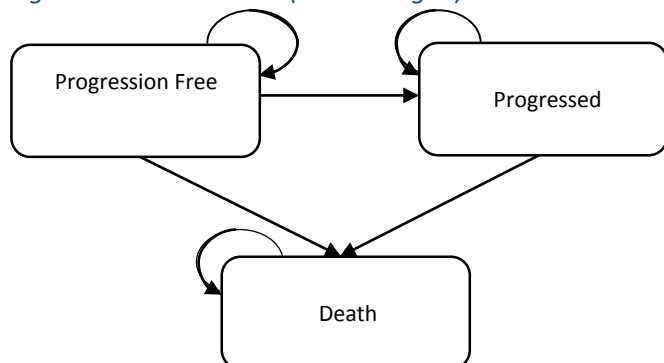
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

For å belyse kostnadseffektivitet har Amgen sendt inn en cost-utility-analyse (CUA) som baserer seg på en semi-Markov modell. Modellen er tilpasset norske forhold når det gjelder sykdomsforløp, valg av pasientpopulasjon, ressursbruk og legemiddelkostnader. Det er brukt en «partitioned-survival-approach» hvor overgangen mellom ulike helsetilstander er basert på arealet under overlevelseskurven i hver syklus. Beregningen av arealet under kurven er videre brukt til å estimere fordelingen av pasientkohorten mellom de forskjellige helsetilstandene per syklus. Selv om overgangssannsynligheter vanligvis er mest brukt i markov modeller, viser Amgen til andre kostnadseffektivitets vurderinger (Legemiddelverkets vurdering av bortezomib og NICE vurdering av myelomatose legemidler) hvor den samme tilnærmingen er brukt. Den kumulative overlevelseskurven er parametrisert fra behandlingsstart og ekstrapolert utover behandlingsperioden.

Modellen er utviklet i Microsoft Excel, går i firmaets hovedanalyse over 30 år, og har en sykluslengde på 4 uker, noe som tilsvarer lengden av sykluser i ASPIRE studien. Modellen inneholder tre gjensidig ekskluderende helsetilstander:

- Progresjonsfri sykdom (PF)
- Progredierte sykdom (PD)
- Død

Figur 5: Modellstruktur (Kilde: Amgen)



Andelen pasienter for hver syklus i hvert helsestadium (progresjonsfri, progrediert og død) er basert på PFS- og OS-overlevelseskurver. Andelen av pasienter i progresjon ble beregnet som arealet mellom PFS og OS kurver. OS kurven gir pasientandelen som er enten død eller i live når som helst i modellen.

Pasienter som progredierer i modellen går inn i en «tunnel state» som består av en blanding av behandlinger. Disse pasientene kan motta enten påfølgende aktive behandlinger eller best supportive care (BSC). Andelen pasienter som får påfølgende aktiv behandling (74%) er hentet fra ASPIRE studien. Valg av behandlingsmiksen er basert på en europeisk markedsundersøkelse i sju europeiske land og markedsandeler i Norge.

Det er også modellert en behandlingsfri periode mellom progresjon og start av etterfølgende behandlinger etter 3 sykluser dvs. 12 uker. Varigheten av denne perioden er basert på ASPIRE data.

Påfølgende behandlinger er inkludert i modellen kun i form av kostnadene for disse behandlingene. Det antas at effekten av etterfølgende behandlinger på total overlevelse er i samsvar med den modellerte generelle overlevelse.

Spesifikke norske generelle mortalitets data er ikke brukt i modellen. Det antas i modellen at total overlevelse fra studien også dekker den generelle dødeligheten i den norske befolkningen. Dette baseres til dels på registerdata fra England «Clinical Practice Research Data Link» [16].

For hver av modellens 3 helsetilstander er det knyttet kostnader og verdier for helserelatert livskvalitet. Kostnader forbundet med «best supportive care» ved livets slutt antas å være lik for begge armene.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har ingen innvendinger mot modelltypen som er brukt. Modelltypen er beskrevet i faglitteratur, har blitt brukt i tidligere vurderte saker og er validert både internt og eksternt. Innsendt modell vurderes å være nokså transparent med mulighet for å justere og endre for eksempel inputdata

for de mest relevante parametrene. Produsenten leverte en etterspurt oppdatering med flere kurvevalg mht. effektekstrapolering og med mulighet til å velge flere tidshorisonter.

Parameterne som i sensitivitetsanalyser hadde størst innvirkning på resultatene i produsentens analyse var:

- Effekt på totaloverlevelse (OS) i begge behandlingsarmer
- Legemiddelkostnader (karfilzomib og lenalidomid)
- Livskvalitetsvekter i stadiet progresjonsfri
- Tidshorisonter

4.1.1 Analyseperspektiv

Analysene er gjort med et helsetjenesteperspektiv. Framtidige kostnader, leveår og kvalitetsjusterte leveår neddiskonteres med en årlig diskonteringsrate på 4%. Dette gjøres for å beregne nåverdi og er i tråd med retningslinjene for legemiddeløkonomiske analyser i Norge. www.legemiddelverket.no

Tidshorisonten er 30 år i hovedanalysen fra Amgen.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener usikkerheter i ekstrapolering av klinisk effekt utover studieperioden i den helseøkonomiske modellen er av betydning ved valg av tidshorisonter. Legemiddelverket vurderer det også som lite relevant med en 30 års tidshorisonter gitt forventet overlevelse for aktuell pasient populasjon, (se Kap 3.4.1). Engelske registerdata som er brukt til å understøtte valg av en så lang tidshorisonter vurderes ikke som representative for norsk pasientpopulasjon, som er aktuelle for behandling i 2. linje eller senere linjer. Legemiddelverket mener at en tidshorisonter på 10-15 år er mest realistisk. Vi har valgt en tidshorisonter på 10 år i hovedanalysen mens resultater med en tidshorisonter på 15 år er belyst i sensitivitetsanalyser.

4.1.2 Kostnader (input data)

Kun direkte kostnader er brukt i analysen. Disse er; legemiddelkostnader, bivirkningskostnader og kostnader forbundet med ressursbruk når det gjelder besøk til spesialist og laboratorietester.

Legemiddelkostnader

Behandlingsvarighet i modellen er basert på faktisk tid til seponering/behandlingsavbrudd i ASPIRE studien. Estimer for behandlingsvarighet for alle de tre legemidlene er basert på parametriske modeller for forløpsdata for «tid til diskontinuering» fra studien som ekstrapoleres utover studieperioden. Karfilzomib er gitt i maksimalt 18 behandlingssykluser mens en andel pasienter fortsatt får behandling med lenalidomid og deksametason utover 18 sykluser frem til 120 sykluser/måneder (se Kap 2.1 for mer informasjon om behandlingsvarighet i ASPIRE).

Tabell 7: Doseringen og antall administrasjoner per syklus for karfilzomib

	Legemiddel	Gj.snittlig dose		Antall administrasjoner i syklusen (1 syklus= 4 uker)	% av dosene som ble administrert
Syklus 1	Karfilzomib	24.1 mg/m ²		6	96,3%
Syklus 2-12	Karfilzomib	26,1 mg/m ²		6	96,4%
Syklus 13-18	Karfilzomib	25,9 mg/m ²		4	95,9%

For lenalidomid er det brukt et vektet gjennomsnitt av priser for de ulike pakningene (5,10, 15 og 25 mg) basert på faktisk fordeling/forbruk av de ulike pakningene i ASPIRE studien.

