

# Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

- Forenklet vurdering

ID2014\_040

Behandling av tilbakevendende eller refraktær myelomatose (multippel myeloma). Kombinasjon med bortezomib og deksametason.

Vurdering av innsendt dokumentasjon

29-10-2018

Statens legemiddelverk

## OPPSUMMERING

---

### Formål

Vurdering av innlevert dokumentasjon for legemiddelet Farydak (panobinostat). Legemiddelverket vurderer innlevert dokumentasjon av panobinostat i henhold til godkjent preparatomtale og bestilling ID-nr. ID2014\_040: panobinostat ved myelomatose i kombinasjon med bortezomib og deksametason (PanBD) til behandling av residiverende og/eller refraktær myelomatose som har fått minst to tidligere behandlingsregimer inkludert bortezomib og et immunmodulerende legemiddel.

### Bakgrunn

Panobinostat er et legemiddel til behandling av myelomatose (benmargskreft) som fikk markedsføringstillatelse i Norge i 2015 til behandling av tilbakevendende og behandlingsrefraktær myelomatose hos pasienter som har fått minst 2 tidligere behandlingsregimer inkl. bortezomib og et immunmodulerende legemiddel. Den generelle kliniske effekten ved behandling av residiverende og/eller refraktær myelomatose er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Legemiddelverkets vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Novartis.

### Pasientgrunnlag i Norge

Det diagnostiseres årlig omlag 430 nye tilfeller av myelomatose (benmargskreft) i Norge. Panobinostat i kombinasjon med bortezomib og deksametason (PanBD) er godkjent fra og med tredjelinjebehandling per i dag. Ifølge klinikere blir det imidlertid svært lite brukt, og gjerne i enda senere linjer, siden det betraktes som en medikamentkombinasjon med liten effekt og betydelige bivirkninger. Om lag 25 pasienter er aktuelle for behandling med panobinostat hvert år i Norge.

### Alvorlighet og prognosetap

Gjennomsnittsalder i PANORAMA -1 studien som ligger til grunn for markedsføringstillatelse (MT) var 61 år [1]. Klinikere legemiddelverket har vært i kontakt med har antydnet at de aktuelle pasientene i Norge er noe eldre, et sted mellom 65 og 70 år. Alvorlighetsberegningen i hurtig metodevurdering for karfilzomib (Kyprolis) tok utgangspunkt i en gjennomsnittsalder på 66 – 71 år. Legemiddelverket har ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad i denne metodevurderingen og tar utgangspunkt i alvorlighetsberegningen for karfilzomib. Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 8-12 QALY.

### Behandling i norsk klinisk praksis

Det er utarbeidet nasjonale retningslinjer for diagnostikk og behandling av myelomatose [2]. Behandlingsretningslinjer for myelomatose er også beskrevet i Oncolex [3]. Legemiddelverket har i tillegg kontaktet norske klinikere for å innhente oppdatert informasjon om dagens kliniske praksis.

## Effektdokumentasjon

Dokumentasjonsgrunnlaget for effekt og sikkerhet er basert på en randomisert fase III-studie (Panorama 1) som inkluderte pasienter med residiverende og/eller refraktær myelomatose, som tidligere hadde fått 1-3 behandlingslinjer. Panobinostat, i kombinasjon med bortezomib og deksametason (PanBD) ble sammenlignet med placebo + bortezomib + deksametason. I den forhåndsspesifiserte undergruppen med pasienter som var tidligere behandlet med bortezomib og et immunmodulerende legemiddel var median progresjonsfri overlevelse (95 % KI) 12,5 måneder (KI 7,26, 14,03) i armen med PanBD og 4,7 måneder (KI 3,71, 6,05) i armen med placebo + bortezomib + og deksametason. Det er bruk i denne undergruppen metodevurderingen omfatter.

