

Hurtig metodevurdering

Karfilzomib i kombinasjon med
deksametason ved behandling
av myelomatose

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

06-07-2017

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 hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet.

Legemiddelverket vurderer relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. 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

Formål

Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av Kyprolis (karfilozomib) i henhold til «ID2016_039 Karfilzomib i kombinasjon med deksametason til behandling myelomatose» og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten.

Bakgrunn

Kyprolis skal brukes i kombinasjon med deksametason hos pasienter som har fått minst en tidligere behandling ved benmargskreft (myelomatose). Det antas at om lag 175 pasienter er aktuelle for behandling med Kyprolis i kombinasjon med deksametason i Norge.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Dokumentasjonsgrunnlaget for effekt og sikkerhet er basert på en randomisert studie (ENDEAVOR) som inkluderte pasienter med residiverende myelomatose. Kyprolis i kombinasjon med deksametason ble sammenliknet med etablert behandling med Velcade (bortezomib) i kombinasjon med deksametason. Progresjonsfri overlevelse (PFS) og totaloverlevelse (OS) var signifikant bedre i gruppen som fikk Kyprolis.

Alvorlighet (og prognosetap)

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at tilbakevendende myelomatose for aktuell populasjon har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 8-12 QALY.

Kostnadseffektivitet

I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig er merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for Kyprolis og deksametason, sammenliknet med Velcade og deksametason ca 1,8 millioner NOK med listepriis (maks AUP). Merkostnad per vunnet leveår er ca. 1,6 millioner NOK.

Med nytt pristilbud (LIS AUP) er merkostnad for Kyprolis og deksametason, sammenliknet med Velcade og deksametason [REDACTED] NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og [REDACTED] NOK per vunnet leveår.

Budjettvirkningen ved å ta i bruk Kyprolis ved behandling av myelomatose i 2. linje eller senere vil være om lag [REDACTED] millioner NOK i et etablert marked.

Totalvurdering

Effektdokumentasjonen er basert på en direkte sammenliknende studie med relativt lang oppfølgingstid, noe som bidrar til redusert usikkerhet knyttet til effektestimaterne for PFS og OS.

Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår er i øvre sjikt av hva som regnes som kostnadseffektiv behandling når vi tar forholdet mellom prognosetap for aktuell pasientgruppe og betalingsvillighet for et godt leveår i betraktning.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet karfilzomib (Kyprolis). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av karfilzomib i henhold til «ID2016_039 Karfilzomib i kombinasjon med deksametason til behandling myelomatose» og godkjent preparatomtale.

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 deksametason i 2. linje eller senere.

Alvorlighet og prognosetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at tilbakevendende myelomatose for aktuell populasjon har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 8-12.

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.

Karfilzomib er en proteasomhemmer. 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. Ut i fra godkjent bruksområde, kliniske retningslinjer og innspill fra kliniske eksperter, vurderer Legemiddelverket at et relevant sammenlikningsalternativ til behandling med karfilzomib og deksametason er behandling med bortezomib 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 929 pasienter med residiverende myelomatose (ENDEAVOR studien). Kombinasjonen av karfilzomib og deksametason ble sammenliknet med bortezomib og deksametason. Pasientene i karfilzomibarmen viste en median progresjonsfri overlevelse (PFS) på 18,7 måneder for sammenliknet med 9,4 måneder i bortezomibarmen (HR= 0,533, 95% KI: 0,437 – 0,651); $p < 0,0001$). Oppdaterte OS data fra mars 2017 viste en signifikant økt OS for karfilzomib sammenliknet med bortezomib. Median OS var 47,6 måneder for karfilzomibarmen versus 40,0 måneder for bortezomibarmen (HR=0.79; 95 % KI: 0,65 – 0,96; $p=0,01$).

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

Amgen har levert en legemiddeløkonomisk analyse som sammenligner karfilzomib i kombinasjon med deksametason med bortezomib i kombinasjon med deksametason. Legemiddelverket har vurdert produsentens innsendte analyse og gjort endringer i en del forutsetninger.

I slutfasen av metodevurderingen gav Amgen et nytt pristilbud som reduserte IKER vesentlig.

- Redusert tidhorisont fra 30 til 15 år
- Bruk av nyttevekter basert på ENDEAVOR i stedet for en blanding av studiedata og eksterne kilder (van Agthoven)
- Fremskrivning av PFS og OS er basert på ENDEAVOR studien, ikke registerdata
- Kurvene for både PFS og OS er individuelt parametrisert og framskrevet med Weibullfunksjon i stedet for registerdata
- Oppdatert legemiddelpriser for bortezomib (LIS AUP)
- Ny tilbudt pris for karfilzomib (LIS AUP)

Det er dette scenarioet Legemiddelverket mener er mest sannsynlig (heretter hovedanalysen).

Resultatene fra denne hovedanalysen er følgende:

Tabell 1: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår.
Basert på ny LIS AUP fra juli 2017 for karfilzomib, LIS AUP for bortezomib

	karfilzomib + deksametason	bortezomib + deksametason	Differanse
Totale kostnader	██████████	██████████	██████████
Totale QALYs	3,07	2,40	0,68
Totale leveår	4,44	3,67	0,77
Merkostnad per vunnet QALY	██████████		
Merkostnad per vunnet leveår	██████████		

Med listepriis (maksimal AUP) for karfilzomib og bortezomib er merkostnad for karfilzomib i kombinasjon med deksametason sammenliknet med bortezomib i kombinasjon med deksametason:

1 800 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

1 600 000 NOK per vunnet leveår.

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 ■ millioner NOK i et etablert marked.

Budsjettberegningene er usikre og forenklaede.

Totalvurdering

Effektdokumentasjonen er basert på en direkte sammenliknende studie med relativt lang oppfølgingstid, noe som bidrar til redusert usikkerhet knyttet til effektestimaterne for PFS og OS.

Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår er i øvre sjikt av hva som regnes som kostnadseffektiv behandling når vi tar forholdet mellom prognosetap for aktuell pasientgruppe og betalingsvillighet for et godt leveår i betraktning.

INNHOLOFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
3-SIDERS SAMMENDRAG	4
INNHOLOFORTEGNELSE	7
LOGG	9
ORDLISTE.....	10
1 BAKGRUNN.....	11
1.1 PROBLEMSTILLING.....	11
1.2 MYELOMATOSE	11
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	12
1.4 BEHANDLING AV MYELOMATOSE	13
1.4.1 <i>Behandling med karfilzomib [6, 7].....</i>	<i>13</i>
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis.....</i>	<i>13</i>
1.4.3 <i>Komparator.....</i>	<i>15</i>
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	16
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	16
3 PICO.....	21
3.1 PASIENTPOPULASJON	21
3.2 INTERVENSJON	25
3.3 KOMPARATOR.....	26
3.4 UTFALLSMÅL.....	27
3.4.1 <i>Effekt.....</i>	<i>27</i>
3.4.2 <i>Bivirkninger.....</i>	<i>31</i>
3.4.3 <i>Helsenytte/helsetap.....</i>	<i>34</i>
4 ØKONOMISK ANALYSE	35
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	35
4.1.1 <i>Analyseperspektiv.....</i>	<i>37</i>
4.1.2 <i>Kostnader (input data).....</i>	<i>37</i>

4.2	RESULTATER.....	41
4.2.1	<i>Firmaets hovedanalyse</i>	41
4.2.2	<i>Legemiddelverkets analyse</i>	41
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i>	42
4.3	LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFektivITETSKRITERIET	42
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	43
5.1	ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING	43
5.2	BUDSJETTVIRKNING	44
6	OPPSUMMERING OG KONKLUSJON.....	46
	REFERANSER.....	48
	APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER	50
	APPENDIKS 2: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	51
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	55

LOGG

Bestilling:	<i>ID-nr 2016_039: Karfilzomib (Kyprolis) i kombinasjon med deksametason til andrelinjebehandling av myelomatose</i>	
Forslagstiller:	Statens Legemiddelverk (metodevarsel)	
Legemiddelfirma:	Amgen	
Preparat:	Kyprolis	
Virkestoff:	Karfilzomib	
Indikasjon:	Kyprolis i kombinasjon med deksametason er indisert til behandling av myelomatose hos voksne pasienter som har mottatt minst én tidligere behandling.	
ATC-nr:	L01XX45	
Prosess		
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	av	12-04-2016
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket		20-12-2016
Klinikere kontaktet for første gang		09-06-2017
LIS/HINAS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.		23-06-2017
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon		26-04-2017
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket		18-05-2017
Rapport ferdigstilt:		06-07-2017
Saksbehandlingstid:		198 dager hvorav 22 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra produsent
Saksutredere:		David Mwaura Randi Krontveit Hilde Røshol
Kliniske eksperter:		Einar Haukaas Fredrik Schjesvold Anders Waage
<p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet 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
ASCT	Autolog stamcelletransplantasjon
BIC	Bayesiansk Informasjonskriterium
BSA	Body Surface Area, kroppsoverflate
BSC	Best supportive Care, beste lindrende behandling
CUA	Cost-Utility-Analyse
DOR	Andel av pasienter som oppnådde partiell repons eller bedre iht. IMWG-UCR
HMAS	Høydose melfalan med autolog stamcellestøtte
HR	Hasard Ratio
HRQoL	Helserelatert livskvalitet
IRC	Independent Review Comitee, uavhengig granskningskomité
Kd	Kyprolis (karfilzomib) og deksametason
KM	Kaplan Meier kurven
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
LYG	Vunne leveår
NDMM	Nydiagnostisert Myleomatose
NOK	Norske kroner
ORR	Generell responsrate
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PICO	Pasientpopulasjon – Intervensjon – Komparator - Utfallsmål
QALE	Quality Adjusted Life Expectancy
QALY	Kvalitetsjusterte leveår
RCT	Randomisert kontrollert studie
RMM	Residiverende Myelomatose
RRMM	Residiverende og Refraktær Myelomatose
SCT	Stamcelletransplantasjon
TTD	Faktisk tid til seponering/behandlingsavbrudd i studien
Vd	Velcade (bortezomib) og deksametason

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Metodevurderingen belyser hvorvidt prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og kostnadseffektivitet er oppfylt for behandling med karfilzomib (Kyprolis) i kombinasjon med deksametason (Kd) ved Residiverende og Refraktær Myelomatose (RRMM). Den innsendte dokumentasjonen er for pasienter som har hatt minst en tidligere behandling. Effekt og kostnader av slik behandling sammenliknes med behandling med bortzomib (Velcade) i kombinasjon med deksametason (Vd) i en kostnad-per-QALY analyse.

1.2 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. Disse cellene utgjør en klonog 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 2015 ble det diagnostisert 437 nye tilfeller av myelomatose i Norge, 240 menn og 197 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. Pasientene har ofte betydelig nedsatt livskvalitet, med redusert fysisk funksjonsevne og smerter. Hyperkalsemi, nyresvikt og infeksjoner er de viktigste komplikasjoner. 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 immunglobulin i blod (M-komponent) eller urin. I tillegg vurderes det om sykdommen er symptomatisk og/eller om det foreligger organpåvirkning, spesielt nyresvikt, anemi eller skjelettsykdom.

Pasientgrunnlag for karfilzomib

Karfilzomib skal benyttes i 2. linje behandling eller senere. Amgen har på grunnlag av nasjonal salgsstatistikk (legemidler brukt ved myelomatose; lenalidomid, talidomid og bortezomib) og en kartlegging av behandlingspraksis i 7 europeiske land, anslått at om lag 440 pasienter per år kan være aktuelle for behandling i 2. linje eller senere. Basert på andelen av disse som i dag behandles med bortezomib antar Amgen at ca. 77 pasienter er aktuelle for behandling med karfilzomib i kombinasjon med deksametason. Legemiddelverket vurderer at det ikke er grunnlag for å anslå lavere potensielt pasientantall for Kd enn for trippelbehandling med karfilzomib, lenalidomid og deksametason [4] og velger derfor også for kombinasjonen Kd å anslå pasientgrunnlaget i Norge til omlag 175 pasienter.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Kd vil brukes til behandling av residiverende og refraktær myelomatose, som er en alvorlig sykdom.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Da kan det være nyttig å benytte en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgraden for pasienter med myelomatose. Legemiddelverket har gjort tentative beregninger av alvorlighetsgrad. Disse finnes i Appendiks 1: Alvorlighetsberegninger.

Klinikere har anslått at i Norge er gj.snittlig alder ved oppstart av 2. linjebehandling generelt ca .71 år, men at de som er aktuelle for behandling med karfilzomib kan være noe yngre. Behandlingsregimet med Kd kan være et alternativ til Vd allerede ved tilbakefall etter gjennomgått ASCT i 1. linje. Disse pasientene vil generelt være yngre (<65 -70 år). Det antas derfor at hovedandelen av aktuelle pasienter i klinisk praksis vil være i alderen 65-71 år.

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på mellom 8 -12 QALY. Dette er i overensstemmelse med beregninger av alvorlighetsgrad for behandling i 3. linje (Legemiddelverkets metodevurdering av daratumumab).

Myelomatose er en sykdom med store forskjeller i prognose mellom pasienter. Flere nye behandlingsalternativer 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]. 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».

1.4 BEHANDLING AV MYELOMATOSE

1.4.1 Behandling med karfilzomib [6, 7]

Indikasjon: Karfilzomib i kombinasjon med enten lenalidomid og deksametason eller deksametason alene er indisert til behandling av myelomatose hos voksne pasienter som har mottatt minst én tidligere behandling.

Trippelkombinasjonen er metodevurdert tidligere og i denne metodevurderingen er det kombinasjonen med kun deksametason som vurderes.