Tabell 8: Legemiddelkostnader/pakningspriser brukt i analysen

Drug	Form	Tablet/ Capsule/Vial Size	Number in a Pack	Price per Pack (NOK)	Price per Tablet/ Capsule/Vial (NOK)
Carfilzomib	Vial (intravenøs)	60,0 mg	1	12 857	12 857
Lenalidomide	Capsule	5,0 mg	21	40 477	1 927
		10,0 mg	21	42 792	2 038
		15,0 mg	21	44 342	2 112
		25,0 mg	21	47 184	2 247
Dexamethasone	Capsule	4,0 mg	100	1 178	12

Administrasjonskostnader

Det er lagt inn administrasjonskostnader knyttet til infusjon (NOK 1 200) og subkutane injeksjoner (NOK 366) både for karfilzomib og for påfølgende behandling etter progresjon.

Tabell 9: Månedlig legemiddel og administrasjonskostnader for begge behandlingsarmene

KRd arm	Carfilzomib (NOK)		Lenalidomide (NOK)	Low-dose Dexamethasone (NOK)
Drug costs				
Initial cycle	56 651	Cycles 1-12	44 238	403
Cycles 2-12	61 408	Cycles 13-24	44 014	403
Cycles 13-18	40 394	Cycles 25+	44 441	403
Administration costs				
Initial cycle	7 827		0	0

Cycles 2-12	7 827		0	0
Cycles 13-18	5 218		0	0
Rd arm			Lenalidomide (NOK)	Low-dose Dexamethasone (NOK)
Drug costs		Cycles 1-12	45 070	404
		Cycles 13-24	43 883	404
		Cycles 25+	44 677	404

Kostnadene for lenalidomid og deksametason er den samme i begge behandlingsarmer per behandlingssyklus, men fordi behandlingsvarigheten er noe lenger i KRd armen pga forlenget tid til progresjon, blir den totale kostnaden for lenalidomid og deksametason høyere i behandlingsarmen med karfilzomib.

Svinn/ «vial sharing»

Kyprolis er en infusjonsvæske som doseres etter kroppsstørrelse. Hetteglassene er kun til engangs bruk. Foreløpig finnes det kun en pakningsstørrelse for karfilzomib (60 mg). Dette representerer mer enn en vedlikeholdsdose ved en kroppsoverflateareal på 2,2 m² eller høyere. Gjennomsnittlig kroppsoverflate er 2,02 m² for menn og 1,75 m² for kvinner (1,90 m² er brukt som gjennomsnitt i modellen). De to første doser ved behandling er 20 mg per m² mens vedlikeholdsdosen er 27 mg per m², noe som vil medføre svinn. I Amgens hovedanalyse er det ikke inkludert svinn dvs. det forutsettes «vial sharing».

Monitoreringskostnader/sykdomsoppfølging

Kostnader forbundet med monitorering /oppfølging av RMM pasienter er antatt å avhenge av helsetilstanden de befinner seg i, dvs om pasientene er i tilstanden progresjonsfri eller har progrediert. Monitoreringskostnadene avhenger også av om pasientene i progresjonsfri fase står på aktiv behandling eller om de har behandlingsfrie intervaller. Monitoreringskostnader etter progresjon antas å være like både for pasienter som mottok aktiv påfølgende behandling og de som kun fikk Best Supportiv Care (BSC).

Indirekte kostnader, f.eks reisekostnader, er ikke tatt med i analysen.

Legemiddelverkets vurdering

Hvis sykehusene kun har tilgang på 60 mg hetteglass av karfilzomib bør det beregnes kostnader for svinn. Amgen har søkt om godkjenning av pakninger av mindre størrelse (30 mg og 10 mg) som antas å være tilgjengelig høsten 2016. Prisen per milligram forventes å være den samme som for en 60 mg pakning.

Tilgang på mindre pakninger vil redusere forekomst av svinn betydelig. Omfang av potensielt svinn er ikke utredet av Legemiddelverket og det er ikke tatt hensyn til svinn i vår hovedanalyse. Betydning av svinn ved tilgang på kun 60 mg pakninger er testet i sensitivitetsanalyser (Kap 4.2.3).

Behandlingsvarigheten med deksametason og lenalidomid øker i kombinasjonsbehandling med karfilzomib og høye legemiddelkostnader for lenalidomid bidrar til høye legemiddelkostnader i trippelregimet. Den «ekstra» kostnaden utgjør ca 300 000 NOK på IKER ved dagens priser for lenalidomid. Innenfor en tidsramme på ca .5 år kan inntreden av generisk konkurranse for Revlimid/lenalidomid forekomme. Eventuell generisk konkurranse vil få vesentlig innvirkning på prisutviklingen for lenalidomid og gi reduserte total kostnader i trippelregimet.

Reisekostnader ifm. sykehusbesøk for infusjon av karfilzomib er ikke inkludert i analysen. Karfilzomib skal gis flere ganger i måneden i tillegg til tablett behandling med lenalidomid og deksametason. Infusjon av karfilzomib ved sykehus vil innebære ekstra reisekostnader for en del pasientene og bidra til økte totale kostnader i trippelregimet.

4.2 RESULTATER

4.2.1 Firmaets hovedanalyse

Tabell 10: Kostnader

	Carfilzomib + Lenalidomide + Low-dose Dexamethasone	Lenalidomide + Low-dose Dexamethasone
Treatment costs	2 081 676	931 647
Drug costs - carfilzomib	769 078	-
Drug costs - other drugs	1 225 014	931 647
Total	1 994 092	931 647
Administration costs	87 584	-
Adverse events costs	32 427	28 360
Subsequent treatment costs - Post- progression	287 028	301 881
Monitoring costs	212 246	163 992
End-of-life costs	46 165	53 083
Total costs	2 659 542	1 478 962

Tabell 11: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår

	Karfilzomomib+ lenalidomid+deksametason	lenalidomid+deksametason	Differanse
Totale kostnader	2 659 542	1 478 962	1 180 580
Totale QALYs	5,621	4,151	1,470
Totale leveår	7,791	5,930	1,861
Merkostnad per vunnet QALY	803 056		
Merkostnad per vunnet leveår	634 404		

4.2.2 Legemiddelverkets analyse

Basert på Legemiddelverkets vurderinger i kapitlene over har vi satt opp en egen hovedanalyse. Forutsetningene er som i søker/produzentens analyse bortsett fra følgende:

- 10 års tidshorisont
- Kun KM data fra ASPIRE benyttes i fremskrivning av OS, ikke registerdata
- Weibullkurven i fremskrivning av PFS
- Oppdaterte legemiddelpriser

Resultater Legemiddelverkets analyse:

Tabell 12: Kostnader

	Carfilzomib + Lenalidomide + Low-dose Dexamethasone	Lenalidomide + Low-dose Dexamethasone
Treatment costs	2 099 907	952 293
Drug costs- carfilzomib	769 078	-
Drug costs- other drugs	1 243 245	952 293
Total	2 012 323	952 293
Administration costs	87 584	-
Adverse events costs	32 725	28 593
Subsequent treatment costs - Post-progression	296 911	308 603
Monitoring costs	120 384	100 611
End-of-life costs	51 793	57 918
Total costs	2 601 719	1 448 017

Tabell 13: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår.