Novartis har valgt pomalidomid som komparator i den helseøkonomiske analysen, siden både panobinostat og pomalidomid er anbefalt for behandling av 2. relaps eller senere. Siden det ikke finnes direkte sammenliknende studier er det utført en indirekte sammeligning (ITC) for å belyse relativ effekt mellom panobinostat og andre legemidler mot residiverende og/eller refraktær myelomatose. Mangelen på pomalidomid (Imnovid) i nettverket stiller spørsmålsteget i resultatene. ITC'en er vurdert og beskrevet i Appendiks 2.

## Kostnadseffektivitet

Novartis har levert en helseøkonomisk analyse hvor PanBD sammenlignes med pomalidomid (Imnovid) + deksametason (PomD) hos RRMM pasienter som er har fått bortezomib og et immunmodulerende legemiddel tidligere. Resultatet av deres analyse er at PanBD er dominant sammenlignet med PomD.

Den økonomiske modellen er en cost-utility-analyse (CUA) som baserer seg på effektestimater fra en nettverksmetanalyse (NMA) og en ujustert indirekte sammenligning. Disse vurderes imidlertid til å ha for høy usikkerhet til at resultatene kan benyttes i en CUA. Legemiddelverket velger derfor å ikke gå videre med en vurdering av den økonomiske modellen levert inn av Novartis, og har dermed heller ikke vurdert kostnadseffektivitet av PanBD.

Basert på godkjent bruksområde for panobinostat, gjeldende kliniske retningslinjer og innspill fra kliniske eksperter er det vanskelig å velge et sammenligningsalternativ for panobinostat. I følge klinikere blir panobinostat svært lite brukt i praksis, da det betraktes som en medikamentkombinasjon med liten effekt og betydelige bivirkninger. Dersom det brukes er det gjerne senere enn 3. linje fordi det er andre og bedre medisiner som vil bli brukt først. Siste linje er en mer sannsynlig plassering. Legemiddelverket mener på bakgrunn av dette at riktig sammeligningsalternativ for panobinostat trolig er best supportive care (BSC). Det vil være svært begrenset med klinisk dokumentasjon som evt. kan belyse kostnadseffektiviteten ved bruk av Farydak langt så langt ut i behandlingsforløpet og Legemiddelverket har derfor ikke etterspurt en slik helseøkonomisk analyse.

## Budsjettkonsekvenser

PanBD er allerede tatt i bruk i spesialisthelsetjenesten, og er per i dag en godt etablert behandling som «siste»- linjebehandling i følge klinikere. Tall fra Reseptregisteret viser et stabilt pasientantall som bruker Farydak. Det var 25 pasienter i 2016 og 26 pasienter i 2017, tilsvarende en omsetning på 4,5 millioner NOK (maks AUP) i 2017. Legemiddelverket antar et stabilt pasientantall for Farydak fremover.

I Novartis sine budsjettberegninger vil innføring av PanBD føre til en besparelse på ca. 4 millioner kroner i femte året basert på følgende antagelser:

- PanBD vil fortrenge Imnovid (pomalidomid)
- Velcade (bortezomib) er i ferd med å gå av patent og generiske produkter forventes å komme inn i markedet. Novartis antar at generisk konkurranse vil føre til en LIS-rabatt på ca. 90%.
- 4 måneders gjennomsnittlig behandlingsvarighet for pasienter som bruker PanBD.
- Stabilt pasientantall og en positiv beslutning i Beslutningsforum vil ikke øke antall brukere.

Legemiddelverket mener riktig sammenligningsalternativ er best supportive care (BSC). Det er ikke gjort budsjettberegninger mot dette alternativet, men gitt det stabile, begrensede pasientgrunnlaget og klinikeres uttalelser antas det at disse vil være på linje med dagens kostnader for denne behandlingen i det femte budsjettåret. Generisk konkurranse for Velcade vil kunne gi budsjettbesparelser på sikt, men det er usikkert hvor store.

## Legemiddelverkets totalvurdering

Det er stor usikkerhet i innlevert effektdokumentasjon og vanskelig å danne seg en oppfatning av effekt og bivirkninger av PanBD sammenliknet med behandlingsalternativet som er valgt i analysen. Legemiddelverket har derfor ikke gått videre med den helseøkonomiske modellen og heller ikke beregnet kostnadseffektivitet for PanBD.