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. Når det kombineres med deksametason, skal karfilzomib administreres intravenøst som en 30-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) som vist i tabell 2. Hver 28-dagers periode betraktes 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 på dag 8 i syklus 1 til 56 mg/m² (maksimumsdose 123 mg).

Behandlingen kan fortsette til sykdomsprogresjon eller til uakseptabel toksisitet oppstår.

Når karfilzomib kombineres med deksametason alene, administreres deksametason som 20 mg peroralt eller intravenøst på dag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 og 23 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.

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det er utarbeidet nasjonale retningslinjer for diagnostikk og behandling av myelomatose som er under revidering [8]. Behandlingsretningslinjer for myelomatose er også beskrevet i Oncolox [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, iksazomib

- Antistoffer: Daratumumab, Elotuzumab

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.

Daratumumab er et rekombinant antistoff som i nylig har fått markedsføringstillatelse i EU for tilsvarende bruksområde som karfilzomib (kombinasjon med deksametason og som trippelbehandling med lenalidomid).

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.

Aktuelle legemiddelkombinasjoner:

- Mefalan, prednisolon, talidomid
- Mefalan, prednisolon, bortezomib
- Lenalidomid og deksametason
- (Karfilzomib/Iksazomib/Elotuzumab/Daratumumab og lenalidomid, deksametason)¹
- Panobinostat, bortezomib , deksametason
- Pomalidomid , deksametason

Tidligere behandlingsregimer kan gjentas ved tilbakefall. I henhold til kliniske eksperter oppnås det da dårligere responsrater, og derfor vil de fleste pasienter få ny type behandling ved første tilbakefall. Hvis 1.linjebehandling er imidbasert gis det gjerne proteasomhemmer i 2. linje. Mange pasienter som får HMAS (høydose melfalan med autolog stamcellestøtte) i 1.linje, er ikke aktuelle for dette ved tilbakefall. Lenalidomid i kombinasjon med glukokortikoid eller bortezomib basert regime er den vanligste residivbehandlingen også for disse. Pomalidomid og panobinostat er to nyere legemidler som er godkjent for bruk f.o.m 3. linje, begge i kombinasjon med andre legemidler.

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

¹ <https://nyemetoder.no/>

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 eller deksametason alene.

Det vil være flere aktuelle behandlingsalternativer f.o.m. 2 linje, avhengig av hva pasienten er behandlet med tidligere. For pasienter som starter behandlingen med et imidbasert regime vil et regime som inkluderer proteasomhemmer i 2. linje være aktuelt (eks melfalan, prednisolon og bortezomib eller bortezomib og deksametason). For pasienter som har fått høydose melfalan med autolog stamcellestøtte (HMAS) vil Kd være et alternativ til bortezomib-baserte regimer.

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

Ut i fra godkjent bruksområde for karfilzomib, kliniske retningslinjer, innspill fra kliniske eksperter og produsentens markedsundersøkelser, vurderer Legemiddelverket at et relevant sammenlikningsalternativ til karfilzomib og deksametason (Kd) er behandling med bortezomib og deksametason (Vd). Dette er sammenlikningsalternativet som er valgt i den helseøkonomiske analysen. Den relative effekten mellom disse to behandlingsalternativene er dokumentert i en randomisert kontrollert studie (RCT) som utgjør hovedstudien mht. klinisk effekt og sikkerhet i søknad om markedsføringstillatelse for Kd.

1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at Vd er relevant komparator for denne metodevurderingen.

- **Aktuell indikasjon:** (For full indikasjon se preparatomtale [6])
Bortezomib er indisert som monoterapi eller i kombinasjon med pegylert liposomalt doksorubicin eller deksametason til behandling av voksne pasienter med progressivt multippelt myelom som har fått minst 1 tidligere behandling og som allerede har gjennomgått, eller ikke er aktuell for hematopoetisk stamcelletransplantasjon.
- **Virkningsmekanisme:**
Bortezomib er en proteasominhibitor. Preparatet er spesifikt designet for å hemme den kymotrypsinlignende aktiviteten til 26S-proteasomet. En hemming av 26S-proteasomet forhindrer denne målrettede proteolysen og påvirker derved flere kaskader av intracellulære signaleffekter, som til slutt resulterer i kreftcelledød
- **Dosering:**
Bortezomib administreres via intravenøs eller subkutan injeksjon ved anbefalt dose på 1,3 mg/m² kroppsoverflate 2 ganger ukentlig i 2 uker på dagene 1, 4, 8 og 11 i en 21-dagers behandlingssyklus. Denne 3-ukers perioden er definert som én behandlingssyklus. Det anbefales at pasienter får 2 sykluser med bortezomib etter bekreftelse av full respons. Det anbefales også at pasienter som responderer, men som ikke oppnår fullstendig remisjon, får totalt 8 sykluser med bortezomib.

- Bivirkninger:

Alvorlige bivirkninger rapportert som mindre vanlige ved behandling med bortezomib omfatter hjertesvikt, tumorlyse-syndrom, pulmonal hypertensjon, posterior reversibelt leukoencefalopatisyndrom, akutt diffus infiltrerende lungelidelse og i sjeldne tilfeller autonom nevropati. De vanligst rapporterte bivirkningene ved behandling med bortezomib er kvalme, diaré, forstoppelse, oppkast, fatigue (utmattelse), pyreksi, trombocytopeni, anemi, nøytropeni, perifer nevropati (inkludert sensorisk), hodepine, parestesi, redusert appetitt, dyspné, utslett, herpes zoster og myalgi.

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Karfilzomib har markedsføringstillatelse i Norge. Denne metodevurderingen omfatter bruk av karfilzomib i kombinasjon med deksametason. Dokumentasjonsgrunnlaget for sikkerhet og effekt ifm. godkjenning av karfilzomib ved dette bruksområdet er basert på en randomisert multisenter studie med 929 pasienter med residiverende myelomatose behandlet med Kd eller Vd [9]. Det er effektdata fra denne studien som benyttes i den helseøkonomiske analysen for å vise relativ effekt av Kd sammenliknet med Vd.

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). Noen av studiene er kort oppsummert i slutten av kap 2.1.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen.

ENDEAVOR studien [7, 9]

Pasienter med residiverende eller refraktær myelomatose som hadde fått 1 til 3 tidligere behandlingslinjer ble inkludert og randomisert (464 i Kd-armen, 465 i Vd-armen). Studien evaluerte karfilzomib med en oppstartsdose på 20 mg/m², som ble økt til 56 mg/m² i syklus 1, på dag 8, administrert to ganger i uken i 3 av 4 uker som en 30-minutters infusjon inntil progresjon eller uakseptabel toksisitet.

Pasienter som ble randomisert til Vd-armen kunne få bortezomib enten intravenøst (n = 108) eller subkutan (n = 357). Pasienter som hadde følgende ble ekskludert fra studien: kreatininclearance < 15 ml/min, NYHA-klasse III til IV kongestiv hjertesvikt, myokardinfarkt i løpet av de siste 4 måneder eller de som hadde en venstre ventrikel ejeksjonsfraksjon (LVEF) < 40 %. Studiens inklusjonskriterier tillot at pasienter som var tidligere behandlet med karfilzomib (n = 3) eller bortezomib (n = 502) kunne inkluderes så lenge pasientene hadde minst en delvis respons (PR) på tidligere behandling med proteasomhemmer, ikke hadde seponert behandling med proteasomhemmer på grunn av toksisitet og hadde minst en 6-måneders behandlingspause fra proteasomhemmer etter siste dose.

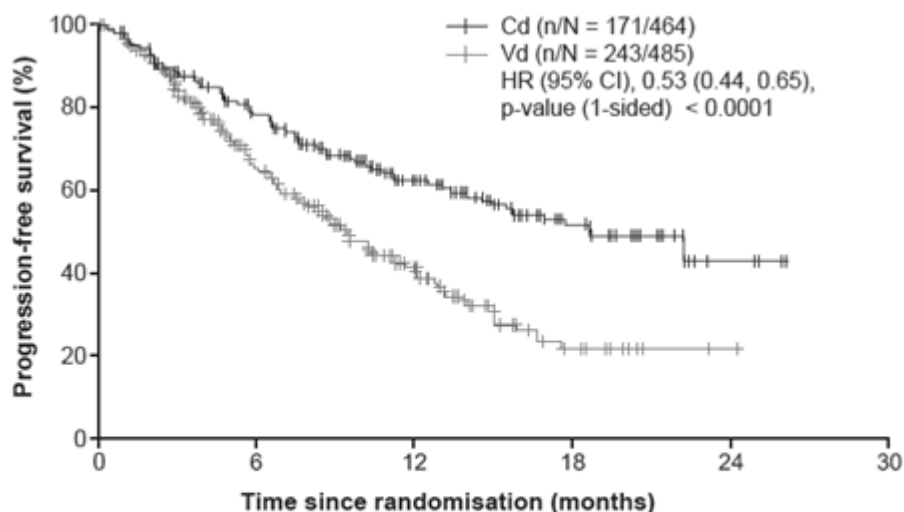
Tabell 1: ENDEAVOR studien - design og metode

Design	Randomisert, åpen, multisenter, multinasjonal fase 3 studie Pasienter fra Øst og Vest Europa, Nord Amerika og Asia ble inkludert
Pasientpopulasjon	Voksne pasienter ≥18 år med residiverende myelomatose (RMM) Pasienter med residiverende eller refraktær myelomatose som hadde fått 1 til 3 tidligere behandlingslinjer. Induksjonsbehandling og SCT etterfulgt av konsolidering/vedlikeholdsbehandling ble regnet som en linje.
Intervensjon	Karfilzomib, deksametason (Kd) (N= 464) Dosering: Syklus 1, fom syklus 2 -Karfilzomib 20 mg/m ² IV på Dag 1 og 2 av syklus 1, justert opp til 56 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 i sykluser på 28 dager - Deksametason 20 mg PO eller IV på Dag 1, 8, 15, 16 ,22 og 23 i hver syklus fra 30 min til 4 timer før karfilzomib.
Komparator	Bortezomib, deksametason (Vd) (N= 465) Dosering: 1,3 mg/ m ² gitt som en IV injeksjon eller s.c injeksjon på Dag 1,4, 8 og 11 i 21-dagers sykluser. -Deksametason: - 20 mg PO eller IV på Dag 1, 2, 4, 5, 8, 9,11 og 12 i hver syklus fra 30 min til 4 timer før karfilzomib.
Primært utfallsmål	PFS: Varighet fra randomisering til progresjon eller død av alle årsaker. Progresjon er definert iht. International Myeloma Working Group - Uniform Reponse Criteria (IMGT-UCR) og evaluert av en uavhengig granskingskomité.
Sekundære utfallsmål	OS: Varighet fra randomisering til død av alle årsaker ORR: Andel av pasienter som oppnådde partiell repons eller bedre iht. IMWG-UCR DOR: Varighet av respons Sikkerhet og tolerabilitet
Eksplorative utfallsmål	TTP: Tid til progresjon DCR: Sykdomskontroll rate CBR: -"Clinical benefit rate" EQRTC QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core -30 QLQ- MY20: Quality of Life Questionnaire - Myeloma Specific Module "Time to next treatment" Subskalaer av livskvalitetsmål

Resultater progresjonsfri overlevelse (PFS)

ENDEAVOR studien oppfylte det primære endepunktet hvor karfilzomib gav forbedret PFS sammenliknet med bortezomib. Median PFS var 18,7 måneder (95 % konfidensintervall (KI): 15.6 - ikke estimerbar (NE)) for karfilzomib sammenliknet med 9,4 måneder (95 % KI: 8.4, 10.4) for bortezomib (hasard ratio (HR)

0,533 (95% KI: 0,437 – 0,651); log rank $p < 0.0001$). Kaplan-Meier kurver for PFS vurdert av uavhengig granskningskomité (IRC) er vist i figuren under.



No. at Risk:		0	6	12	18	24	30
Cd	464	331	144	41	4	0	0
Vd	465	252	81	12	1	0	0

Figur 1. Kaplan-Meier kurver for IRC vurdert PFS fra ENDEAVOR (Cd = carfilzomib/dexamethasone, Vd = bortezomib/dexamethasone).

PFS resultater er oppsummert i tabellen under. Eksplorative subgruppeanalyser viste at effekten på PFS var konsistent på tvers av forhåndsdefinerte subgrupper.