	Karfilzomomib +lenalidomid+deksametason	lenalidomid+deksametason	Differanse
Totale kostnader	2 601 719	1 448 017	1 153 702
Totale QALYs	3,158	2,494	0,664
Totale leveår	4,314	3,530	0,784
Merkostnad per vunnet QALY	1 738 223		
Merkostnad per vunnet leveår	1 471 163		

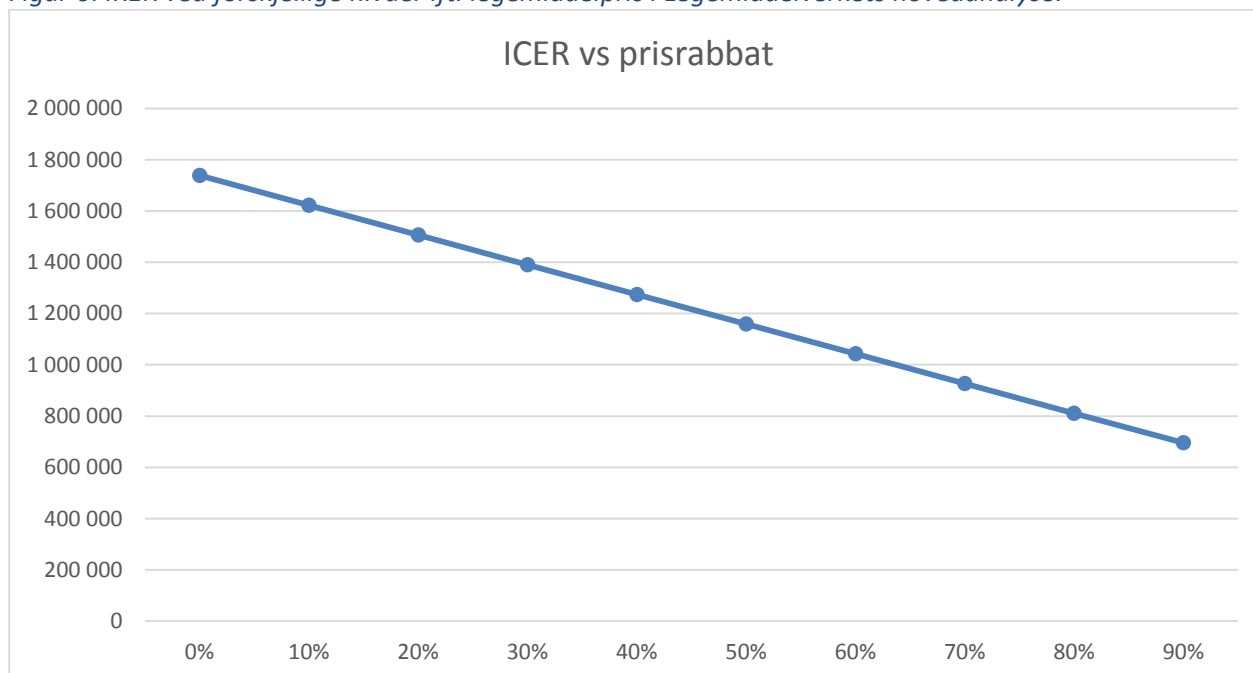
4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Legemiddelverket har undersøkt hvordan ulike parametere påvirker kostnadseffektiviteten. Endringene er gjort i Legemiddelverkets hovedanalyse. Disse er presentert i tabellen under:

Tabell 14: Legemiddelverkets sensitivitetsanalyser

Parameter	ICER
Legemiddelverkets base case	1 738 223
Tidshorisont 15 år	1 502 829
Tidshorisont 30 år	1 182 228
Legemiddelverkets analyse med svinn	1 992 368
Helsenytte data fra litteraturen (Agthoven et al)	1 819 739
Hasard ratio for OS direkte fra studien istedenfor HR basert på kovariatmodell (0,79 vs 0,703)	2 339 142

Figur 6: IKER ved forskjellige nivåer ift. legemiddelpris i Legemiddelverkets hovedanalyse.



IKER kurven viser at selv ved betydelig prisrabatt for karfilzomib er IKER fortsatt høy. Dette skyldes for en stor del at behandlingsvarigheten med lenalidomid øker i regimet med karfilzomib grunnet økt tid til progresjon, noe som gir høye totale legemiddelkostnader.

4.3 LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETS KRITERIET

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av Kyprolis i kombinasjon med lenalidomid og deksametason står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. Legemiddelverket har endret flere forutsetninger fra søkers hovedanalyse for å komme frem til et scenario som vi antar er mest sannsynlig. Resultater fra denne analysen viser at merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for Kyprolis i kombinasjon med lenalidomid og deksametason, sammenlignet med lenalidomid og deksametason er i overkant av 1,7 mill NOK med dagens legemiddelpriser (maks AUP).

Legemiddelverket mener at karfilzomib i kombinasjon med lenalidomid og deksametason ikke er en kostnadseffektiv behandling for myelomatose hos voksne pasienter som har mottatt minst én tidligere behandling.

Resultatene i analysen er endret pga. prisrabatt på karfilzomib. Se vedlegg 2.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Legemiddelverket har vurdert budsjettkonsekvensene av å godkjenne trippelbehandlingen med Kyprolis i kombinasjon med lenalidomid og deksametason til bruk for voksne pasienter med myelomatose som har mottatt minst en tidligere behandling. Budsjettvirkningen er vurdert for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene, og evt. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet. En ser derfor på to scenarier:

- A) Metoden blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om
- B) Metoden blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene

5.1 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING

Amgen har forsøkt å beregne antall pasienter som kan være aktuell for behandling med Kyprolis i kombinasjon med lenalidomid og deksametason. Beregningene tar utgangspunkt i salgsdataene for Revlimid (lenalidomid), som i følge Amgen viser at det ble behandlet 175 pasienter med Revlimid i Norge i 2015. Resten av pasientpopulasjonen antas å ha mottatt Velcade (bortezomib) eller annen behandling. Produsenten har kartlagt legemiddelbehandling ved myelomatose i syv europeiske land: Kartleggingen

viste at minst 61% av pasientene får aktiv behandling i 2. linje, 38% i 3. linje, 15 % i 4. linje og 1% i 5. linje +.

På bakgrunn av den europeiske markedsundersøkelsen og norsk salgsstatistikk for legemidler brukt ved myelomtaose, antas det at totalpopulasjonen som mottar behandling i 2. linje eller senere er 437 pasienter per år.

Videre antas det at kun pasienter som behandles med Revlimid i dag vil bli behandlet med KRd i stedet. Det antas også at kun 71 pasienter (av de aktuelle 175) vil motta KRd.

Forutsetninger og beregninger er presentert i tabellen under (kilde – Amgen)

Tabell 15: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med KRd og Rd i den kommende femårsperioden

Number of patient treatments if Kyprolis is adopted						Number of patient treatments if Kyprolis is NOT adopted					
Number of patients						Number of patients					
	2016	2017	2018	2019	2020		2016	2017	2018	2019	2020
KRd	32	71	71	71	71	KRd	0	0	0	0	0
Rd (Revlimid w/o Kyprolis)	143	104	104	104	104	Rd (Revlimid w/o Kyprolis)	175	175	175	175	175
Other	262	262	262	262	262	Other	262	262	262	262	262
Total	437	437	437	437	437	Total	437	437	437	437	437

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at beregningen av pasientgrunnet er usikker. Vi forventer at Kyprolis vil ta en større del av pasientpopulasjonen som har hatt minst en tidligere behandling. Dette er på grunn av behandlingsforløpet i norsk klinisk praksis som gjør at mange av pasientene vil være inntil de fleste tilgjengelige medikamenter for sykdommen i løpet av det totale behandlingsløpet. Dette betyr at alle pasienter i live mellom 2 – 10. behandlingslinje potensielt vil motta tripplebehandlingen med kyprolis.