Klinikere som Legemiddelverket har vært i kontakt med mener medikamentkombinasjonen har liten effekt og betydelige bivirkninger, men vurderer at behandlingen har en plass i siste linje for noen få pasienter. Det er derfor sannsynlig at panobinostat ikke vil fortrenge andre legemidler, men at riktig sammenligningsalternativ for panobinostat trolig er best supportive care (BSC).

Panobinostat har vært tilgjengelig etter blåreseptordningen, individuell refusjon, fram til våren 2017 da finansieringsansvaret ble overført til spesialisthelsetjenesten. Behandlingen er et etablert behandlingstilbud i sene behandlingslinjer for et begrenset antall pasienter, og det forventes at aktuelt pasientantall fortsatt vil være lavt fremover.

## INNHOLODFORTEGNELSE

---

OPPSUMMERING .....	2
INNHOLODFORTEGNELSE .....	5
LOGG .....	7
ORDLISTE .....	8
<b>1 BAKGRUNN</b> .....	<b>9</b>
1.1 PROBLEMSTILLING .....	9
1.2 RESIDIVERENDE OG REFRAKTÆR MYELOMATOSE .....	9
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP .....	10
1.4 BEHANDLING AV MYELOMATOSE .....	10
1.4.1 <i>Behandling med panobinostat</i> .....	10
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i> .....	12
1.4.3 <i>Behandling ved tilbakefall og /eller refraktær sykdom [2]</i> .....	12
<b>2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT</b> .....	<b>14</b>
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER .....	14
2.1.1 <i>Forhåndsspesifiserte undergruppen med pasienter tidligere behandlet med bortezomib og et immunmodulerende legemiddel</i> .....	15
2.1.2 <i>Indirekte sammenlikning (ITC) og nettverksmetaanalyse (NMA)</i> .....	15
<b>3 PICO</b> .....	<b>17</b>
3.1 PASIENTPOPULASJON .....	17
3.2 INTERVENSJON .....	18
3.3 KOMPARATOR .....	19
3.4 UTFALLSMÅL .....	20
3.4.1 <i>Effekt</i> .....	20
3.99 3.75-6.80) .....	21
3.4.2 <i>Bivirkninger</i> .....	22
<b>4 ØKONOMISK ANALYSE</b> .....	<b>23</b>
4.1 BEREGNING AV LEGEMIDDELKOSTNADER .....	23
<b>5 BUDSJETTKONSEKVENSER</b> .....	<b>25</b>

6	LEGEMIDDELVERKETS TOTALVURDERING .....	26
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	27
	APPENDIKS 2 .....	28
	REFERANSER.....	34

## LOGG

<b>Bestilling:</b>	ID-nr ID2014_040: Panobinostat (Farydak) ved myelomatose i kombinasjon med bortezomib og deksametason til behandling av residiverende og/eller refraktær myelomatose som har fått minst to tidligere behandlingsregimer inkludert bortezomib og et immunmodulerende legemiddel.
<b>Forslagstiller:</b>	Bestillerforum
<b>Legemiddelfirma:</b>	Novartis
<b>Preparat:</b>	Farydak
<b>Virkestoff:</b>	Panobinostat
<b>Indikasjon:</b>	Farydak er, i kombinasjon med bortezomib og deksametason, indisert til behandling av voksne pasienter med residiverende og/eller refraktær myelomatose som har fått minst to tidligere behandlingsregimer inkludert bortezomib og et immunmodulerende legemiddel.
<b>ATC-nr:</b>	L01X X42
<b>Prosess</b>	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	24-04-2017
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	24-10-2017
Klinikere kontaktet for første gang	05-01-2018
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	16-02-2018
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	19-02-2018
Rapport ferdigstilt:	29-10-2018
Saksbehandlingstid:	370 dager hvorav 3 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma.
Saksutredere:	Ashkan Kourdalipour Fredrik Holmboe Ania Urbaniak
Kliniske eksperter:	Fredrik Schjesvold Andreas 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
APT	Absolutt prognosetap
BIC	Bayesiansk Informasjonskriterium
BSA	Body Surface Area
BSC	Best supportive Care
CUA	Cost-Utility-Analyse DRG Diagnosis-related group
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Helserelatert livskvalitet
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
IRR	Infusjonsrelaterte reaksjoner
KI	Konfidensintervall
KM	Kaplan Meier kurven
NDMM	Nydiagnostisert Myelomatose
NOK	Norske kroner
ORR	Objektiv Respons Rate
OS	Totaloverlevelse
PanBD	Panobinostat+ bortezomib + deksametason
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PomD	Pomalidomid + deksametason
PI	Proteasominhibitor
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
TTP	Tid Til Progresjon