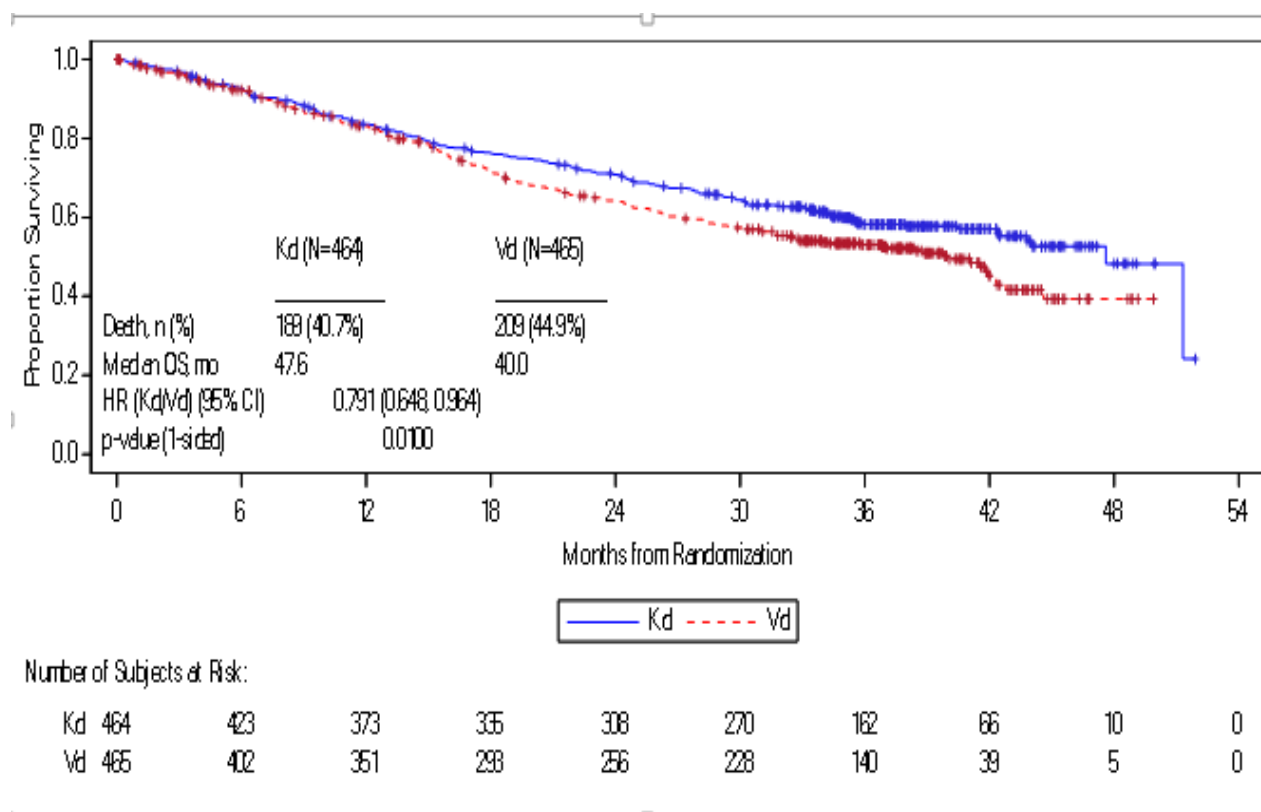
Tabell 2. IRC vurderte PFS resultater fra ENDEAVOR

Endpoint	Kd (N = 464)	Vd (N = 465)
Total events, n (%) ^a	171 (36.9)	243 (52.3)
Progressed	150 (32.3)	228 (49.0)
Died without disease progression	21 (4.5)	15 (3.2)
PFS duration, months ^a		
Median (95% CI)	18.7 (15.6, NE)	9.4 (8.4, 10.4)
P-value (1-sided) ^b	< 0.0001	
Hazard ratio (Kd/Vd) (95% CI) ^c	0.533 (0.437, 0.651)	
Median follow-up for PFS, months (95% CI) ^a	11.9 (11.2, 12.4)	11.1 (10.2, 11.4)

I EPAR [7] oppgis det at hhv 16 (3,5 %) i Vd armen og 21 (4,5 %) i Kd armen døde innen 30 dager etter siste dose, og at de dødsfallene skyldtes bivirkninger. Infeksjoner og hjerterelaterte bivirkninger var de hyppigste fatale bivirkningene i Kd armen innen 30 dager fra siste dose.

Resultater totaloverlevelse og andre utfallsmål

Sekundære endepunkter var totaloverlevelse (OS), generell responsrate (ORR) og varighet av respons (DOR). Oppdaterte OS data fra mars 2017 viste en signifikant økt OS for Kd sammenliknet med Vd. Median OS var 47,6 måneder for Kd versus 40,0 for Vd (HR=0.79; 95 % KI: 0,65 – 0,96; p=0,01). Kaplan-Meier kurver for OS er vist i figuren under.



Figur 2. Kaplan-Meier kurver for OS fra ENDEAVOR (Kd = carfilzomib/dexamethasone, Vd = bortezomib/dexamethasone).

ORR og DOR er vist i tabellen under.

Tabell 3.. Resultater fra ENDEAVOR for ORR of DOR.

Endpoint	Kd (N = 464)	Vd (N = 465)
Best response, n (%) ^a		
Stringent complete response (sCR)	8 (1.7)	9 (1.9)
Complete response (CR)	50 (10.8)	20 (4.3)

Endpoint	Kd (N = 464)	Vd (N = 465)
≥ CR	58 (12.5)	29 (6.2)
Very good partial response (VGPR)	194 (41.8)	104 (22.4)
≥ VGPR	252 (54.3)	133 (28.6)
Partial response (PR)	104 (22.4)	157 (33.8)
Minimal response (MR)	24 (5.2)	53 (11.4)
Stable disease (SD)	40 (8.6)	53 (11.4)
Progressive disease (PD)	25 (5.4)	31 (6.7)
Not evaluable	19 (4.1)	38 (8.2)
Overall response rate (ORR), n (%)^a	357 (76.9)	291 (62.6)
95% CI of ORR ^b	(72.8, 80.7)	(58.0, 67.0)
P-value (1-sided) ^c	< 0.0001	
Odds ratio of Kd/Vd (95% CI) ^d	2.032 (1.519, 2.718)	
Time to response ^e		
Mean, months (SD)	1.7 (1.2)	1.6 (1.1)
Median, months	1.1	1.1
Endpoint	Kd (N = 464) n (%)	Vd (N = 465) n (%)
DOR ^{a,b}		
N	357 (76.9)	291 (62.6)
Median (95% CI)	21.3 (21.3, NE)	10.4 (9.3, 13.8)
Min, max (+ for censored)	0+, 25+	0+, 23+

Pågående studier

Det pågår flere studier med karfilzomib bl.a:

- En studie som sammenlikner karfilzomib med lavdose kortikosterioder og “optional” cyklofosamid hos pasienter med RRMM (FOCUS).
- En åpen fase III RCT som inkluderer pasienter med RRMM behandlet med karfilzomib og deksametason og som sammenlikner dosering av karfilzomib 1 vs. 2 ganger per uke.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

ENDEAVOR 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 høyriskomutasjoner og tidligere behandling var lik fordelt mellom behandlingsarmene (se Kap 3.1).

Det er brukt relevante anerkjente utfallsmål i studien. For primærendepunktet PFS ble det benyttet standardiserte objektive responskriterier fra IMWG URC²/ EBMT³ av en uavhengig granskingskomité (IRC). 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.

ENDEAVOR 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. Overførbarheten av studiedata til norsk klinisk praksis er nærmere diskutert i kap 3.

3 PICO⁴

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Karfilzomib skal iht. indikasjon benyttes i kombinasjon med deksametason ved tilbakefall (RMM) i 2. linje behandling eller senere. I ENDEAVOR var induksjonsbehandling og SCT etterfulgt av konsolidering/vedlikeholdsbehandling regnet som en linje.

Kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med, vurderer at gjennomsnittsalder ved diagnosetidspunkt 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 kreftregisteret [10], og data fra Svensk Nasjonalt Kvalitetsregister for myelom [11]. Klinikere har anslått at gj.snittlig alder ved oppstart av 2. linjebehandling generelt er ca .71 år, men at de som er aktuelle for behandling med Kd kan være noe yngre. Iht. til kliniske eksperter vil karfilzomib også typisk bli brukt hos de yngre pasientene fordi det gis intravenøst og er forbundet med flere bivirkninger hos de eldre. Behandlingsregimet med Kd kan være et alternativ til Vd allerede ved tilbakefall etter gjennomgått ASCT i 1. linje. Pasienter som raskt får tilbakefall (< 1-2 år) etter stamcelletransplantasjon vil generelt være yngre (<65 -70 år). En del pasienter vil også få behandling med kyprolis i senere

² IMGT -URC– International Myeloma Working Group - Uniform Reponse Criteria

³ EBMT- Europeisk blod og benmargstransplantasjon

⁴ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

behandlingslinjer (2. linje+). Det antas at hovedandelen av aktuelle pasienter i klinisk praksis vil være i alderen 65-71 år.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Effektdokumentasjonen er hentet fra ENDEAVOR studien. ENDEAVOR er en multisenterstudie utført i mange forskjellige land, og således er pasientpopulasjonen heterogen med hensyn på karakteristika. Tabellen under gir en oppsummering av pasientkarakteristika fra studien.

Tabell 4. Pasientkarakteristika i ENDEAVOR studien.

Patient characteristic	Kd (N = 464)	Vd (N = 465)	Total (N = 929)
Age, years			
Median (min, max)	65.0 (35.0, 89.0)	65.0 (30.0, 88.0)	65.0 (30.0, 89.0)
Female, n (%)	224 (48.3)	236 (50.8)	460 (49.5)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	19 (4.1)	21 (4.5)	40 (4.3)
Not Hispanic or Latino	379 (81.7)	385 (82.8)	764 (82.2)
Not reported	66 (14.2)	59 (12.7)	125 (13.5)
Race, n (%)			
White	348 (75.0)	35 (75.9)	701 (75.5)
Black	8 (1.7)	9 (1.9)	17 (1.8)
Asian	56 (12.1)	57 (12.3)	113 (12.2)
Native Hawaiian/Other Pacific Islander	2 (0.4)	0	2 (0.2)
Not Reported / Other	50 (10.8)	45 (9.7)	95 (10.2)
Multiple	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
Geographic region, n (%)			
Eastern Europe	135 (29.1)	121 (26.0)	256 (27.6)
Western Europe	182 (39.2)	169 (36.3)	351 (37.8)
North America	35 (7.5)	49 (10.5)	84 (9.0)
South America	10 (2.2)	15 (3.2)	25 (2.7)
Asia-Pacific	102 (22.0)	111 (23.9)	213 (22.9)

Patient characteristic	Kd (N = 464)	Vd (N = 465)	Total (N = 929)
Time at baseline since initial MM diagnosis, months			
N	464	464	928
Median (min, max)	44.3 (4.0, 246.6)	43.3 (5.4, 306.2)	44.0 (4.0, 306.2)
ISS at baseline, n (%) ^a			
I	212 (45.7)	205 (44.1)	417 (44.9)
II	138 (29.7)	151 (32.5)	289 (31.1)
III	114 (24.6)	109 (23.4)	223 (24.0)
ECOG PS, n (%)			
0	221 (47.6)	232 (49.9)	453 (48.8)
1	211 (45.5)	203 (43.7)	414 (44.6)
2	32 (6.9)	30 (6.5)	62 (6.7)
Cytogenetic risk, n (%) ^b			
High	97 (20.9)	113 (24.3)	210 (22.6)
Standard	284 (61.2)	291 (62.6)	575 (61.9)
Not Available	83 (17.9)	61 (13.1)	144 (15.5)
Patients with, n (%)			
Prior systemic therapy for MM	464 (100.0)	465 (100.0)	929 (100.0)
Prior SCT	266 (57.3)	272 (58.5)	538 (57.9)
Number of prior regimens			
Median (min, max)	2 (1,3)	2 (1,4)	2 (1,4)
1, n (%)	232 (50.0)	232 (49.9)	464 (49.9)
2, n (%)	157 (33.8)	145 (31.2)	302 (32.5)
3, n (%)	75 (16.2)	87 (18.7)	162 (17.4)
4, n (%)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
Time since end of last prior systemic regimen (months)			
N	464	464	928
Median (min, max)	11.0 (0.2, 195.1)	10.0 (0.0, 150.6)	10.5 (0.0, 195.1)
Prior therapy received, n (%)			

Patient characteristic	Kd (N = 464)	Vd (N = 465)	Total (N = 929)
Bortezomib	250 (53.9)	252 (54.2)	502 (54.0)
Lenalidomide	177 (38.1)	177 (38.1)	354 (38.1)
Thalidomide	211 (45.5)	247 (53.1)	458 (49.3)
Refractory to last prior regimen, n (%)	184 (39.7)	188 (40.4)	372 (40.0)
Refractory to:			
Bortezomib in any prior regimen, n (%) ^a	15 (3.2)	19 (4.1)	34 (3.7)
Lenalidomide in any prior regimen, n (%)	113 (24.4)	122 (26.2)	235 (25.3)

Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

I Amgens hovedanalyse er pasientpopulasjonen for pasienter behandlet med bortezomib + deksametason hentet fra det britiske registeret HMRN (Haematological Malignancy Research Network)⁵. Dette registeret har pasientnivådata for pasienter diagnostisert med myelomatose mellom 2004 og 2013. Antall pasienter fra registeret behandlet med bortezomib i andrelinje var 434. Amgen mener populasjonen i ENDEAVOR er friskere og yngre enn pasientpopulasjonen i klinisk praksis og dermed er overførbarheten fra den randomiserte studien ENDEAVOR til klinisk praksis svakere enn overførbarheten fra HMRN registeret. Amgens argument for å bruke data fra dette registeret i stedet for de randomiserte dataene fra ENDEAVOR var at registeret gav et mer representativt bilde på underliggende risiko for progresjon og død sammenliknet med ENDEAVOR.

Pasientnivådata fra HMRN registeret ble brukt til å simulere en pasientpopulasjon behandlet med bortezomib + deksametason. Registeret har pasientnivådata separert på andrelinje og tredje-/fjerdelinje som ble sammenslått for å generere en overlevelseskurve for PFS, en for OS og en for faktisk tid til seponering av behandling (TTD).

Legemiddelverkets vurdering

Direkte sammenliknende klinisk kontrollerte studier rangerer svært høyt med hensyn på å vise kausale sammenhenger. Selv om pasientpopulasjonen i en slik studie kan være noe forskjellig fra klinisk pasientpopulasjon, anser Legemiddelverket at det er pasientpopulasjonen fra ENDEAVOR som vil være mest representativ for denne metodevurderingen siden også effektestimaterne for sammenlikningen Kd versus Vd er hentet fra denne studien. Effektestimater fra en randomisert klinisk studie kan ikke appliseres ujustert på data fra et register i en helseøkonomisk modell. Denne framgangsmåten er metodisk ukorrekt.