Salgsdata fra reseptregisteret viser at antall Revlimid brukere i 2015 var 434, mens det i 2014 var 308 pasienter. Selv om det er usikkert i hvilken behandlingslinje pasientene fikk utlevert Revlimid, avviker dette med Amgens anslag på 175 pasienter i 2015.

5.2 ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN

Den gjennomsnittlige årlige behandlingskostnad per pasient er beregnet ut i fra estimerte udiskonterte legemiddelkostnader i Amgens innsendte helseøkonomiske analyse, merverdiavgift (25 %), og den gjennomsnittlige tiden i progresjonsfri tilstand.

Tabell 16: Gjennomsnittlig behandlingskostnad per pasient per år for KRd og Rd

<u>Cost Outcomes (NOK) in cost-effectiveness analyses</u>			<u>Cost Outcomes used in the BIM</u>		
Time horizon	30 years		Value added tax (VAT)	25 %	
Cost and effects	Undiscounted				
	KRd arm	Rd arm		KRd arm	Rd arm
Drug costs (Total)	2 125 020	994 822	Drug costs (Total annual)	588 620	404 798
Drug costs - carfilzomib	786 798	-	Mean annual drug costs - carfilzomib	217 939	-
Drug costs - Rd	1 338 222	994 822	Mean annual drug costs - Rd	370 681	404 798
<u>Effects Outcomes in cost-effectiveness analyses</u>					
PFS years	KRd arm 4,51	Rd arm 3,07			

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at det er usikkerheter i den estimerte kostnadsutviklingen knyttet til Amgens basecase analyse; som baserer seg på en 30 års tidshorisont, bruker registerdata i framskrivingen osv. (se diskusjon om tidshorisont og fremskrivingen i kap. 3).

Legemiddelverkets egen basecase gir følgende gjennomsnittlige årskostnader per pasient;

Tabell 17: Gjennomsnittlig behandlingskostnad per pasient per år for KRd og Rd, SLVs hovedanalyse

<u>Cost Outcomes (NOK) in cost-effectiveness analyses</u>			<u>Cost Outcomes used in the BIM</u>		
Time horizon	10 years		Value added tax (VAT)	25 %	
Cost and effects	Undiscounted				
	KRd arm	Rd arm		KRd arm	Rd arm
Drug costs (Total)	2 138 599	1 015 888	Drug costs (Total annual)	899 175	616 138

Drug costs - carfilzomib	786 798	-	Mean annual drug costs - carfilzomib	330 810	-
Drug costs - Rd	1 351 801	1 015 888	Mean annual drug costs - Rd	568 366	616 138

Effects Outcomes in cost-effectiveness analyses

	KRd arm	Rd arm
PFS years	2,97	2,06

5.3 BUDSJETTVERKNING

På bakgrunn av estimert pasientgrunnlag og kostnadsutvikling gjør Amgen beregninger av budsjettkonsekvenser av et scenario hvor KRd innføres for pasientgruppen og et scenario hvor KRd ikke innføres. Amgen presenterer også en differensiert KRd kostnad for å belyse budsjettinnvirkningen for sykehusbudsjettet. Dette er gjort fordi Revlimid finansieres gjennom blåresept ordningen og ikke gjennom sykehusbudsjettet per i dag. De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden er presentert i tabellene under.

Tabell 18: Årlige kostnader hvis Kyprolis tas i bruk

Drug cost (Total cost per patient * Number of patients per year) if Kyprolis is adopted		2016	2017	2018	2019	2020
KRd	Kyprolis cost of comb	6 974 054	15 473 682	15 473 682	15 473 682	15 473 682
	Rd cost of comb	11 861 788	26 318 343	26 318 343	26 318 343	26 318 343
Rd (Revlimid w/o Kyprolis)		57 886 123	42 098 998	42 098 998	42 098 998	42 098 998
Other		-	-	-	-	-
Total		76 721 965	83 891 023	83 891 023	83 891 023	83 891 023

Tabell 19: Årlige kostnader hvis Kyprolis ikke tas i bruk

Drug cost (Total cost per patient * Number of patients per year) if Kyprolis is NOT adopted		2016	2017	2018	2019	2020
KRd	Kyprolis cost of comb	0	0	0	0	0
	Rd cost of comb	0	0	0	0	0
Rd (Revlimid w/o Kyprolis)		70 839 661	70 839 661	70 839 661	70 839 661	70 839 661
Other		-	-	-	-	-
Total		70 839 661	70 839 661	70 839 661	70 839 661	70 839 661

Tabell 20: Forventet budsjettvirkning av Kyprolis ved aktuell indikasjon basert på 71 pasienter per år

Budget Impact	2016	2017	2018	2019	2020
(+) 2nd line drug cost if Kyprolis is adopted	76 721 965	83 891 023	83 891 023	83 891 023	83 891 023
(-) 2nd line drug cost without adoption of Kyprolis, i.e. current situation	70 839 661	70 839 661	70 839 661	70 839 661	70 839 661
(+)/(-) other special health care costs if Kyprolis is adopted	-	-	-	-	-
(-) Out-of-pocket charges during outpatient treatment	-	-	-	-	-
Added Kyprolis cost	6 974 054	15 473 682	15 473 682	15 473 682	15 473 682
Added Rd cost	-1 091 750	-2 422 319	-2 422 319	-2 422 319	-2 422 319
Total added cost	5 882 304	13 051 363	13 051 363	13 051 363	13 051 363

Amgens budsjettberegninger viser en total budsjettinnvirkning på ca. 15,5 millioner kroner i år 5 og 13 millioner kroner når kostnader forbundet med Revlimid, som finansieres på blåresept, ikke er tatt med. Amgens beregninger er basert på behandling av ca. 71 pasienter per år.

Budsjettvirkninger vil alltid være usikre og forenklete. Imidlertid mener Legemiddelverket at det er flere forhold som kan gi høyere budsjettkonsekvenser:

- Høyere antall pasienter i 2. linje og senere som vil motta KRd behandling. Med utgangspunkt i Amgens tall for maksimalt antall pasienter aktuelle for KRd behandling hvert år (175), blir budsjettvirkning ca. 58 millioner kroner i år 5 (50 millioner kroner når budsjettvirkningen forbundet med Revlimid ikke er tatt med).
- Når Legemiddelverkets hovedanalyse legges til grunn og beregningen baseres på Amgens sitt pasient anslag (71 pasienter); blir budsjettvirkningen 23,5 millioner kroner i år 5 (20 millioner kroner når budsjettvirkningen forbundet med Revlimid ikke er tatt med).

Legemiddelverket ser også usikkerheter som kan gi lavere budsjettkonsekvenser

- Nye legemidler som forventes å komme inn i markedet fremover og som er indikert for hele eller deler av samme pasientpopulasjon vil kunne gi mer konkurranse og lavere budsjettkonsekvenser.
- Inntreden av generisk konkurranse på Revlimid vil kunne gi lavere behandlingskostnader og lavere budsjettkonsekvenser.