# 1 BAKGRUNN

---

## 1.1 PROBLEMSTILLING

Den innsendte dokumentasjonen fra Novartis omfatter pasienter med residiverende og/eller refraktær myelomatose som har hatt minst to tidligere behandlingsregimer inkludert bortezomib og et immunmodulerende legemiddel. Effekt og kostnader av slik behandling sammenliknes med behandling med pomalidomid i kombinasjon med deksametason i en kostnad-per-QALY analyse.

## 1.2 RESIDIVERENDE OG REFRAKTÆR MYELOMATOSE

Myelomatose (benmargskreft, multippelt myelom) (MM) er en blodkreftform som skyldes ukontrollert vekst av plasmaceller i benmargen. Plasmaceller er B-lymfocytter spesialisert for produksjon av immunglobuliner og man antar at den maligne transformasjonen skjer i en celle som har vært gjennom modning i kimsentre i milt eller en lymfeknute. Per i dag finnes ikke kurativ behandling mot myelomatose [4].

Myelomatose inndeles i ulike stadier. Denne metodevurderingen er avgrenset til residiverende og/eller refraktær myelomatose, hvor tidligere behandling inkluderer bortezomib og et immunmodulerende middel.

### Diagnose

Diagnostisering av myelomatose baserer seg på funn av en monoklonal immunglobulinkomponent i blod eller urin (uansett konsentrasjon), samt klonale plasmaceller i beinmarg (uansett antall) og symptomer. I tillegg vurderes det om myelomsykdommen er symptomatisk og/eller om det foreligger tegn på organpåvirkning. Det skilles mellom monoklonal gammopati av usikker betydning (signifikans) (MGUS), asymptomatisk («smouldering») myelomatose og myelomatose [2].

Progresjon i myelom beskrives i termer relapserende eller refraktær myelom i henhold til retningslinjer fra IMWG (International Myeloma Working Group) [5].

- Refraktært myelom: sykdom som ikke responderer på primær behandling (salvage therapy) eller progredierer innen 60 dager etter avsluttet siste behandling. Deles ytterligere i relapserende/refraktær eller primær refraktær myelom.
- Relapserende myelom: tidligere behandlet myelom som progredierer og er behandlingskrevende, men som ikke tilfredsstiller kriterier for primær refraktær eller relapserende/refraktær myelom.

### Utbredelse

Myelomatose er, etter lymfom, den vanligste hematologiske kreftsykdommen i Norge. I 2016 ble det diagnostisert 429 nye tilfeller av myelomatose i Norge, 246 menn og 183 kvinner [6]. Omtrent 15 % av pasientene er < 60 år og ca. 25 % er mellom 60–65 år. Færre enn 2 % er < 40 år på diagnosetidspunktet. Femårs relativ overlevelse er for kvinner er 47,3% og 44,4% for menn, fra diagnosetidspunktet (i perioden

2009-2013). [3]. PanBD skal benyttes i 3. linje behandling eller senere. Tall fra Reseptregisteret viser et stabilt pasientantall som behandles med PanBD. Det var 25 pasienter i 2016 og 26 pasienter i 2017.

### **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 komplikasjonene forbundet med sykdommen. Anemi og infeksjoner er hyppige på grunn av den sviktende produksjonen av normale antistoffer. Nyresvikt og ukontrollerbare infeksjoner er de viktigste dødsårsakene [3].