⁵ <https://www.hmrn.org/>

Legemiddelverket mener populasjonen i ENDEAVOR er representativ for norsk klinisk praksis. Derfor bør pasientpopulasjonen i den legemiddeløkonomsike analysen gjenspeile populasjonen fra den kliniske studien ENDEAVOR.

Legemiddelverket endrer analysen slik at pasientpopulasjonen i modellen gjenspeiler populasjonen fra ENDEAVOR studien

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Det antas at karfilzomib vil bli gitt i henhold til preparatomtalen. Doseringen av karfilzomib beregnes ut ifra gjennomsnittlig vekt og kroppsoverflate (BSA). Karfilzomib administreres med en startdose på 20 mg/m² i syklus 1 og dersom dosen tolereres, økes den på dag 8 i syklus 1 til 56 mg/m². Behandlingen kan fortsette til sykdomsprogresjon eller til uakseptabel toksisitet oppstår. Behandling til stabil platåfase (stabil M- komponent) er ikke lenger veldig vanlig ved tilbakefall av myelomatose. I henhold til kliniske eksperter vil behandlingsvarighet i klinisk praksis ofte være noe kortere enn i studien. De er vanlig at pasienten får behandling så lenge de har effekt og tolererer og orker behandlingen. Sistnevnte er individuelt og dermed vil også behandlingstid variere.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Dosering og behandlingsvarighet i ENDEAVOR studien er i tråd med anbefalt dosering i preparatomtalen. Behandlingen i studien var til sykdomsprogresjon eller til uakseptabel toksisitet. Median behandlingsvarighet var 48 uker (12 sykluser på 4 uker) for Kd og median 27 uker (9 sykluser på 3 uker) for Vd armen.

Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

Dosering av karfilzomib i den helseøkonomiske analysen er basert på faktisk dosering i ENDEAVOR studien. I studien var gj.snittlig kroppsvekt 74,6 kg og gj.snittlig BSA (body surface area) 1,80 m². Behandlingsvarighet for karfilzomib i den endelige analysen er basert på faktisk tid til seponering/behandlingsavbrudd i studien («Time to treatment discontinuation»/ TTD). Data for TTD fremskrives basert på KM kurvene fra studien. Dette innebærer at karfilzomib er gitt i gj.snittlig 1,24 år i modellen. TTD er i noe kortere enn tid til progresjon.

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 (se kap 4.1.2) og behandlingsvarighet i ENDEAVOR studien til grunn i den helseøkonomiske analysen. Det er noe usikkert om behandlingsvarighet/seponering og dosejusteringer i klinisk praksis vil samsvare med den kliniske studien. Hvordan effekten av karfilzomib vil påvirkes ved eventuell reduksjon i behandlingstid er ikke kjent.

I studien var gj.nittlig kroppsvekt 74,6 kg og gj.snittlig BSA 1,80 m². Dette antas å gjenspeile pasienter i norsk praksis. Kroppsvekt og BSA har betydning for omfang av svinn av karfilzomib, men karfilzomib er tilgjengelig i hetteglass med flere styrker (60, 30 og 10 mg) noe som reduserer omfang av svinn. Legemiddelverket har ikke beregnet svinn for karfilzomib (se Kap 4.1.2)

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Det henvises til kapitlene over for valg av bortezomib som komparator.

Bortezomib administreres som intravenøs eller subkutan injeksjon ved anbefalt dose på 1,3 mg/m² kroppsoverflate 2 ganger ukentlig i en 21-dagers behandlingssyklus. I preparatomtalen anbefales at pasienter får 2 sykluser med bortezomib etter bekreftelse av full respons og at pasienter som responderer, men som ikke oppnår fullstendig remisjon, får totalt 8 sykluser med bortezomib. I nasjonale retningslinjer oppgis det at subkutan injeksjon en gang pr uke foretrekkes, da effekten er omtrent den samme og bivirkningene er færre.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Det er noe avvik i dosering og behandlingsslengde med bortezomib i ENDEAVOR sammenliknet med anbefalinger i preparatomtalene og klinisk praksis.

Hovedandelen av pasientene (omlag 75 %) fikk bortezomib subkutan to ganger i uken i studien. I klinisk praksis gis bortezomib subkutan og ofte kun med en injeksjon per uke.

Median behandlingsvarighet i studien var på 27 uker (tilsvarende 8 sykluser) for Vd. Å benytte en behandlingsslengd til progresjon slik som det er gjort i studien, avviker noe fra preparatomtalen og kliniske retningslinjer, som anbefaler behandling i maks 8 sykluser.

Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

Dosering av bortezomib i den helseøkonomiske analysen er basert på faktisk dosering i ENDEAVOR studien (se kap 4.1.2.). Det antas at alle pasienter får administrert bortezomib subkutan.

Tilsvarende er behandlingsvarighet for bortezomib i den endelige modellen basert på faktisk tid til seponering/behandlingsavbrudd i studien («Time to treatment discontinuation»/ TTD). TTD er noe kortere enn tid til progresjon. Data for TTD fremskrives basert på KM kurvene for TTD i studien. Dette innebærer at gj. snittlig behandlingsslengde med bortezomib i modellen er 0,73 år (38 uker).

Legemiddelverkets vurdering

Ut i fra godkjent bruksområde for karfilzomib, kliniske retningslinjer, innspill fra kliniske eksperter og produsentens markedsundersøkelser, vurderer Legemiddelverket at et relevant sammenlikningsalternativ til kombinasjonen Kd er behandling med Vd. Den relative effekten mellom disse to behandlingalternativene er dokumentert i en RCT.

Legemiddelverket mener at det er rimelig å legge faktisk observert dosering og behandlingsvarighet for bortezomib i ENDEAVOR studien til grunn i den helseøkonomiske analysen. Behandlingslengden med bortezomib i studien og analysen er sannsynligvis lengre enn det som praktiseres i klinikken. En redusert behandlingslengde med bortezomib i analysen og eventuell dosereduksjon bør imidlertid ikke legges inn analysene uten å samtidig justere effektdata, og det foreligger ikke datagrunnlag for å gjøre en slik effektjustering.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Resultatene fra totalpopulasjonen (ITT) i ENDEAVOR studien er brukt som grunnlag for den relative effekten av Kd sammenliknet med Vd. Se Kap 2 for beskrivelse av studien. ENDEAVOR studien rapporterte kliniske effektdata for opptil 48 måneder etter randomisering.

Innsendt modell.

For å ekstrapolere resultatene for PSF og OS utover denne tidshorisonnten i den helseøkonomiske modellen, ble det brukt parametriske forløpsanalyser og registerdata som er nærmere beskrevet nedenfor.

For å estimere relativ effekt av Kd versus Vd, anvendte Amgen dataene fra et britisk register (HMRN registeret) til å generere parametriske forløpsdatakurver for TTD, PFS og OS for pasienter behandlet med bortezomib. Følgende parametriske funksjoner ble testet: eksponentiell, Weibull, lognormal, loglogistisk, Gompertz og generalisert gamma, og kurvetilpasning ble vurdert ved hjelp av AIC, visuelt og tilpasning til eksterne data. HMRN registeret gav utfallsdata for pasienter behandlet med bortezomib, men ikke for pasienter behandlet med karfilzomib. Amgen anvendte derfor de relative effektestimaterne (dvs. HR) fra ENDEAVOR på de simulerte bortezomibkurvene fra registeret for å generere forløpsdatakurver for pasienter behandlet med karfilzomib.

Progresjonsfri overlevelse (PFS)

For bortezomibbehandlede pasienter fra registeret mente Amgen at en Weibullfunksjon var best på grunn av best statistisk tilpasning med hensyn på AIC og visuell kurvetilpasning samt at denne gav plausibel ekstrapolering. Registerdataene gav PFS data for andrelinje og kombinert tredje- og fjerdelinjebehandlede pasienter. Antall pasienter per behandlingslinje i ENDEAVOR ble så anvendt for å estimere et vektet gjennomsnitt av de linjespesifikke PFS kurvene fra registeret for å generere en PFS kurve for bortezomib. Relativt effektestimater for PFS fra ENDEAVOR ble deretter anvendt for å generere PFS kurve for karfilzomib og denne sammenlikningen er derfor ujustert. Antagelsen om proporsjonal hasard (PH) ble ansett som ikke oppfylt og en piecewise Cox proporsjonal hasards modell med og uten korreksjon for ubalanse i baseline pasientkarakteristika ble tilpasset. Kliniske eksperter i Storbritannia gav input på hvilke pasientkarakteristika som var relevante å korrigere for og dette ble brukt sammen med statistisk stegvis modellering.

Totaloverlevelse (OS)

For bortezomibbehandlede pasienter fra registeret mente Amgen at en Weibullfunksjon var best på grunn av best statistisk tilpasning med hensyn på AIC og visuell kurvetilpasning samt at denne gav plausibel ekstrapolering. For å validere ekstrapoleringen med Weibullfunksjon, ble digitaliserte Kaplan-Meier kurver fra PANORAMA-1 studien (bortezomib vs. panobinostat+bortezomib) brukt [12] og pasientdata simulert og parametrisert med en Weibullfunksjon.

Registerdataene gav OS data for andrelinje og kombinert tredje- og fjerdelinjebehandlede pasienter. Antall pasienter per behandlingslinje i ENDEAVOR ble så anvendt for å estimere et vektet gjennomsnitt av de linjespesifikke OS kurvene fra registeret for å generere en OS kurve for bortezomib. Relativt effektestimater for OS fra ENDEAVOR ble deretter anvendt for å generere OS kurve for karfilzomib og sammenlikningen av bortezomib med karfilzomib er dermed ujustert. Antagelsen om proporsjonal hasard (PH) ble ansett ikke oppfylt og en piecewise Cox proporsjonal hasards modell med og uten korreksjon for ubalanse i baseline pasientkarakteristika ble tilpasset på samme måte som for PFS beskrevet over.

Tid til seponering/behandlingsavbrudd (TTD)

Modelleringen av TTD ble gjort på tilsvarende måte som for PFS og OS, med TTD for bortezomib hentet fra HMRNregisteret og parametrisert og framskrevet med Gompertz funksjon. For å lage kurver for TTD for karfilzomib, ble relativt estimat for TTD fra ENDEAVOR anvendt på bortezomibkurven. PH ble ansett som oppfylt. Det ble antatt at at samme relativt estimat (HR) gjaldt for deksametasonkomponenten som for bortezomib og karfilzomibkomponentene.

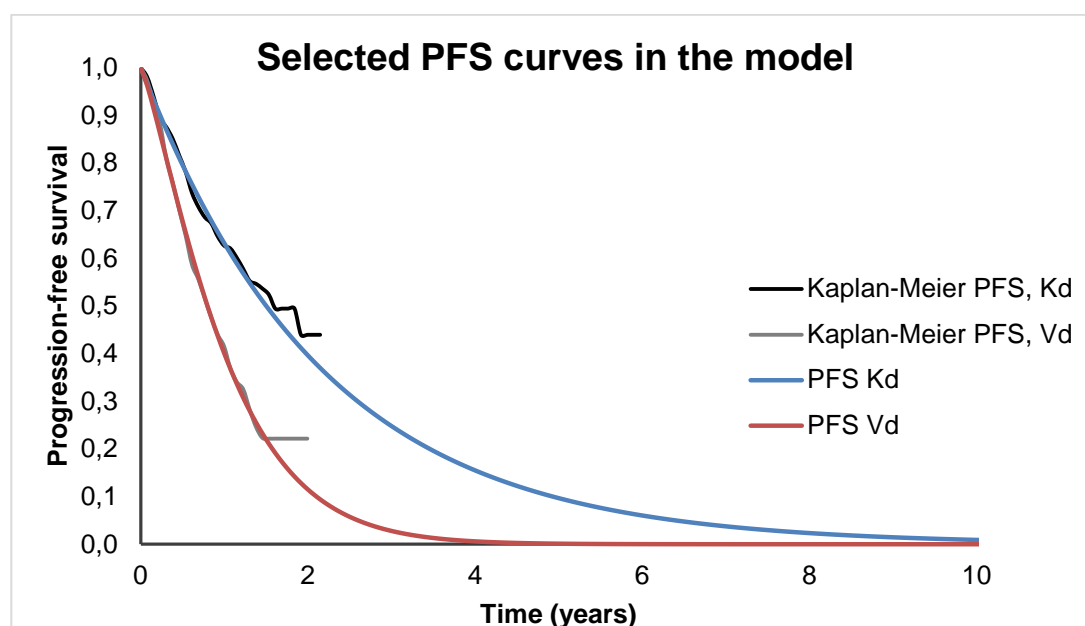
Legemiddelverkets vurdering

ENDEAVOR er en randomisert klinisk fase studie med et høyt antall pasienter (n=929). Studien har vist signifikant bedre PFS for pasienter behandlet med Kd sammenliknet med Vd. Studien har også ved siste datacuttoff (Mars 2017) nådd median for OS og viste en signifikant forlenget OS. Direkte sammenliknende klinisk kontrollerte studier rangerer svært høyt med hensyn på å vise kausale sammenhenger.

Legemiddelverket mener det er metodisk ukorrekt å anta at relativ effekt fra en randomisert klinisk studie kan appliseres direkte og ujustert på data fra et register og brukes videre i en helseøkonomisk analyse. Relativ effekt for OS, PFS og estimatet for TTD brukt i modellen til Amgen er oppnådd med de pasientene som var inkludert i ENDEAVOR. Det er svært usikkert om det samme estimatet ville framkomme hvis karfilzomibbehandlede pasienter var mulig å trekke ut fra HMRNregisteret. For registerdataene vs studiedataene vil det være ulik definisjon og tidspunkt/frekvens for måling av utfall som f.eks PFS og behandlinglengde og ulikheter i pasientkarakteristika. Det er flere avgjørende forskjeller mellom HMNR registeret og ENDEAVOR populasjonen; bl.a var svært få pasienter blitt behandlet med bortezomib i HNMR registeret og en mye lavere andel hadde gjennomgått stamcelletransplantasjon. Legemiddelverket etterspurte derfor en modell hvor oppdaterte pasientnivådata for OS, PFS og TTD var parametrisert og framskrevet basert på data fra ENDEAVOR og uten registerdata innkludert i modelleringen.