Basert på Legemiddelverkets vurdering og antagelsene over estimerer vi at å behandle aktuelle pasienter med Kyprolis i kombinasjon med lenalidomid og deksametason vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 58 millioner NOK inkl mva i det femte budsjettåret. Når lenalidomid ikke tas med i beregningen fordi den finansieres gjennom blåreseptordningen og ikke sykehusbudsjettet, blir den totale budsjettkonsekvensen på ca. 50 millioner NOK. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

6 DISKUSJON

Karfilzomib i trippelregime har vist en klinisk relevant effekt hos pasienter med residiverende myelomatose sammenliknet med standardbehandling (lenalidomid og deksametason).

I ASPIRE studien sammenliknes karfilzomib i trippelregime direkte mot behandling med deksametason og lenalidomid alene. Studien viste at progresjonsfri overlevelse (PFS) var signifikant bedre enn standardbehandling. Overførbarheten av resultatene fra denne studien til norsk klinisk praksis vurderes å være god. Den største svakheten med den kliniske dokumentasjonen er at data på totaloverlevelse er umodne. Oppdaterte analyser på totaloverlevelse (OS) forventes i 2017.

Legemiddelverket har vurdert modellen brukt i analysen som relevant. Det er usikkerhet knyttet til valg av parametrisering av OS og valgt tidshorisont. Produsenten valgte å basere effektekstrapolering utover den kliniske studien på registerdata. Ekstrapolering basert på registerdata gav en overlevelsegevinst ved behandling med karfilzomib på 3 år sammenliknet med standardbehandling. I henhold til Legemiddelverkets retningslinjer skal bruk av parametrisering først og fremst være basert på de faktiske dataene fra de kliniske studiene og således belyse den direkte effekten av nytt behandlingsalternativ. Funksjonsvalg for parametrisering kan støttes/valideres med eksterne data. Legemiddelverket valgte å bruke KM kurvene fra studien som grunnlag for framskrivning av effekten også utover 36 måneder.

Gitt antatt forventet overlevelse for aktuell pasientpopulasjon og usikkerheten i fremskriving av effekt bl.a grunnet umodne overleveledata, mener Legemiddelverket at en tidshorisont på 30 år er for lang.

- En reduksjon i prisen for karfilzomib vil bedre kostnadseffektiviteten
- Dersom langtidsdata viser dårligere/bedre langtidsoverlevelse enn det som er antatt i analysen vil dette bidra til at kostnadseffektiviteten blir dårligere/bedre enn beregnet.
- Ved inntreden av evt. generisk konkurranse for lenalidomid vil kostnadseffektiviteten bedres.
- Hvis mindre pakninger for karfilzomib (30 mg og 10 mg) ikke blir tilgjengelig, bør det regnes inn svinn som gjør at kostnadseffektiviteten blir dårligere.
- Ved inklusjon av reisekostnader for pasientene grunnet ekstra sykehusbesøk ifm. infusjonsbehandling med karfilzomib, vil kostnadseffektiviteten bli dårligere.

7 KONKLUSJON

Myelomatose er en alvorlig kronisk sykdom og den er i dag ikke mulig å helbrede. Pasienter kan leve mange år med sykdommen, med ulike typer av behandling, men det er store forskjeller i prognose mellom pasientene.

Karfilzomib har i en RCT viste bedre effekt på progresjonsfri overlevelse enn standardbehandling. Data for totaloverlevelse viste en positiv trend, men vurderes som umodne. Studien er av god metodologisk kvalitet og studieresultatene vurderes å være overførbare til norske forhold.

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved behandling med karfilzomib i kombinasjon med lenalidomid og deksametason står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. Legemiddelverket har endret en del forutsetninger fra søkers hovedanalyse for å komme frem til et scenario som vi antar er mest sannsynlig. Resultater fra denne analysen viser at merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for karfilzomib i kombinasjon med lenalidomid og deksametason, sammenlignet med lenalidomid og deksametason er ca. 1,7 mill NOK.

Legemiddelverket mener at tripplebehandling med karfilzomib i kombinasjon med lenalidomid og deksametason ikke er en kostnadseffektiv behandling sammenlignet med lenalidomid og deksametason i behandling av myelomatose hos voksne pasienter som har mottatt minst en tidligere behandling.

Resultatene i analysen er endret pga. prisrabatt på karfilzomib. Se vedlegg 2.

Statens legemiddelverk, 08-07-2016

Seksjonssjef

Kristin Svanqvist (e.f.)

Saksbehandlere

Hilde Røshol

David Mwaura

Randi Krontveit

REFERANSER

1. Legehåndbok, N.E., *myelomatose kreftliknende vekst av plasmaceller i beinmargen*. 2016, Norsk Helseinformatikk.
2. Oncolex, *Myelomatose*. 2016.
3. Krefregisteret, *Cancer in Norway 2013*. 2015, Cancer Registry of Norway, Institute of Population-based Research. Oslo, Norway
4. Helsedirektoratet, *nasjonale retningslinjer for diagnostikk og behandling av myelomatose*, Helsedirektoratet, Editor. 2014.
5. Liwing, J., et al., *Improved survival in myeloma patients: starting to close in on the gap between elderly patients and a matched normal population*. *British journal of haematology*, 2014. **164**(5): p. 684-693.
6. Burström, K. and C. Rehnberg. *Hälsorelaterad livskvalitet i Stockholms län 2002*. 2006; Available from:
[http://www.folkhälsoguiden.se/upload/J%C3%A4mlik%20h%C3%A4lsa/H%C3%A4lsorelaterad%20livskvalitet%20i%20Stockholms%20l%C3%A4n%202002%20\(2006_1\).pdf](http://www.folkhälsoguiden.se/upload/J%C3%A4mlik%20h%C3%A4lsa/H%C3%A4lsorelaterad%20livskvalitet%20i%20Stockholms%20l%C3%A4n%202002%20(2006_1).pdf).
7. SSB. *Dødelighetstabeller, 2010*. Available from: <https://www.ssb.no/a/kortnavn/dode/tab-2011-04-14-05.html>.
8. Stewart, A.K., et al., *Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma*. *New England Journal of Medicine*, 2015. **372**(2): p. 142-152.
9. Agency, E.M., *EPAR*. 2015.
10. Dimopoulos, M.A., et al. *Carfilzomib and dexamethasone (Kd) vs bortezomib and dexamethasone (Vd) in patients (pts) with relapsed multiple myeloma (RMM): Results from the phase III study ENDEAVOR*. in *ASCO Annual Meeting Proceedings*. 2015.
11. Group, E.C.O., *Bortezomib or Carfilzomib With Lenalidomide and Dexamethasone in Treating Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma*. Ongoing.
12. Trial, C.C., *Phase 3 Study of Carfilzomib, Melphalan, Prednisone vs Bortezomib, Melphalan, Prednisone in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (CLARION)*. Ongoing.
13. Hájek, R., et al., *Design and rationale of FOCUS (PX-171-011): a randomized, open-label, phase 3 study of carfilzomib versus best supportive care regimen in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (R/R MM)*. *BMC cancer*, 2012. **12**(1): p. 415.
14. Ludwig, H., et al., *Lba28carfilzomib (k) vs low-dose corticosteroids and optional cyclophosphamide (cy) in patients (pts) with relapsed and refractory multiple myeloma (rrmm): results from a phase 3 study (focus)*. *Annals of Oncology*, 2014. **25**(suppl 4): p. mdu438. 29.
15. Myelom, R.c.i.s., *Nationell rapport för anmälningar 2008-2013 och ett års uppföljning av 2008-2012*. 2013.