## **1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP**

Gjennomsnittsalder i Panorama-1 studien var 61 år. Klinikere legemiddelverket har vært i kontakt med har antydning at pasientene er noe eldre, et sted mellom 65 og 70 år. Alvorlighetsberegningen i hurtig metodevurdering for karfilzomib (Kyprolis) f.o.m. 3. linje tok utgangspunkt i en gjennomsnittsalder på 71 år. Legemiddelverket mener derfor at gjennomsnittsalder for norske pasienter med myelomatose som er aktuelle for behandling med PanBD mest sannsynlig vil være i intervallet 65-71 år. Legemiddelverket har ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad i denne metodevurderingen og tar utgangspunkt i alvorlighetsberegningen for karfilzomib. Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 8-12 QALY.

## **1.4 BEHANDLING AV MYELOMATOSE**

### **1.4.1 Behandling med panobinostat**

- Indikasjon

PanBD er indisert til behandling av voksne pasienter med residiverende og/eller refraktær myelomatose som har fått minst to tidligere behandlingsregimer inkludert bortezomib og et immunmodulerende legemiddel.

- Virkningsmekanisme

Panobinostat er en histondeacetylase (HDAC)-hemmer som hemmer den enzymatiske aktiviteten av HDAC ved nanomolare konsentrasjoner. HDAC katalyserer avspalting av acetylgrupper fra lysingrupper på histoner og noen ikke-histonproteiner. Hemmingen resulterer i stans av cellesyklus og/eller apoptose av enkelte transformerte celler.

- Dosering

Den anbefalte startdosen med panobinostat er 20 mg, tatt oralt én gang daglig, på dag 1, 3, 5, 8, 10 og 12 i en 21-dagers syklus. I første omgang bør pasienter behandles i åtte sykluser, men det anbefales at pasienter med klinisk nytte fortsetter behandlingen i ytterligere åtte sykluser. Den totale behandlingstiden er opptil 16 sykluser (48 uker). Panobinostat administreres i kombinasjon med

bortezomib og deksametason, som vist i tabellene under. Den anbefalte dosen av bortezomib er 1,3 mg/m<sup>2</sup> gitt som en injeksjon, mens den anbefalte dosen av deksametason er 20 mg tatt oralt.

Syklus 1-8 (3-ukers syklus)	Uke 1 Dager						Uke 2 Dager						Uke 3
Farydak	1		3		5		8		10		12		Pause
Bortezomib	1			4			8			11			Pause
Deksametason	1	2		4	5		8	9		11	12		Pause

Figur 1: Anbefalt doseringsplan for panobinostat i kombinasjon med bortezomib og deksametason (syklus 1-8).

Syklus 9-16 (3-ukers syklus)	Uke 1 Dager						Uke 2 Dager						Uke 3
Farydak	1		3		5		8		10		12		Pause
Bortezomib	1						8						Pause
Deksametason	1	2					8	9					Pause

Figur 2: Anbefalt doseringsplan for panobinostat i kombinasjon med bortezomib og deksametason (syklus 9-16).

- Bivirkninger

Rapporterte sikkerhetsdata basert på Panorama 1 [7]:

Sikkerhetsdata for panobinostat har blitt samlet for totalt 451 pasienter med myelomatose behandlet med panobinostat i kombinasjon med bortezomib og deksametason, og for totalt 278 pasienter behandlet med panobinostat som monoterapi.

Sikkerhetsdata rapportert er basert på Panorama 1 studien med 381 pasienter med myelomatose behandlet med 20 mg panobinostat én gang daglig tre ganger i uken i kombinasjon med bortezomib og deksametason, i et doseringsregime med 2 uker på og 1 uke av. Median varighet av eksponeringen i studien var 5,0 måneder. Kun 15,7 % av pasientene ble eksponert for studiebehandlingen i ≥ 48 uker.

De vanligste ikke-hematologiske bivirkningene var diaré, tretthet, kvalme og oppkast. Behandlingsrelatert hematologisk toksisitet inkluderte trombocytopeni, anemi, nøytropeni og lymfopeni.