Amgen leverte en slik modell. Standard parametriske forløpsdatafunksjoner ble anvendt (eksponentiell, Weibull, lognormal, loglogistisk, Gompertz og generalisert gamma), og kurvetilpasning ble vurdert ved

hjelp av AIC og BIC, visuell vurdering og tilpasning til eksterne data. Antagelsen om PH (proporsjonal hasard) ble vurdert for alle tre utfall basert på visuell vurdering av logkumulativ hasardsplott. For PFS kan PH antagelsen ansees som ikke oppfylt og individuell parametrisering av kurvene for Kd og Vd var passende. Alternativt kunne det velges en piecewise Cox modell, men Amgen mente det ikke var noen tydelige tidspunkter hvor man kunne sette inn ulike HR. Amgen valgte i sin oppdaterte modell, Weibullfunksjon basert på god visuell tilpasning til KM data fra ENDEAVOR og klinisk plausibel konservativ prediksjon. Legemiddelverket godtar dette valget for PFS.



Figur 3. PFS framskrevet med Weibullfunksjon. Kaplan-Meier data fra ENDEAVOR vises i samme figur.

For OS ble Vd-data fra ENDEAVOR for de første 48 måneder parametrisert og framskrevet med en Weibullfunksjon basert på AIC/BIC og visuell tilpasning til KMdata. Kurveforløpet frem til 48 måneder ble validert ved hjelp av eksterne data fra PANORAMA-1 studien. Etter 48 måneder ble OS data for bortezomib hentet fra DOXIL-MMY-3001 studien [13], som har en oppfølgingstid på nesten 8 år. Legemiddelverket mener dette introduserer usikkerheter fordi to ulike studier sammenliknes ujustert. Effektestimatet for OS for bortezomib fra DOXIL-MMY-3001 kan ikke appliseres direkte som forlengelse av OS for Vd fra ENDEAVOR. Det er avvik i populasjonene og behandlingsregime i de to studiene, bl.a er bortezomib gitt som monoterapi og med vesentlig kortere behandlingstid (median 5 sykluser), og tidligere behandling med imider var betydelig lavere enn i ENDEAVOR. Dette er en ujustert sammenlikning som ikke godtas.

Digitalisering og simulering av pasientdata tilfører mer usikkerhet og framstår uhensiktsmessig når det finnes mulighet for å framskrive pasientdata fra ENDEAVOR. Siden DOXIL-MMY-3001 studien ikke har en karfilzomibarm vil denne metoden medføre at effektestimatet for OS fra ENDEAVOR legges på en annen pasientpopulasjon med annen behandling enn den som var komparator i ENDEAVOR.

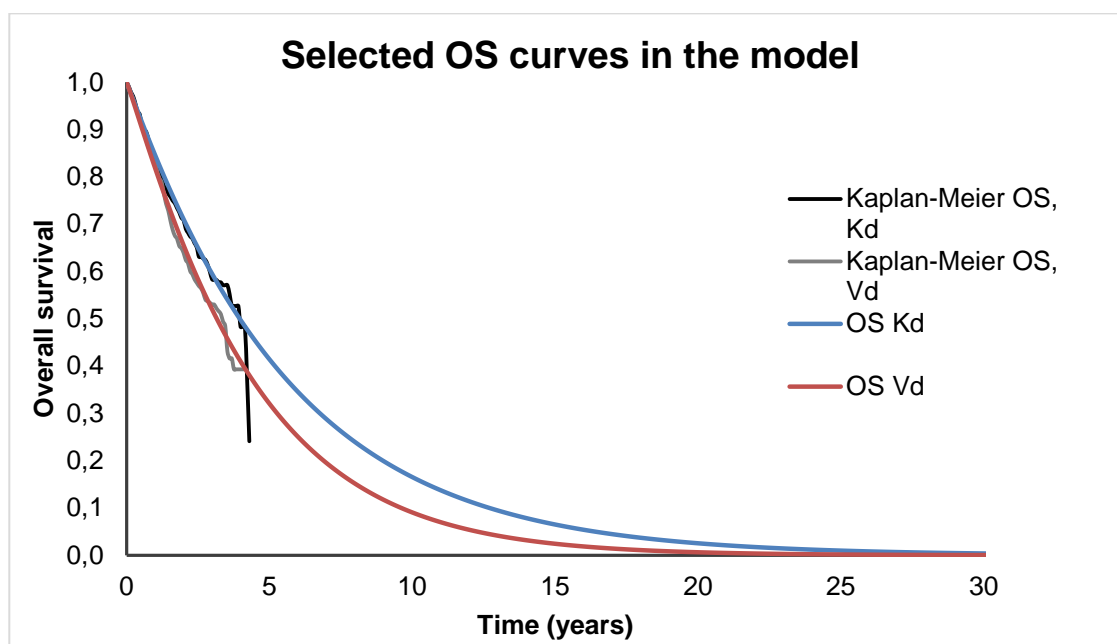
Legemiddelverket ba om rendyrkede ENDEAVOR data for framskrivning av OS for Vd.

Amgen valgte en piecewise Cox modell med ulik HR før og etter 15 måneder fordi Amgen mente det var avvik fra PH med et tydelig knekkpunkt ved 15 måneder.

Legemiddelverket mener det ikke er tydeligere trend for dette for OS enn for PFS og gitt modne OS data velger Legemiddelverket individuell parametrisering av Kd og Vd data fra ENDEAVOR. Piecewise modellering belyses i scenarioanalyse.

Legemiddelverket mener Weibullfunksjon gir plausibel evt. noe overestimert 10 års overlevelse sammenliknet med f.eks trippelbehandlingen med karfilzomib, lenalidomid og deksametason [4]. Legemiddelverket velger Weibull som gir omtent 16 % overlevelse ved 10 år og 6 % ved 15 år for karfilzomibarmen. Weibullfunksjon gav god tilpasning til bortezomib armen i DOXIL-MMY-3001 studien som har data fra 8 års oppfølging. Selv om ikke DOXIL-MMY-3001 studien [13] benyttes til å fremskrive effekten fra ENDEAVOR direkte, støtter disse studiedataene opp under valg av Weibullfunksjon i fremskriving av OS.

Legemiddelverkets valg i fremskriving av OS er vist i figuren under.

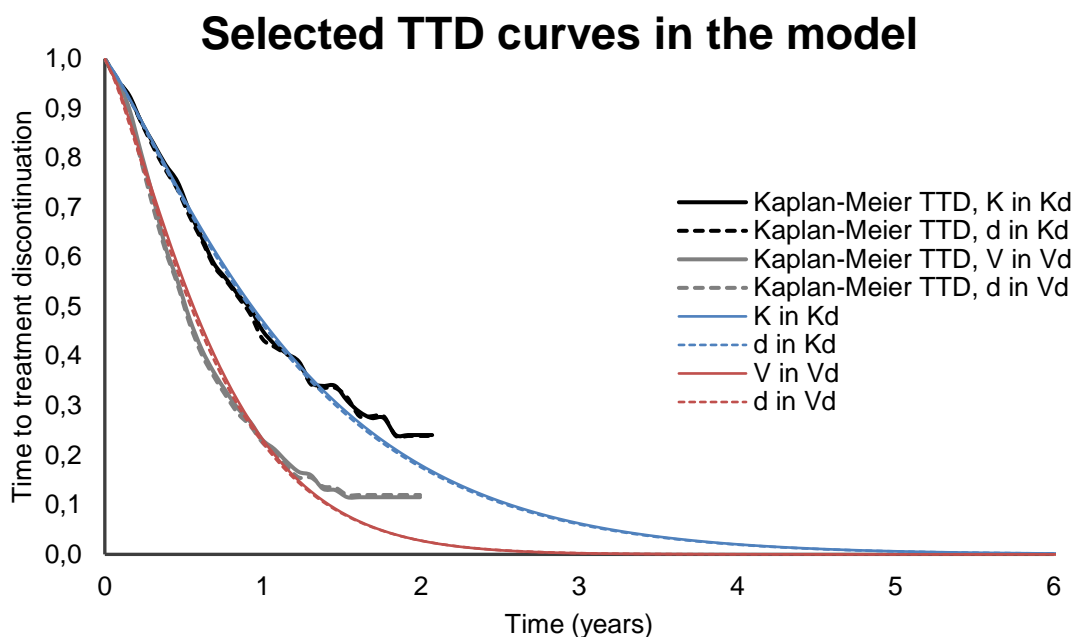


Figur 4. OS framskrevet med Weibullfunksjon. Kaplan-Meier data fra ENDEAVOR vises i samme figur.

TTD ble modellert basert på KM kurver for dette endepunktet fra ENDEAVOR for Vd og Kd.

Weibullfunksjon ble valgt for parametrisering og framskrivning etter sammekriterier som for PFS og OS. Det kan se ut som om Weibullfunksjonen underpredikerer TTD for begge behandlingsarmene i perioden fra omtrent 14 måneder til 2 år. Valg av generalisert gamma som ser ut til å ha bedre tilpasning i denne perioden, gir imidlertid lite utslag på resultatet av analysene. Dette belyses i scenarioanalyser. Siden det

er vist tett sammenheng mellom PFS og TTD kan valg av Weibull således ansees mer rimelig. Legemiddelverket godtar dette valget for TTD. Framskrivning er vist i figuren under.



Figur 5. TTD framskrevet med Weibullfunksjon. Kaplan-Meier data fra ENDEAVOR vises i samme figur.

Oppsummering

Legemiddelverket godtar ikke Amgens opprinnelige metode for parametrisering og framskrivning av effektdata basert på registerdata og endrer slik at effektdata for OS og PFS, samt modellering av TTD kommer fra den randomiserte direkte sammenliknende studien ENDEAVOR:

- PFS individuelt parametrisert og framskrevet med Weibullfunksjon
- OS individuelt parametrisert og framskrevet med Weibullfunksjon, med piecewise modellering som scenarioanalyse
- TTD individuelt parametrisert og framskrevet med Weibullfunksjon

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

For oppsummering av bivirkningsprofil se kap 1.4.1 .

I ENDEAVOR studien fikk pasientene innledende doser med karfilzomib på 20 mg/m² ble og dosen ble så økt til 56 mg/m². En tverrstudie ("cross-study") som sammenlignet bivirkningene som oppsto med Kd (Kd) i ENDEAVOR vs karfilzomib, lenalidomid og deksametason (KRd) i ASPIRE studien antyder at det kan være et potensielt doserelatert forhold for følgende bivirkninger: hjertesvikt (Kd 8,2 %, KRd 6,4 %), dyspné (Kd

30,9 %, KRd 22,7 %), hypertensjon (Kd 25,9 %, KRd 15,8 %) og pulmonal hypertensjon (Kd 1,3 %, KRd 0,8 %).

En evaluering av mulige effekter av karfilzomib på hjertefunksjonen ble gjennomført ved å analysere, via sentral blindlesing, EKG i triplikat hos 154 personer med fremskredne maligniteter, inkludert multippelt myelom. Effekten av karfilzomib på repolariseringen av hjertet ved bruk av QT-intervall med Fridericia-korreksjon (QTcF-intervall) og analyse av forholdet mellom konsentrasjon og QTc viser ingen klare tegn på doserelatert effekt.

Totalt døde 75 pasienter (27,4 %) i Kd armen og 90 pasienter (31,6 %) i Vd armen på tidspunkt for data cut-off. Infeksjoner og hjertelaterte bivirkninger var de hyppigste fatale bivirkningene i Kd armen innen 30 dager fra siste dose.

Innsendt modell

Bivirkninger i modellen er hentet fra ENDEAVOR studien for begge behandlingsarmer.

Bivirkninger av grad 3 eller høyere ble inkludert hvis de hadde en forekomst på ≥ 2 % i en av behandlingsarmene. Det er beregnet en gj.snittlig månedlig forekomst av bivirkninger basert på frekvens og behandlingsvarighet i studien. Justering for livskvalitet ved belastning av bivirkninger (nytte reduksjonsvekter) er inkludert i analysene.

Tabell 5. Bivirkninger av grad 3 eller høyere – sannsynlighet per måned.

Adverse Event	Kd	Vd
Blood and Lymphatic System Disorders		
Neutropenia	0,17%	0,19%
Anaemia	0,86%	0,65%
Thrombocytopenia	0,78%	1,22%
Leukopenia	0,02%	0,06%
Febrile Neutropenia	0,07%	0,06%
Lymphopenia	0,24%	0,26%
Gastrointestinal Disorders		
Diarrhoea	0,24%	0,91%
Nausea	0,14%	0,10%
Constipation	0,00%	0,22%
Vomiting	0,07%	0,03%
Cardiac Disorders		
Cardiac failure congestive	0,17%	0,03%

Adverse Event	Kd	Vd
Vascular Disorders		
Hypertension	0,56%	0,16%
Thrombo-Embolic Event	0,14%	0,13%
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders		
Dyspnoea	0,36%	0,22%
General Disorders and Adm. Site Conditions		
Fatigue	0,48%	0,85%
Asthenia	0,31%	0,35%
Metabolism and Nutrition Disorders		
Hypophosphatemia	0,12%	0,10%
Hypercalcemia	0,00%	0,00%
Nervous System Disorders		
Neuropathy Peripheral	0,09%	0,78%
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders		
Bone pain	0,02%	0,00%
Infections and Infestations		
Infections and Infestations (including pneumonia)	0,83%	0,85%

Legemiddelverkets vurdering

Inklusjon av bivirkninger både mht kostnader og endringer i livskvalitet er av underordnet betydning for resultatet i den helseøkonomiske analysen. Legemiddelverket har derfor ikke vurdert dette inngående i denne metodevurderingen.