16. CPRD, *The Clinical Practice Research Datalink. National Institute for Health Research.* 2015.
17. SPC, *PREPARATOMTALE Kyprolis.*
18. Proskorovsky, I., et al., *Mapping EORTC QLQ-C30 and QLQ-MY20 to EQ-5D in patients with multiple myeloma.* Health and quality of life outcomes, 2014. **12**(1): p. 1.
19. van Agthoven, M., et al., *A cost-utility analysis comparing intensive chemotherapy alone to intensive chemotherapy followed by myeloablative chemotherapy with autologous stem-cell rescue in newly diagnosed patients with stage II/III multiple myeloma: a prospective randomised phase III study.* European Journal of Cancer, 2004. **40**(8): p. 1159-1169.

APPENDIKS 1 KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

Legemiddelverket har i flere år vurdert kostnadseffektivitet av legemidler som søker opptak til forhåndsgodkjent refusjon. Slike vurderinger baserer seg på "Forskrift om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften)".

Følgende faglige kriterier vurderes:

- Om legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom
- Om sykdommen eller risiko for sykdom som nevnt i punktet over medfører behov eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode
- Om legemidlet har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon
- Om kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingsmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

Produsenten av legemiddelet utarbeider en legemiddeløkonomisk analyse for å dokumentere at disse kriteriene er oppfylt hvorpå Legemiddelverket kritisk vurderer den innsendte analysen med tilhørende dokumentasjon.

Legemiddelverket har fra 2013 fått i oppdrag fra Helse-og omsorgsdepartementet å vurdere kostnadseffektiviteten av legemidler som vurderes innført i spesialisthelsetjenesten. Vurderingen baseres i hovedsak på legemiddeløkonomiske analyser utarbeidet av legemiddelprodusenten etter tilsvarende mal som for blåreseptsaker.

Vurdering av kostnadseffektivitet kan bidra til at samfunnet kan velge de tiltakene som maksimerer nytte gitt hensyn til fordeling m.m.

For lettere å forstå innholdet i rapporten gis det nedenfor en kort innføring i helseøkonomiske begreper som også i denne saken vil kunne forekomme.

Legemiddeløkonomisk evaluering – er en helseøkonomisk evaluering der intervensjonene som evalueres er legemidler

Intervensjon – er det behandlingsalternativet/legemidlet som vurderes og som er utgangspunkt for analysen.

Komparator – er det behandlingsalternativet/legemidlet som sannsynligvis vil foretrekkes dersom intervensjonen tas i bruk.

ICER – er en måleenhet for kostnader i forhold til effekt, for vurdering av kostnadseffektivitet. ICER står for incremental cost-effect ratio, og angir den inkrementelle kostnads-effekt raten (IKER på norsk):

$$\text{ICER} = \frac{\text{Kostnader Intervensjon} - \text{Kostnader Komparator}}{\text{Helseeffekt Intervensjon} - \text{Helseeffekt Komparator}}$$

Dette betyr at ICER påvirkes av både kostnader og effekter. Usikkerheter rundt en eller begge av disse, kan ha stor betydning for ICER. I analysene inngår legemiddelkostnader, men også kostnader til sykehusinnleggelse, primærhelsetjenesten m.m. knyttet til de to behandlingene (intervensjon og komparator). ICER angir således netto merkostnad per vunnet enhet helseeffekt for den nye behandlingen sammenliknet med komparator, for eksempel merkostnader per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALYs).

Kostnadseffektivitet – en intervensjon vurderes gjerne som kostnadseffektiv (sammenliknet med komparator) dersom ICER er lavere enn det man er villig til å betale for helseeffekten som oppnås. Betalingsvilligheten kan variere med alvorlighetsgrad, effektstørrelse m.m.

Modeller – For vurdering av kostnadseffektivitet brukes ofte helseøkonomiske beregningsmodeller. Dette fordi datagrunnlaget fra kliniske studier ofte er for begrenset til å vurdere alle relevante helseeffekter og kostnader over tilstrekkelig lang tidsperiode. I modellene kombineres best mulig informasjon fra ulike kilder matematisk for å anslå forventede effekter på helse, livskvalitet og kostnader av ulike behandlinger.

QALY – er et mål på størrelsen av helsegevinster. QALY står for quality adjusted life year, og angir effekt både på levetid og helserelatert livskvalitet. Til beregningene benyttes QALY-vekter (også kalt nyttevekter) for ulike helsetilstander, fra 0 ved død til 1 ved full helse. Ett år med perfekt helse tilsvarer 1 QALY. Dersom et tiltak øker levetiden til en pasient med 1 år, men at kvaliteten på dette året vurderes som lavere enn perfekt helse, vil denne gevinsten få en lavere verdi enn 1. Også effekten av tiltak som ikke er livsforlengende kan måles i QALY, i det de kan bedre helsetilstanden til pasienten i en gitt periode.

LYG – er en måleenhet som angir helseeffekten i vunne leveår (life years gained). Denne måleenheten kobles ofte opp mot kostnaden for en behandling og uttrykkes som merkostnad per vunne leveår. I motsetning til QALY tar LYG ikke hensyn til livskvaliteten i de vunne leveårene.

TTO – er en måte å måle QALY på. TTO står for "time trade off", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir bedt om å angi hvor mye tid i perfekt helse, av en fremtidig periode på 10 år, individet er villig til å oppgi for å unngå 10 år i tilstanden man vil verdsette.

SG – er en måte å måle QALY på. SG står for "standard gamble", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir presentert for to alternativer: Alternativ 1 er å leve resten av livet med tilstanden man vil verdsette; alternativ 2 er en fiktiv intervensjon som enten vil gjøre individet frisk fra tilstanden for resten av individets levetid eller være dødelig. Individet blir så spurt om hvor liten sannsynlighet for overlevelse ved intervensjonen individet vil være villig til å akseptere, og fortsatt takke ja til intervensjonen. Er

tilstanden veldig alvorlig og lite ønskelig, vil pasienten være villig til å risikere livet i større grad og akseptere en lavere sannsynlighet for å overleve intervensjonen.

Analyseperspektiv – angir hvilket perspektiv analysen har. Her skiller man gjerne mellom helsetjenesteperspektiv og samfunnsperspektiv. Mens helsetjenesteperspektivet kun tar hensyn til effekter og kostnader i helsetjenesten vil man i et samfunnsperspektiv i tillegg også inkludere andre gevinster/kostnader utenom spesialisthelsetjenesten som endringer i produktivitetstap, spart tid osv.

Ekstrapolering – innebærer framskrivning av data utover tidsperioden med konkrete studiedata. Dette vil si en form for modellering av sannsynligheten for fremtidige hendelser basert på tilgjengelige data. Dette gjøres for eksempel i analyser hvor det kun finnes studiedata for en kortere periode. Sannsynligheten for overlevelse vurderes da utover tidsperioden dekket av tilgjengelige studiedata, og man lager en prognose på bakgrunn av dette. En slik ekstrapolering vil kunne brukes som grunnlag for et tidsperspektiv som er lengre enn det finnes studiedata for.