QTcF > 480 og < 500 msek. ble registrert hos 1,3 % av pasientene og endring fra baseline på > 60 ms ble observert hos 0,8 % av pasientene. Ingen pasienter hadde en absolutt QTcF > 500 ms. Hjerteproblemer (oftest atrieflimmer, takykardi, palpitasjoner og sinustakykardi) ble rapportert hos 17,6 % av pasientene behandlet med PanBD versus 9,8 % av pasientene behandlet med placebo + bortezomib + deksametason, og hendelser med synkope ble rapportert hos henholdsvis 6,0 % versus 2,4 %. Seponering på grunn av bivirkninger, uavhengig av årsak, ble observert hos 36,2 % av pasientene. De vanligste bivirkningene som førte til seponering av behandlingen var diaré (4,5 %), asteni og tretthet (2,9 % for hver) og lungebetennelse (1,3 %).

Dødsfall under behandlingen som ikke skyldtes studiens indikasjon (myelomatose) ble rapportert hos 6,8 % av pasientene behandlet med PanBD versus 3,2 % av pasientene behandlet med placebo + bortezomib + deksametason.

For ytterligere informasjon, se preparatomtalen til panobinostat [7].

#### **1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis**

Det er utarbeidet nasjonale retningslinjer i 2016 for diagnostikk og behandling av myelomatose som for tiden er under revurdering [2]. Behandlingsretningslinjer for myelomatose er også beskrevet i Oncolex [3]. 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. Pasienter med myelomrelaterte symptomer bør vurderes for behandling med kjemoterapi. Dagens behandling har god symptomatisk effekt og forlenger levetiden hos de fleste.

Hos pasienter under 65 år er høydose melfalan etterfulgt av autolog stamcelletransplantasjon (HMAS) etablert primærbehandling. Før høydose melfalan gis vanligvis tre induksjonskurer, som regel med syklofosfamid, deksametason og bortezomib, samt syklofosfamid før mobilisering og høsting av stamceller.

Mange pasienter over 65-70 år som ikke er aktuelle for stamcelletransplantasjon vil behandles med et trippelregime med melfalan, prednisolon og bortezomib (MPV). Et regime med lenalidomid og deksametason kan være et alternativ, spesielt for eldre pasienter.

#### **1.4.3 Behandling ved tilbakefall og /eller refraktær sykdom [2]**

Valg av behandling ved tilbakefall 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. Tilbakefall defineres som 25 % økning av M-komponenten.

Behandlingstrengende tilbakefall foreligger hvis det tilkommer CRAB-kriterier, nye eller økning av ekstramedullære myelomer eller økning av M-komponenten.

Tidligere behandlingsregimer kan gjentas ved tilbakefall, men vil gi dårligere responsrater. I følge kliniske eksperter vil derfor de fleste pasienter få ny type behandling ved første tilbakefall. Det finnes i dag mange medikamenter og kombinasjoner for behandling ved tilbakefall. Det typiske sykdomsforløpet ved myelomatose er kjennetegnet av mange behandlingslinjer med tidsbegrensede effekter. Mellom 5 og 10 behandlingslinjer er ikke uvanlig.

Aktuelle legemiddelkombinasjoner kan være:

- Bortezomib og deksametason (Vd)
- Bortezomib, syklofosfamid og deksametason

- Bortezomib, talidomid og deksametason
- Lenalidomid og deksametason (Rd)
- Karfilzomib og deksametason (Kd)
- Panobinostat, bortezomib og deksametason
- Pomalidomid og deksametason

### **Behandling av 2. relaps og senere**

Karfilzomib (Kyprolis) er en proteasomhemmer som kan brukes ved tilbakefall hos pasienter som tidligere har fått bortezomib og imider (som lenalidomid, talidomid og pomalidomid). Daratumumab i andrelinje eller senere som kombinasjon med bortezomib og deksametason og som monoterapi i tredje linje er metodevurdert og nylig innført. Trippelkombinasjonen elotuzumab, lenalidomid og deksametason har fått markedsføringstillatelse (MT) som andrelinje behandling. Iksazomib er en nyere oral proteasomhemmer som også har fått MT i trippelkombinasjon med lenalidomid og deksametason.