3.4.3 Helsenytt/helsetap

Innsendt dokumentasjon

Nyttevektene som beskriver livskvaliteten til pasientene i de ulike helsestadiene relatert til myelomatose ble målt i ENDEAVOR studien ved å bruke to sykdomsspesifikke instrumenter, EORTC QLQ-C30⁶ og QLQ-MY20⁷.

Innsendt modell

Nyttevekter brukt i den helsøkonomiske hovedanalysen er basert på en transformasjon av kreftspesifikke EORTC QLQ-C30 data fra ENDEAVOR studien til generiske EQ-5D nyttevekter ved bruk av en mapping algoritme av Proskorovsky (2014)[14], og helsenytt data fra van Agthoven et al. (2004)[15].

I følge Amgen er estimatene fra transformasjonen av sykdomsspesifikk data til generisk nyttevekter brukt til å justere literaturlaserte EQ-5D nyttevekter for å kunne vise variasjon i helsenytt mellom behandlingsarmene og mellom helsestadier.

Amgen har i scenarioanalyser testet bruk av kun nyttevekter fra ENDEAVOR etter mapping av QLQ-C30 til EQ-5D nyttevekter for å utforske virkningen av estimatene uten eksterne EQ-5D nytte data.

Tabell 6. Nyttvekter benyttet i analysen

Health states	van Agthoven-based trial mix		Trial based (SLV Basecase)	
	Kd	Vd	Kd	Vd
Pre progression, baseline	0,81	0,81	0,727	0,727
Pre progression, across cycles	0,81752	0,79052	0,73452	0,70752
Post-progression (subsequent treatment)	0,74152	0,71452	0,65852	0,63152

Helsetap (nyttreduksjon) på grunn av bivirkninger er inkludert separat i modellen per syklus. Antatt nyttreduksjon ved bivirkninger er basert på pomalidomid søknaden til NICE i England [16]. Helsetap forbundet med etterfølgende behandling er ikke tatt med i analysen.

Tabell 7. Modellert helsetap per syklus

Comparators	Cycle disutility
Carfilzomib + dexamethasone	0,00015
Bortezomib + dexamethasone	0,00016

⁶ the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30 questionnaire developed to assess the quality of life (QoL) of cancer patients

⁷ Questionnaire developed to assess the quality of life in multiple myeloma patients to be used in combination with QLQ-C30

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er en svakhet for den helseøkonomiske analysen at ENDEAVOR 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. Selv om nyttevekter fra eksterne kilder er brukt i mange helseøkonomiske vurderinger [16-20], har Legemiddelverket valgt å bruke EQ-5D nyttevekter fra mapping av ENDEAVOR sykdomsspesifikke helsenyttedata. Dette er bl.a på grunn av at alternative helsenyttedata er basert på en blanding av eksterne kilder (Agthoven et al.) og en mapping fra ENDEAVOR studien.

ENDEAVOR var en åpen studie, og det kan ikke utelukkes at åpent design kan ha bidratt til systematiske skjevheter i pasientrapporterte livskvalitetsmål.

Basert på resultater i ENDEAVOR er det lagt inn en forskjell i livskvalitet mellom behandlingsarmene. I tillegg er det lagt inn en liten forskjell i nyttreduksjon basert på forekomst av bivirkninger i samme studie. Denne fremgangsmåten kan potensielt gi en «dobbelttelling» av nyttetap knyttet til bivirkninger i modellen.

Sensitivitetsanalyser tyder på at nyttevektene ikke er avgjørede for resultatene i analysen.

Legemiddelverket endrer slik at kun nyttevektene fra ENDEAVOR benyttes i analysen.

4 ØKONOMISK ANALYSE

I den økonomiske analysen sammenlignes Kd med Vd. I analysen inngår beregninger av kostnader, leveår og kvalitetsjusterte leveår.

Amgen leverte først en kost-nytte analyse (CUA) der hovedanalysen var basert på HMRN registeret fra England. Data fra ENDEAVOR studien ble presentert som en del av scenarioanalysene. OS data i den opprinnelige analysen var ikke oppdaterte med de nyeste dataene fra mars 2017.

Etter forespørsel fra Legemiddelverket leverte Amgen en oppdatert analyse basert på ENDEAVOR studien, men Amgen har lagt inn HMRN registerdata i scenarioanalysene sine. Det er kun analysen basert på ENDEAVOR som omtales og vurderes heretter.

4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

Modellbeskrivelse

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 hva gjelder sykdomsforløp, valg av

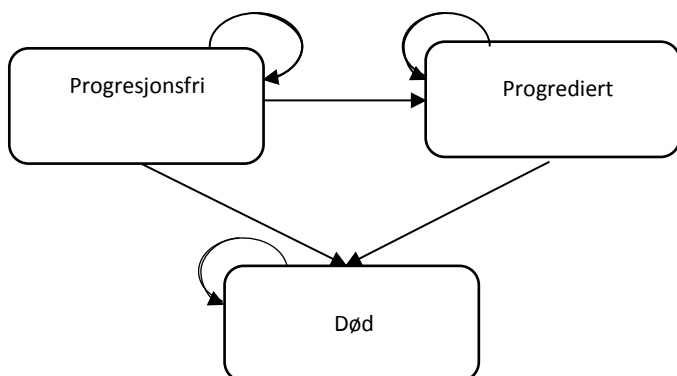
pasientpopulasjon, ressursbruk og legemiddelkostnader. Det er brukt en «partitioned-survival-approach» hvor overgangen mellom ulike helsetilstander er basert på arealet under overlevelseskurven i hver syklus. Beregningen av arealet under kurven er videre brukt til å estimere fordelingen av pasientkohorten mellom de forskjellige helsetilstandene per syklus. Den kumulative overlevelseskurven er parametrisert fra behandlingsstart og ekstrapolert utover behandlingsperioden.

Modellen bruker data fra ENDEAVOR studien i basecase.

Modellen er utviklet i Microsoft Excel, går i firmaets hovedanalyse over 30 år (maks 50 år), og har en sykluslengde på 28 dager, noe som tilsvarer lengden av behandlingssykluser i ENDEAVOR studien.

Modellen inneholder tre gjensidig ekskluderende helsetilstander:

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



Figur 6. Modellstruktur (kilde: Amgen)

Andelen pasienter for hver syklus i hvert helsestadium (progresjonsfri, progrediert og død) er basert på PFS- og OS-overlevelseskurver slik det er beskrevet i kapitlene over. 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 får sin første behandling mens de er i progresjonsfri tilstand. Pasientene kan enten fortsette å motta denne behandling til progresjon, eller til de seponerer behandlingen (modellert som tid til behandlingsavbrudd (TTD)). Dette betyr at enkelte pasienter kan være i progresjonsfri tilstand og ikke motta noen behandling.

Spesifikke norske generelle mortalitetsdata er ikke brukt i modellen. Det antas i modellen at total overlevelse fra studien også dekker den generelle dødeligheten i den norske befolkningen.

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 modeltypen som er brukt. Modeltypen er beskrevet i faglitteratur, har blitt brukt i tidligere vurderte saker og er validert både internt og eksternt. Innsendte modell vurderes å være nokså transparent med mulighet for å justere og endre for eksempel inputdata for de mest relevante parametrene.

Parameterne i sensitivitetesanalyser med størst innvirkning på resultatene i produsentens analyse var:

- Hasard ratioer (HR) for OS og PFS
- Gjennomsnittets BSA «Body Surface Area»

4.1.1 Analyseperspektiv

Analysene er gjort med et helsetjenesteperspektiv. Fremtidige 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 [21].

Tidshorizonten er 30 år i hovedanalysen fra Amgen.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener usikkerheten forbundet med ekstrapolering av klinisk effekt utover studieperioden i den helseøkonomiske modellen er av betydning ved valg av tidshorizont. Det antas at hovedandelen av aktuelle pasienter i norsk klinisk praksis vil være i alderen 65-71 år. I modellen er gjennomsnittsalderen 64,7 år. Endrede input på aldersparameteren i modellen har ingen effekt på resultater, noe som gjør det enda viktigere å ha en tidshorizont som reflekterer aktuelle pasientpopulasjon og forventet langtidsoverlevelse.

Legemiddelverket har valgt å endre tidshorizonten 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. En tidshorizont på 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 15 år etter behandling med karfilzomib i 2. linje eller senere.

Legemiddelverket mener at en tidshorizont på 15 år er mest realistisk og har valgt dette i hovedanalysen. Tidshorizont på 10 år belyses i en scenarioanalyse.

4.1.2 Kostnader (input data)

Kun direkte kostnader er brukt i analysen. Disse er;

- Legemiddelkostnader for karfilzomib, deksametason, bortezomib og legemidler brukt i etterfølgende behandling
- Bivirkningskostnader
- Kostnader forbundet med ressursbruk som administrasjonskostnader og monitoreringskostnader

Kostnadene i begge armene i analysen er basert på data fra ENDEAVOR studien.

Legemiddelkostnader

Følgende er brukt til å modellere og beregne legemiddelkostnader i innsendte helseøkonomiske analyse;

- Gjennomsnitts vekt og BSA («Body Surface Area») fra pasientpopulasjon i ENDEAVOR studien.
- Dosering brukt i analysen er basert på RDI «Relativ Dose Intensitet». Dette beregnes ut ifra prosentandelen som tilsvarer den faktiske dosering brukt i hovedstudien i forhold til den planlagte doseringen ved studiestart. Amgen mener at bruk av RDI gjenspeiler den kliniske virkeligheten og tar hensyn til dosereduksjoner og behandlingsavbrudd.
- Det antas svinn for alle injiserbare legemidler hvor doseringen er basert på vekt eller BSA bortsett fra karfilzomib. Amgen argumenterer med null svinn for karfilzomib i modellen fordi man ikke behøver å foreta dosejusteringer for vektendringer $\leq 20\%$ (iht SPC), i tillegg til at karfilzomib pakningene er tilgjengelig i tre forskjellige styrker (10 mg, 30 mg og 60 mg).
- Svinn er beregnet for alle andre injiserende legemidler bortsett fra karfilzomib, der doseringen er avhengig av enten vekt eller BSA.

Tabell 8. Dosering karfilzomib og bortezomib beregnet med maks AUP u/mva

Dosering		Måldose	Relativ dose intensitet *	Dose adm. (mg)	Kostnad per dose uten svinn	Kostnad per dose med svinn	Adm.	Frekvens syklus 1	Frekvens f.o.m syklus 2
Kd (28 dager)	K	44mg/m ²	0,893	70,73	13 971,98	16 608,96	IV	6	6
		56mg/m ²	0,893	90,01	17 782,52	20 895,46	IV	6	6
	D	20mg	0,846	16,92	58,91	N/A	Oral	8	8
Vd (21 dager)	V	1,3mg/m ²	0,823	1,93	5 264,64	9 569,58	SC	4	4
	D	20mg	0,814	16,28	58,91	N/A	Oral	8	8

*Relative dose intensity (%), calculated in ENDEAVOR as: actual dose intensity/planned dose intensity $\times 100$. Actual (planned) dose intensity is actual (planned) cumulative dose (mg/m²) divided by actual (planned) treatment duration (weeks)

Tabell 9. Kostnad per syklus beregnet med maks AUP u/mva

Behandling		Kd		Treatment	Vd	
		K	Dex		V	Dex
Kostnad per modell syklus	Syklus 1	83 832	471	Cycle 1	46 072	628
	F.o.m syklus 2	106 695	471	cycle 2+	46 072	628

Etterfølgende behandling:

Det er modellert en behandlingsfri periode på 6 modellsykluser (24 uker) mellom progresjon og start av etterfølgende behandling. Varigheten av denne perioden er basert på en estimering av gjennomsnittlig tid mellom behandlingslinjer hentet fra en pasientundersøkelse for 7 europieske land (Kantar Health 2014) [22, 23] og faktisk behandlingsfritt intervall mellom ulike behanlingslinjer i ENDEAVOR.

Det er også modellert andel pasienter som progredierer og får etterfølgende behandling (65 %), og de som får «Best Supportive Care» (34,5 %) basert på data fra studien. Etterfølgende behandling består av en behandlingsmiks (Tabell 10) som er lik for begge behandlingsarmene.

Tabell 10. Type og dosering av etterfølgende behandling

Behandling	Gj.snittlig dose per administrasjon	Antall administrasjoner per behandlingssyklus	Lengde av behandlingssyklus (Uker)
Bortezomib	1,3 mg/m ²	4	3
Cyclophosphamide	3,0 mg/kg	28	4
Doxorubicin	57,5 mg/m ²	1	3,5
Melphalan	0,15 mg/kg	4	6
Bendamustine	135,0 mg/m ²	2	4
Pomalidomide	4,0 mg	21	4
Lenalidomide	25,0 mg	21	4
Thalidomide	200,0 mg	28	4
Dexamethasone	20,0 mg	8	3.5
Prednisone	5,0 mg	28	4
Other regimen	40,0 mg	4	4

Administrasjonskostnader

Administrasjonskostnader brukt i modellen er knyttet til infusjon (NOK 1 200) hentet fra Legemiddelverkets prisdatabase og subkutane injeksjoner (NOK 366) hentet fra Legemiddelverkets metodevurdering av Prolia [17, 24].

Monitoreringskostnader/sykdomsoppfølging

Monitoreringskostnader brukt i modellen er basert på ressursbruk fra NICE vurderinger og enhetspriser hentet fra Helsedirektoratet [18, 19, 25].