Diskontering – er en metode som benyttes for å kunne sammenlikne og summere helseeffekter og kostnader som oppstår i ulike år. De årlige helse- og kostnadsvirkninger omregnes til en nåverdi og i en slik nåverdiberegning blir både helseeffekter og kostnader diskontert med en rate som i skrivende stund er 4 prosent per år. Dette antas å gjelde de fleste tiltak innen helsesektoren. Nåverdien regnes ut etter følgende formel hvor P er nåverdi, F er kostnaden (eller helseeffekten), t er tiden og r er diskonteringsraten:

$$P = \frac{F}{(1 + r)^t}$$

Deterministisk sensitivetsanalyse (DSA) – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. DSA tar utgangspunkt i en deterministisk hovedanalyse. I den deterministiske hovedanalysen bruker man en fastsatt verdi for hver parameter uten å ta hensyn til usikkerheten rundt parameteren. I en deterministisk *sensitivetsanalyse* endrer man en og en eller kun et mindre antall variabler om gangen. Ved å gjøre dette får man se effekten en bestemt variabel har på utfallet.

Probabilistisk sensitivetsanalyse (PSA) – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. De enkelte parametre i den økonomiske beregningsmodellen tilordnes en sannsynlighetsfordeling. I en probabilistisk sensitivetsanalyse utføres en rekke (f.eks. 2000) simuleringer med modellen. I hver simulering trekkes en verdi for hver parameter ut ifra sannsynlighetsfordelingene. Modellen simuleres så med disse parameterverdiene. Hver simulering gir et anslag på kostnader og effekt. En kan derfor si at i en PSA endrer man en rekke gitte variabler innenfor et forhåndsbestemt intervall samtidig i hver simulering. Resultatene av simuleringene presenteres gjerne som en «sky» i et diagram med merkostnader og mereffekt på hver akse.

Cost effect acceptability curve (CEAC) – er en kurve som viser sammenhengen mellom betalingsvillighet og sannsynligheten for kostnadseffektivitet (dvs at ICER er lavere enn ulike nivåer for betalingsvillighet). Kurven er basert på probabilistiske simuleringer og brukes for å vurdere om et tiltak er kostnadseffektivt eller ikke avhengig av hvor tiltaket kan plasseres, over eller under CEAC.

VEDLEGG 1 NY PRIS FOR KARFILZOMIB-OPPDATERING AV HURTIG METODEVURDERING

Bestilling: ID-nr 2015_005 «Kyprolis (karfilzomib) til behandling av myelomatose»

Etter at Legemiddelverket ferdigstilte hurtig metodevurdering av karfilzomib (Kyprolis) har LIS vært i forhandling med Amgen om pris. Resultatet av forhandlingen er en prisrabatt på █ % på AUP- eks. mva nivå. Dette gir en noe lavere IKER (inkrementell kostnadseffektivitet) enn den vurderingen som var basert på maksprisen fra 01.06.16. Den tidligere vurderingen av kostnadseffektiviteten for karfilzomib endres.

I den oppdaterte hovedanalysen med nye legemiddelpris for Kyprolis blir merkostnaden pr vunnet kvalitetsjusterte leveår ca. █ millioner NOK. Merkostnaden per vunnet leveår blir om lag █ millioner NOK.

Legemiddelverket mener at behandling med karfilzomib (Kyprolis) ikke er kostnadseffektiv med tilbudt prisrabatt.

Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Kostnader og helseeffekter per pasient. Beregninger basert på ny tilbudt pris.

	Karfilzomomib+ lenalidomid+deksametason	lenalidomid+deksam etason	Differanse
Totale kostnader	█	1 448 017	█
Legemiddelkostnader karfilzomib	█		
-Legemiddelkostnader andre legemidler	█	952 293	
Totale QALYs	3,158	2,494	0,664
Totale leveår	4,314	3,530	0,784
Merkostnad per vunnet QALY	█		
Merkostnad per vunnet leveår	█		

Ny legemiddelprisen for Kyprolis endrer også Legemiddelverkets vurdering av budsjettkonsekvens ved innføring av trippelbehandlingen med Kyprolis, lenalidomid og deksametason. Den totale årlig budsjettkonsekvens blir ca. █ millioner NOK inkl mva i det femte budsjettåret. Når lenalidomid ikke tas med i beregningen fordi den finansieres gjennom blåreseptordningen og ikke sykehusbudsjettet, blir den totale budsjettkonsekvensen på ca. █ millioner NOK.

Statens Legemiddelverk, 08-07-2016

Kristin Svanqvist

Seksjonssjef

Saksbehandlere

Hilde Røshol

David Mwaura

Randi Krontveit

**VEDLEGG 2 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT
SEPARAT)**

KONFIDENSIELT

Legemiddelverket har kommet frem til en kostnad per QALY for Kyprolis som vi er uenig i. Vurderingen gir etter vår mening ikke et korrekt bilde av den mereffekten en behandling med KRd gir. Bakgrunnen for dette er at Legemiddelverket ikke anser real life data fra registerdata som valide.

- Vi mener derimot at Kyprolis i kombinasjonen KRd er kostnadseffektiv
- Vi mener registerdata justert for variasjon i studiepopulasjonen gir det beste estimat av forventet overlevelse
- Vi erkjenner at det er en usikkerhet forbundet med ekstrapolering av data for å estimere overlevelse, og har senket prisen på Kyprolis med [REDACTED] for å imøtekomme denne usikkerhet
- Med denne rabatt er QALY [REDACTED] i LMV base case, den er [REDACTED] i Amgens base case, og fortsatt på 0.52 mNOK i LMV base case om Kyprolis var gratis.

Amgens kommentarer til Legemiddelverkets evalueringsrapport

Kyprolis ble godkjent i Norge (og EU) i november 2015 etter en akselerert prosess i EMA. Begrunnelsen fra EMA for hurtig prosess var «... it is possible to assume that Kyprolis will be of major public health interest in the EU» og reflekterer at myelomatose er en alvorlig sykdom hvor det er et stort medisinsk behov for bedre behandling. Mange av dagens myelomatosepasienter får lenalidomid og deksametasjon (Rd) ved tilbakefall av sykdommen. I en stor randomisert klinisk studie hos myelomatosepasienter med tilbakefall, har Kyprolis i kombinasjon med Rd vist den lengste progresjonsfrie overlevelse man til nå har sett (PFS på 26.3 i KRd armen mot 17.6 måneder i Rd armen, dvs nesten 9 måneder lengre PFS)¹. I tillegg oppnådde nesten 90% av pasientene en respons på behandlingen med KRd og 32% oppnådde en komplett respons, som er et hovedmål med behandlingen av denne sykdommen. Median tid til respons i KRd armen var kun 1,6 mnd, hvilket betyr at man raskt kan identifisere hvilke pasienter som har nytte av dette regimet.

Amgen mener at den innsendte helseøkonomiske analysen er både pålitelig, bygger på faglig dokumentasjon og referanser og reflekterer på den mest valide måte den forventete effekt av behandling av myelomatosepasienter med tilbakefall. De innsendte sensitivitetsanalyser evaluerer eventuell usikkerhet omkring viktige modellparametre, og bekrefter robustheten i resultatene.

I Legemiddelverkets (LMV) notat av 13.4.2015; «Bruk av forløpsdata i legemiddeløkonomiske analyser» påpekes det i kapittel 2: «*Analysens tidshorison skal være så lang at alle viktige fremtidige forskjeller i kostnader og helseeffekter mellom alternativene fanges opp*». (.....) «*Samtidig skal tidshorisonen velges basert på et biologisk rasjonale tilpasset den underliggende sykdommen og tilpasset en forventet maksimal overlevelse for den spesifikke pasientgruppen*». Vi erkjenner at bruk av modeller både medfører usikkerhet og kan være grunnlag for uenighet i valg av modell. I dette tilfelle foreligger studiedata frem til 36 måneder, og utover den tiden er overlevelsesgevinst basert på ekstrapolering.