Tabell 11. Monitoreringskostnader per syklus

	Pre-progresjon		Post-progresjon	
	På aktiv behandling Kd or Vd	Behandlingsfritt intervall (alle regimer)	På aktive påfølgende behandling (alle regimer)	Ikke på aktiv behandling / «Best Supportive Care» (all eregimer)
Monitoringskostnader per syklus (kr)	2 247,99	1 114,21	2 322,13	2 322,13

Tabell 2. Monitoreringskostnader per kategori

Ressursbruk	Pre-progresjon		Post-progresjon	
	På aktiv behandling Kd or Vd	Behandlingsfritt intervall (alle regimer)	På aktiv påfølgende behandling (alle regimer)	Ikke på aktiv behandling / «Best Supportive Care» (alle regimer)
Haematolog	2 097,8	1 048,89	2 202,68	2 202,68
Biokjemi	38,27	14,72	25,76	25,76
Immunoglobulintester	22,08	11,04	19,32	19,32
Protein elektroforese	49,68	24,84	43,47	43,47
«Routine blood count»	40,18	14,72	30,91	30,91

Bivirkningskostnader

Data om poliklinisk eller spesialistbehandling av grad 3 eller 4 bivirkninger og kostnader er hentet fra to norske kliniske eksperter og fra helsedirektoratets database [26, 27]. Kostnader ved håndtering av bivirkninger brukt i modellen er 1086 NOK per syklus for Kd og 1460 NOK for Vd.

Andre kostnader

Kostnader forbundet med behandling i terminalfasen er hentet fra en kost-effekt analyse ved malignt melanom og behandling med ipilimumab i Sverige (NOK 71 048) [28].

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

Legemiddelverkets vurdering

Reisekostnader ifm. sykehusbesøk for infusjon av karfilzomib er ikke inkludert i analysen. Karfilzomib skal gis hyppigere per 28 dagers syklus enn bortezomib. Legemiddelverket vurderer at infusjon av karfilzomib ved sykehus vil innebære noe ekstra reisekostnader sammenliknet med bortezomib for en del av pasientene og bidra til økte totale kostnader.

Enhetskostnad ifm subkutan injeksjon av bortezomib er basert på kostnader ifm administrering av denosumab (Prolia) som har et annet bruksområde. Denne taksten, som bl.a inkluderer reisekostnader, kan ikke overføres direkte til kostnader ifm subkutan injeksjon av bortezomib. Det kan imidlertid være relevant å inkludere noe kostnader ifm utblanding av bortezomib, som må gjøres med aseptisk teknikk av helsepersonell.

Med unntak av legemiddelkostnadene til karfilzomib og bortezomib, har kostnadene i modellen mindre innvirkning på resultatene. Legemiddelverket har på grunn av dette ikke funnet det hensiktsmessig å gjøre en omfattende vurdering av kostnadsestimatene. Legemiddelverket har oppdatert prisene på karfilzomib og bortezomib (LIS AUP) og godtar øvrige kostnader brukt i analysen.

4.2 RESULTATER

4.2.1 Firmaets hovedanalyse

Tabell 3: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Bastert på tilbudt pris for karfilzomib i desember 2016. Maks AUP for bortezomib.

	karfilzomib + deksametason	bortezomib + deksametason	Differanse
Totale kostnader	████████	████████	████████
Totale QALYs	4,44	3,19	1,24
Totale leveår	5,78	4,36	1,42
Merkostnad per vunnet QALY	████████		
Merkostnad per vunnet leveår	████████		

4.2.2 Legemiddelverkets analyse

Basert på vurderingene i kapitlene over, har Legemiddelverket gjort en egen hovedanalyse.

Forutsetningene er som i Amgens analyse bortsett fra følgende:

- 15 års tidshorisont
- Nyttevekter basert på studiedata og ikke en blanding av studiedata og ekstern kilde (van Agthoven)
- Fremskrivning av PFS, OS og TTD basert på kun ENDEAVOR studien
- Bruk av individuell parametrisering av behandlingsarmene i modelleringen av OS
- Oppdatert legemiddelpris for bortezomib (LIS AUP)
- Ny tilbudt pris for karfilzomib (LIS AUP fra juli 2017)

Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse er vist i tabellen under.

Tabell 4: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår.
Basert på ny LIS AUP fra juli 2017 for karfilzomib og LIS AUP for bortezomib

	karfilzomib + deksametason	bortezomib + deksametason	Differanse
Totale kostnader	██████████	██████████	██████████
Totale QALYs	3,07	2,40	0,68
Totale leveår	4,44	3,67	0,77
Merkostnad per vunnet QALY	██████████		
Merkostnad per vunnet leveår	██████████		

Ved bruk av listepriis (maksimal AUP) for karfilzomib og bortezomib er merkostnad for karfilzomib i kombinasjon med deksametason sammenliknet med bortezomib i kombinasjon med deksametason:

1 800 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

1 600 000 NOK per vunnet leveår.

4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Legemiddelverket har undersøkt påvirkningen av ulike parametere på IKER. Endringene er gjort i Legemiddelverkets hovedanalyse (Tabell 14) og er presentert i tabellen under.

Tabell 15. Scenarioanalyser

Parameter	IKER
Legemiddelverkets hovedanalyse	██████████
Generalisert gamma for TTD	
Piecewise modellering for OS	
10 års tidshorisont	
Null svinn av alle injiserbare behandlinger	

4.3 LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av Kd står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. Legemiddelverket har endret en del forutsetninger fra den nye innsendte hovedanalysen for å komme frem til et scenario som vi antar er mest sannsynlig.

I slutfasen av metodevurderingen gav Amgen et nytt pristilbud som reduserte IKER vesentlig.

Resultater fra analysen viser at merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for Kd, sammenlignet med Vd er [REDACTED] NOK med ny pris fra juli 2017.

Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår er i øvre sjikt av hva som regnes som kostnadseffektiv behandling når vi tar forholdet mellom prognosetap for aktuell pasientgruppe og betalingsvillighet for et godt leveår i betraktning.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Legemiddelverket har vurdert budsjettkonsekvensene av ta i bruk Kyprolis i kombinasjon med deksametason ved residiverende og refraktær 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 tatt i 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 metodevurderingen 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 deksametason ved å ta utgangspunkt i en kartlegging fra 2014 av 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 + [22, 23]. Videre bruker Amgen data for insidens og prevalens i Norge [10, 29], og salgsdataene for Velcade (bortezomib) hentet fra Farmastat (2015) til å beregne antall pasienter som forventes å bli behandlet med Kyprolis i kombinasjon med deksametason.

På bakgrunn av den europeiske markedsundersøkelsen og norsk salgsstatisikk 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 Velcade i dag vil bli behandlet med Kd i stedet. Amgen anslår at dette gjelder 77 pasienter basert på den Europeiske kartleggingen.

Legemiddelverkets vurdering

Hvert år diagnostiseres det drøyt 400 pasienter i Norge. Klinikere oppgir at 60-70% av disse får 2.linjebehandling. Dvs at rundt 300 pasienter i året får 2. linjebehandling. Legemiddelverket mener at det er sannsynlig at Kyprolis vil brukes på en større del av pasientpopulasjonen som har hatt minst en tidligere behandling:

- Behandlingsregimet med Kd vil også være et alternativ til Vd allerede ved tilbakefall etter gjennomgått ASCT.
- Legemiddelverket mener at det ikke kun er Velcade regimer (anslått av Amgen til å være ca 77 pasienter fom 2. linje per år) som vil bli erstattet ved innføring av Kd behandling.
- Det sekvensielle behandlingsforløpet gjør at mange av pasientene vil være innom de fleste tilgjengelige behandlingsregimene for sykdommen i løpet av det totale behandlingsløpet på 2 – 10. behandlingslinjer.

Legemiddelverket vurderer at det ikke er grunnlag for å anslå lavere potensielt pasientantall for Kd enn for trippelbehandling (KRd) og mener det er rimelig å basere budsjettanslaget for Kd på 175 pasienter per år.

5.2 BUDSJETTVERKNING

Legemiddelverket har beregnet budsjettkonsekvenser av et scenario hvor Kd innføres for pasientgruppen og et scenario hvor Kd ikke innføres, basert på estimert pasientgrunnlag, legemiddelkostnader og antatt kostnadsutvikling.

- Den gjennomsnittlige årlige behandlingskostnaden per pasient er beregnet ut i fra estimerte udiskonterte legemiddelkostnader basert på legemiddelkostnad per syklus med tillegg av merverdiavgift (25 %).
- Det er antas behandling med Velcade i 9 sykluser (3 ukers) per år og for Kyprolis i 12 sykluser (4 ukers) per år iht median behandlingsvarighet i ENDEAVOR studien.
- Forbruk av deksametason regnes ikke inn da denne kostnaden er marginal og vil påløpe i begge behandlingsregimer.

Beregnet med maks AUP gir dette en kostnad per pasient per år på ca 1 570 000 for Kyprolis og ca 430 000 NOK per pasient per år for Velcade.

Med LIS AUP priser blir kostnaden per pasient per år ca [REDACTED] NOK for Kyprolis og ca [REDACTED] NOK per pasient for Velcade.

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden er presentert i tabellene under. Det antas i budsjettberegningene at Kd regime vil erstatte hele dagens Vd regime f.o.m. 2.linje og det forutsettes at andre nye legemidler med tilsvarende bruksområde ikke er innført (elotuzumab, daratumumab, iksazomib). Det antas ingen økning i pasientantall per år basert på at insidens av myelomatose ikke øker mye per år.

Tabell 5: Forventet budsjettvirkning av produkt ved aktuell indikasjon med LIS AUP

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Kyprolis (karfilzomib) anbefalt tatt i bruk	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Beregner bruk av Kyprolis for alle 175 pasienter per år					

Kyprolis (karfilzomib) ikke anbefalt tatt i bruk	■	■	■	■	■
<i>Beregner bruk av Velcade for alle 175 pasienter per år</i>					
Budsjettvirkning av anbefaling	■	■	■	■	■

Basert på Legemiddelverkets vurdering og antagelsene over estimerer vi at å behandle aktuelle pasienter med Kyprolis i kombinasjon med deksametason vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ■ millioner NOK inkl mva i det femte budsjettåret med LIS AUP.

Budsjettvirkninger vil alltid være usikre og forenklede.

Imidlertid mener Legemiddelverket at det er en del forhold som kan gi høyere budsjettkonsekvenser:

- Høyere antall pasienter kan være aktuelle for behandling med Kd regime.
- Forventet inntreden av generisk konkurranse for Velcade vil potensielt gi høyere budsjettkonsekvenser.

Legemiddelverket ser også usikkerheter som kan gi lavere budsjettkonsekvenser:

- Nye legemidler som forventes å komme inn i markedet fremover og som er indisert for hele eller deler av samme pasientpopulasjon vil kunne gi mer konkurranse og lavere budsjettkonsekvenser.
- Det antas i budsjettberegningene at Kd regime vil erstatte hele dagens Vd regime f.o.m. 2.linje. Kun en delvis erstatning av Vd behandlingsregime vil gi lavere budsjettkonsekvenser.

6 OPPSUMMERING OG KONKLUSJON

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

Ved beregning av alvorlighet er det tatt høyde for at behandlingsregimet med Kd kan være et alternativ til bortezomib allerede ved tilbakefall etter gjennomgått ASCT som behandling i 1. linje. Disse pasientene vil generelt være yngre (<65 -70 år). Indikasjonen for Kd omfatter imidlertid også pasienter fra 3. linje og senere. Legemiddelverket anslår at hovedandelen av aktuelle pasienter i klinisk praksis vil være i alderen 65-71 år. Beregning av alvorlighetsgrad basert på dette aldersintervallet og dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på mellom 8-12 QALY.

Karfilzomib har fått innvilget markedsføringstillatelse for det aktuelle bruksområdet og kravet om en dokumentert klinisk relevant effekt ansees som oppfylt. Karfilzomib i kombinasjon med deksametason har vist å gi forlenget progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse i en direkte sammenliknende RCT mot bortezomib og deksametason. Det foreligger data for livskvalitet målt direkte i samme studie. Effektdokumentasjonen er basert på en direkte sammenliknende studie med relativt lang oppfølgingstid, noe som bidrar til redusert usikkerhet knyttet til effektestimatene for PFS og OS.

Modellen som er brukt i analysene vurderes som er relevant og Legemiddelverket valgte å bruke Kaplan-Meier kurvene fra studien som grunnlag for å fremskrive effekten for PFS og OS utover studieperioden.

Iht retningslinjer og klinikere er det varierende praksis mht behandlingsvarighet ved myelomatose. Behandlingslengden med bortezomib i studien og i analysen (gj.snittlig 0,7 år) er sannsynligvis lengre enn det som praktiseres i klinikken, og legemiddelkostnadene for bortezomib er sannsynligvis overestimert i analysene. Behandlingslengden for karfilzomib vil også variere i klinisk praksis. Legemiddelverket har likevel valgt å bruke de faktiske behandlingslengdene fra ENDEAVOR studien både for karfilzomib og bortezomib fordi det ikke er kjent hvordan de relative effektestimatene påvirkes ved eventuell reduksjon i behandlingstid.

Patentutløp for bortezomib forventes innenfor en tidsperiode på noen år. Ved inntreden av generisk konkurranse og en vesentlig prisreduksjon for bortezomib, vil kostnadseffektiviteten reduseres for Kd.

I slutfasen av metodevurderingen gav Amgen et pristilbud som reduserte IKER vesentlig. Med ny pris er kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår i øvre sjikt av hva som regnes som kostnadseffektiv behandling når vi tar forholdet mellom prognosetap for aktuell pasientgruppe og betalingsvillighet for et godt leveår i betraktning.

Statens legemiddelverk, 06-07-2017

Kristin Svanqvist (e.f.)
enhetsleder

Saksutredere

Hilde Røshol
Randi Krontveit
David Mwaura

REFERANSER

1. Legehåndbok, N.E., *myelomatose kreftliknende vekst av plasmaceller i beinmargen*. 2016, Norsk Helseinformatikk.
2. Oncolex, *Myelomatose*. 2016.
3. Kreftregisteret, *Cancer in Norway 2013*. 2015, Cancer Registry of Norway, Institute of Population-based Research. Oslo, Norway
4. Legemiddelverk, S., *Hurtig metodevurdering, Karfilzomib i kombinasjon med lenalidomid og deksametason ved behandling av myelomatose* 2016.
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. SPC, *Preparatomtale Velcade*.
7. European Medicines Agency, *Kyprolis: EPAR public assessment report*. 2016. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003790/WC500211642.pdf (Accessed June 2016).
8. Moreau, P., et al., *Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma*. N Engl J Med, 2016. **374**(17): p. 1621-34.
9. Dimopoulos, M.A., et al., *Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study*. Lancet Oncol, 2016. **17**(1): p. 27-38.
10. Norwegian Cancer Registry, *2000-2014*. 2016.
11. Myelom, R.c.i.s., *Nationell rapport för anmälningar 2008-2013 och ett års uppföljning av 2008-2012*. 2013.
12. San-Miguel, J.F., et al., *Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2014. **15**(11): p. 1195-1206.
13. Orłowski, R.Z., et al., *Final overall survival results of a randomized trial comparing bortezomib plus pegylated liposomal doxorubicin with bortezomib alone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma*. Cancer, 2016. **122**(13): p. 2050-6.
14. Proskorovsky, I., et al., *Mapping EORTC QLQ-C30 and QLQ-MY20 to EQ-5D in patients with multiple myeloma*. Health Qual Life Outcomes, 2014. **12**(1): p. 35.
15. 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*. European journal of cancer, 2004. **40**(8): p. 1159-69.
16. NICE, *Pomalidomide for relapsed and refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide and bortezomib; Appraisal consultation document*. 2014, National Institute for Health and Care Excellence: London, England.
17. *NOMA Prolia submission. The Norwegian Medicines Agency (Statens legemiddelverk) 2012 March 1*. Available from: <http://www.legemiddelverket.no/>.

18. NICE, *TA129: Bortezomib monotherapy for relapsed multiple myeloma*. 2007, National Institute for Health and Clinical Excellence: London, England.
19. NICE, *TA 171: Lenalidomide for the treatment of multiple myeloma in people who have received at least one prior therapy*. 2009, National Institute for Health and Care Excellence: London, England.
20. NICE, *Panobinostat for treating multiple myeloma in people who have received at least one prior therapy (ID663). Company Evidence Submission*. 2015, National Institute for Health and Care Excellence: London. UK.
21. Norwegian Medicines Agency (Statens legemiddelverk), *Guidelines on how to conduct pharmacoeconomic analyses*. 2002.
22. Raab, M.S., et al., *Multiple myeloma: practice patterns across Europe*. *Br J Haematol*, 2016.
23. Yong, K., et al., *Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice*. *Br J Haematol*, 2016.
24. *NOMA Reference cost. The Norwegian Medicines Agency (Statens legemiddelverk) 2012 March 1*. Available from: <http://www.legemiddelverket.no/>. 2014.
25. *Helsedirektoratet. Norwegian Directorate of Health (Helsedirektoratet) 2015*. Available from: <https://helsedirektoratet.no>.
26. *Samdata. Norwegian Directorate of Health (Helsedirektoratet) 2015*. Available from: <https://helsedirektoratet.no>.
27. *Innsatsstyrt finansiering 2015. Helsedirektoratet 2015*. Available from: <https://helsedirektoratet.no>.
28. *YERVOY (ipilimumab) Health economics knowledge base. Tandvårds- & läkemedelsförmånsverket TLV 2014*. Available from: http://www.tlv.se/Upload/Halsoekonomiska_bedomningar/halsoekonomiskt-kunskapsunderlag-yervoy.pdf.
29. NORDCAN, *Cancer stat fact sheets. Norway multiple myeloma*. 2016. Available from: <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/English/StatsFact.asp?cancer=400&country=578> (Accessed September 2016).

APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

Legemiddelverket har benyttet en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens behandling med Vd.

Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen.

For å beregne forventet kvalitetsjustert levetid er det tatt utgangspunkt i svenske data som angir livskvalitet per alderskategori (alder i år) og norske mortalitetstabeller utgitt av Statistisk sentralbyrå.

Tabell 3: Beregninger av alvorlighetsgrad

Alder	65 - 71
Forventet gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdom (udiskontert)	15,4-11,5
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	2,74
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	8,76 – 12,66
Mistet som følge av sykdom i % (relativt prognosetap)	76 % - 82,2 %

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 8 - 12 QALY.

Beregningene av prognose for de aktuelle pasientene med dagens behandling er basert på den helseøkonomiske modellen innsendt av Amgen.

APPENDIKS 2: 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 foretrenges 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 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

1. Extrapolation of OS based on ENDEAVOR only, discarding the evidence provided by DOXIL-MMY-3001 trial.

Amgen strongly believes that the most realistic, clinically plausible prediction of long-term OS in the bortezomib + dexamethasone (Vd) arm is the one informed by the DOXIL-MMY-3001 trial, which, to our knowledge, is the Velcade trial with the longest follow-up, providing unique insight into the shape and extent of long-term OS in RRMM.

Unfortunately, it seems Amgen has not been clear enough in explaining the adjustment performed on the DOXIL-MMY-3001 trial data before using it for the OS extrapolation of the Vd arm in the model. NOMA's assessment¹ states "[...]. Amgen thinks this [DOXIL-MMY-3001] study is equal enough to ENDEAVOR so that extrapolation of OS for bortezomib from DOXIL-MMY-3001 was plausible. [...]The efficacy estimates for the bortezomib OS from DOXIL-MMY-3001 cannot be applied directly as an extension of the OS [for] bortezomib + dexamethasone from ENDEAVOR. [...]".

However, as reported in Amgen submission (details pp.72-75)², Amgen and MM clinical experts (from Sweden and UK) acknowledged the differences between DOXIL-MMY-3001 and ENDEAVOR trials, which clearly support shorter OS in DOXIL-MMY-3001 than in ENDEAVOR, due to no availability of other novel treatments (diagnosis in the early 2000s), heavier pretreatment, less prior exposure to IMiDs, shorter treatment with Velcade monotherapy (without the synergistic effect of dexamethasone).

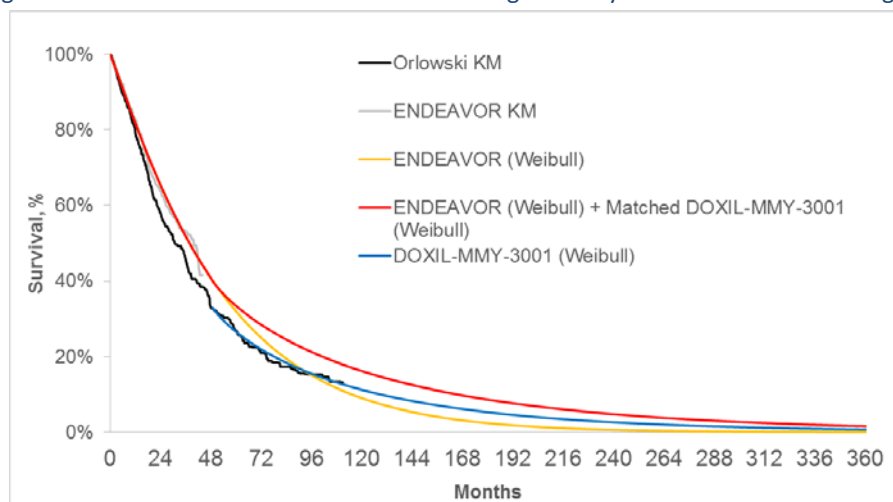
Amgen actually did adjust for these differences in the population characteristics and treatment schedule between the 2 trials and this is detailed in the submitted document³. The adjustment was done by fitting a Cox proportional hazard model to the Velcade arms in DOXIL-MMY-3001 and ENDEAVOR. The analysis estimated 18% higher rate of death in DOXIL-MMY-3001 Velcade arm compared to ENDEAVOR (HR=1.182 (95% CI: 0.949 - 1.473)). This HR was used to match mortality rate in DOXIL-MMY-3001 to ENDEAVOR patients' characteristics. After 48 months, the Weibull distribution fitted to ENDEAVOR Vd arm is ceased, and the matched DOXIL-MMY-3001 mortality rates are used (i.e. the mortality rates in DOXIL-MMY-3001 adjusted for the HR (1.18) accounting for the differences between the 2 trials) (Fig. 1).

Figure 1 illustrates that extrapolating OS with a Weibull model from ENDEAVOR significantly underestimates the long term OS for both Vd and Kd arms.

The extrapolation of the Weibull Vd curve fitted to ENDEAVOR data crosses the DOXIL-MMY-3001 OS curve (Fig. 1). This is implausible, considering that patients in DOXIL-MMY-3001 are expected to have a shorter long-term OS.

In fact, the 9-year survival prediction from the Vd ENDEAVOR Weibull curve is clearly implausibly low (11.8%), considering that 13.2% patients are still alive in DOXIL-MMY-3001. Conversely, this supports the selection of the Vd OS

curve in Amgen base case (i.e. leveraging adjusted DOXIL-MMY-3001 OS rates), which predicts 18.6% 9-year survival, i.e. a realistic although conservative estimate, just approximately 5% higher than DOXIL-MMY-3001.



long-term observed and extrapolated OS from the DOXIL-MMY-3001 trial (DOXIL-MMY-3001 et al.)

¹ Document 'Utkast metodevurdering Kyprolis+dex 23-06-17' shared with Amgen

² Please refer to Appendix I in the submitted document "Kyprolis CEA and BIM ENDEAVOR_Norway_160520017"

³ Please refer to paragraph 4.3.1.2 in the submitted document "Kyprolis CEA and BIM ENDEAVOR_Norway_160520017"

Moreover, the shape of the ENDEAVOR Weibull Vd curve followed by matched DOXIL-MMY-3001 (red curve in Fig.1) has a better face validity than the extrapolated ENDEAVOR Weibull (yellow curve) when compared vs. the DOXIL-MMY-3001 curve (black + blue). The KM curves in ENDEAVOR and DOXIL-MMY-3001 start diverging from baseline and the separation slightly increases over time, so the quick convergence and cross over predicted by the extrapolated ENDEAVOR Weibull cannot be justified.

Consequently, Amgen strongly believes that the long term OS extrapolation should be based on leveraging the evidence from DOXIL-MMY-3001, as proposed in Amgen's base case.

When the Vd OS curve is derived with the approach just described, the Kd curve can be derived applying the HRs from the piecewise analysis. The piecewise HRs approach has been considered acceptable by NOMA and is presented in the current version of NOMA's report, since it provides very similar results to separately fitted Weibull curves approach (52-month survival in Kd arm, piecewise HR vs. separate fit: 48.7% vs. 47.1%)

2. Time horizon: 15 years

1. The extrapolation of DOXIL-MMY-3001 predicts 5.3% patients still alive at 15 years. Since maximum follow-up is 9 years, the extrapolation is reliable.
2. As discussed above, considering that patients in ENDEAVOR have better prognosis than patients in DOXIL-MMY-3001, the predictions in the Vd and Kd arms at 15 years (respectively 8.7% and 17.9%) are reasonable.
3. KRd OS curve mentioned as benchmark by NOMA was produced just extrapolating Weibull distribution fitted to trial data. The evidence discussed above clearly shows that extrapolations from trial with limited follow-up significantly underestimate the long term OS in RRMM.
4. Despite the average age of RRMM patients is around 65 years, the overall population is heterogeneous, and a significant amount of younger patients exist and cannot be neglected. E.g. patients as young as 30 and 31 years old have been respectively enrolled in ENDEAVOR and ASPIRE trials.
5. It's worth noting that the model and the corresponding OS curves represent the heterogeneous RRMM population enrolled in ENDEAVOR, which is comparable to the real world population, and not an average MM patient. Consequently, the model should have a lifetime time horizon, or at least a time horizon long enough (25-30 years) to capture the long term survival of the younger patients.
6. In the recent past, novel agents in MM significantly increased survival in MM, especially in patients aged >65 years (10-15% higher OS at 5 years for the overall MM population and 25% higher OS at 6 years in the patients aged >65 years)⁴.
7. NOMA's guideline⁵ recommends that *"Length of time horizon must be selected such that it captures future differences in costs and health outcomes between the interventions studied. The time horizon of the analyses must be so long that a further extension does not have a significant effect on the results. A lifetime perspective relevant for the patient population under study must be selected if the intervention has effect on overall survival."*²

Considering all the points above, a restriction of the time horizon to only 15 years would neglect the costs and benefits associated with patients (likely younger patients) surviving beyond that, leading to a significant overestimation of the ICER.

⁴ Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia*. 2013;28(5):1122-1128. doi:10.1038/leu.2013.313.

⁵ Norwegian Medicines Agency (NOMA). Use of time-to-event data in pharmacoeconomic analyses. 2015. [http://www.legemiddelverket.no/English/price_and_reimbursement/application_for_reimbursement/Lists/PageAttachments/application_template/NO/Use of time to-event-data 15 Apr 2015.pdf](http://www.legemiddelverket.no/English/price_and_reimbursement/application_for_reimbursement/Lists/PageAttachments/application_template/NO/Use%20of%20time%20to%20event%20data%2015%20Apr%202015.pdf).