Vi har i vår helseøkonomiske modell og analyse lagt vekt på nettopp å fange opp de forventede overlevelsesgevinstene ved tillegg av Kyprolis til lenalidomid og deksametasjon. Dette oppnås ved å anvende det vi mener er de beste anslag vi har i dag, for å ekstrapolere langtidsoverlevelse. «Real life» data fra registerdatabaser. Vi mener at disse registerdata (CPRD register for myelomatose²) fra UK (validert mot tilsvarende register SEER 1 fra USA³) gir det mest valide grunnlag for å ekstrapolere langtidsoverlevelse. Data fra begge registre ble tilpasset ASPIRE populasjonen når det gjelder alder, kjønn og tid fra diagnose. Med tanke på likheten mellom UK og de norske behandlingsretningslinjer, kan tid fra diagnose betraktes som en god tilnærming for behandlingslinje. At tilpassingen av registerdata nettopp justerer for tid fra diagnosetidspunkt, anser vi som god grunn for at estimatene reflekterer 2. linje pasienter. Ut fra begge disse registre fremkommer det at overlevelsen etter hhv 10, 20 og 30 år for pasienter med myelomatose er ca 35%, 14% og 6%.

Legemiddelverket velger å ikke akseptere «real life data», og gjøre i stedet en ekstrapolering av overlevelse kun basert på data fra vår fase 3 studie. I tillegg velger LMV kun å se på overlevelse i en 10-15 års tidshorison, og

gjør base case analysen på 10 år. En beslutning om å se bort fra registerdata er i motsetning til anbefalinger fra NICE, som sier at "Use of registry is additionally supported by economic modeling guidelines, where OS data from the trial is immature and needs to be extrapolated for a long period"⁴. Bruk av "real world" registerdata for å ekstrapolere langtidsoverlevelse (OS) ved tilbakefall av myelomatose understøttes også fra en nylig publisert kostnadseffektivitetsanalyse av KRd vs Rd i USA⁵.

Basert på data fra de to registrene er i snitt 35% av myelomatosepasientene i live etter 10 år. I LMV sin egen ekstrapolering fra våre studiedata er ca 6% i live etter 10 år i kontrollarmen, mens det er ca 15% i KRd armen. Med referanse til LMV sine egne retningslinjer nevnt ovenfor, mener vi denne gruppen av pasienter bør inkluderes i modellberegningen, og en lengre tidshorisont på 20-25 år bør av den grunn benyttes. En tilsvarende tidshorisont på 25 eller 30 år ble også valgt og akseptert av NICE i deres vurdering av lenalidomid (Rd) for tilsvarende pasientgrupper i 2008 og 2012^{6,7}.

LMV har valgt å redusere tidshorisonten også for å justere for en høyere gjennomsnittlig alder for populasjonen som mottar 2. linje behandling. Amgen fremhever at populasjonen i ASPIRE studien viser god overenstemmelse med den norske populasjonen av myelomatosepasienter med tilbakefall. I ASPIRE var nesten halvparten av pasientene over 65 år, og 27.5% over 70 år¹.

I følge beregninger fra LMV utgjør kostnaden for lenalidomid alene i dag ca 300.000 NOK på QALY ved dagens priser. En forventet introduksjon av generisk lenalidomid i 2021 er imidlertid ikke tatt med i analysen. LMV omtaler dette i rapporten («Eventuell generisk konkurranse vil få vesentlig innvirkning på prisutviklingen for lenalidomid og gi reduserte total kostnader i trippelregimet») men det er ikke gjort konkrete beregninger av hvilken effekt de forventede prisbaner for lenalidomid vil ha på QALY. Ut fra våre beregninger vil en prisreduksjon på 50% utgjøre en reduksjon i IKER på 100.000 NOK. Dette bør en ta med i beregningen av QALY nå, ettersom svært mange av pasienter som starter på dette behandlingsregime i dag vil få gleden av den reduserte prisen.

Amgen har gitt et tilbud på Kyprolis gjennom forhandlinger som medfører en QALY på [redacted] ihht LMV sine ekstrapoleringer og tidshorisont, mens den i Amgen sin modell og bruk av «real life data» for ekstrapolering ender på [redacted] ved 25 års oppfølging. Den grafiske fremstillingen nedenfor illustrerer hvordan valg av [redacted]



QALY på 0.520 mNOK for KRd regimet i LMVs egne beregninger.

Usikkerheten knyttet til valg av metode for ekstrapolering av overlevelse, og som en direkte konsekvens av det også hvor lang tidshorisont en analyse skal baseres på, medfører som det er vist store forskjeller i QALY. Amgen mener at Kyprolis i kombinasjon med lenalidomid og deksametasjon, selv ved full pris, er en kostnadseffektiv ny behandling for myelomatosepasienter med tilbakefall. LMV velger å se bort fra både de forventede

leveysikter slik de fremkommer i begge registerdatabaser fra UK og USA, og den gevinst som er oppnådd det siste tiår med tillegg av nye legemidler i behandling av myelomatose.

Amgen anerkjenner at det er usikkerhet forbundet med både ekstrapolering og modellering, men mener at LMV med sin vurdering ikke fanger opp de gode resultater som er vist i kliniske studier med Kyprolis, og dermed den effekt myelomatosepasienter kan ha av denne behandlingen.

Vi har tilbudt oss å senke prisen på Kyprolis betraktelig for å imøtekomme usikkerheten som ligger i modelleringen, og håper med det at norske pasienter kan få tilgang til denne nye, effektive behandlingen.

1. Stewart AK et al. N Engl J Med 2015;372:142–152.
2. Surveillance, E. and End Results (SEER) Program. National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Surveillance Branch 2013. <http://www.seer.cancer.gov>.
3. "The Clinical Practice Research Datalink.". National Institute for Health Research (NHS) 2015. <http://www.cprd.com/intro.asp>. Accessed June 15, 2015.
4. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Guide to the methods of technology appraisal. 2013;(April):104. doi:10.2165/00019053-200826090-00002.
5. Jakubowiak AJ, Campioni M, Benedict Á, et al. Cost-effectiveness of adding carfilzomib to lenalidomide and dexamethasone in relapsed multiple myeloma from a US Perspective. JME. 2016. doi:10.1080/13696998.2016.1194278.
6. Peninsula Technology Assessment Group (PenTAG). The Clinical and Cost-Effectiveness of Lenalidomide for Multiple Myeloma in People Who Have Received at Least One Prior Therapy: An Evidence Review of the Submission from Celgene.; 2008. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta171/history>.
7. Peninsula Technology Assessment Group (PenTAG) and Matrix Knowledge. The Clinical and Cost-Effectiveness of Lenalidomide for People Who Have Received at Least One Prior Therapy with Bortezomib (Partial Review of TA171). A Critique of the Submission from Celgene.; 2012. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag452/documents>.

ADDRESS

P.O. Box 1532 Vika
N-0117 Oslo

TELEPHONE

+47 23 30 80 00

TELEFAX

+47 23 30 80 01

INTERNET

www.amgen.no

ORGANISATION REGISTRATION NO

982 725 038