Pomalidomid (Imnovid) er et immunmodulerende medikament (IMiD) i samme klasse som thalidomid og lenalidomid. Legemiddelet brukes i kombinasjon med lavdose deksametason til behandling av voksne med residiverende og refraktær myelomatose. Pomalidomid var tidligere refundert på individuell refusjon og det er registrert 130 brukere i 2016 basert på data fra Reseptregisteret. Kostnadseffektivitet er foreløpig ikke vurdert for norske forhold. Svenske legemiddelmyndigheter har vurdert kostnadseffektivitet av pomalidomid mot høydose deksametason og har besluttet å refundere behandlingen [8].

### **Legemiddelverkets vurdering av relevant sammenligningsalternativ**

Basert på godkjent bruksområde for panobinostat, gjeldende kliniske retningslinjer og innspill fra kliniske eksperter er det vanskelig å velge et sammenligningsalternativ for panobinostat. Panobinostat er den eneste HDAC-hemmer for behandling av residiverende og/eller refraktær myelomatose. I følge klinikere blir panobinostat svært lite brukt i praksis, og dersom det brukes er det gjerne senere enn 3. linje fordi det er andre og bedre medisiner som vil bli brukt først. Siste linje er en mer sannsynlig plassering, da det betraktes som en medikamentkombinasjon med liten effekt og betydelige bivirkninger.

Legemiddelverket erkjenner utfordringer i senere behandlingslinjer for behandling av myelomatose, og mener at det ikke er medikamenter som vil bli fortrent av panobinostat, siden panobinostat har vært brukt i Norge i noen år og har funnet sin plass i behandlingslinjen. Legemiddelverket mener på bakgrunn av dette at riktig sammeligningsalternativ for panobinostat trolig er best supportive care (BSC). Det vil være svært begrenset med klinisk dokumentasjon som evt. kan belyse kostnadseffektiviteten ved bruk av Farydak så langt ut i behandlingsforløpet og Legemiddelverket har derfor ikke etterspurt en slik helseøkonomisk analyse.

## 2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Panobinostat fikk markedsføringstillatelse i Norge 28-08-2015 til behandling av tilbakevendende og behandlingsrefraktær myelomatose pasienter som har fått minst 2 tidligere behandlingsregimer inkl. bortezomib og et immunmodulerende legemiddel. Dokumentasjonsgrunnlaget for sikkerhet og effekt ved godkjenning av panobinostat er basert på en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert, multisenter fase III-studie (PANORAMA I) [1] og en enarmet, åpen, multisenter fase II-studie (Studie DUS71 – PANORAMA II) [9].

### 2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studie ble identifisert, og vurdert relevant for metodevurderingen; PANORAMA I [1].

Effekt og sikkerhet av panobinostat i kombinasjon med bortezomib og deksametason ble evaluert i en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert, multisenter fase III-studie (PANORAMA I) med pasienter med residiverende eller residiverende og refraktær myelomatose, som tidligere hadde fått 1-3 behandlingslinjer. I studien fikk pasientene panobinostat (20 mg oralt én gang daglig, tre ganger i uka, i et doseringsregime med 2 uker på og 1 uke av), i kombinasjon med bortezomib (1,3 mg/m<sup>2</sup> injisert intravenøst) og deksametason (20 mg) (PanBD). Behandlingen ble maksimalt gitt i 16 sykluser.

Tabell 1: Oversikt over PANORAMA I-studien.

PANORAMA I-studie	
Design	Randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert, multisenter fase III-studie
Blinding	ja
Pasientpopulasjon	Residiverende eller residiverende og refraktær myelomatose, som tidligere hadde fått 1-3 behandlingslinjer.
Intervensjon	panobinostat + bortezomib + deksametason (n=387)
Komparator	placebo + bortezomib + deksametason (n=381)
Primært utfall	Progresjonsfri overlevelse (PFS)
Sekundære utfall	Total overlevelse (OS) Total respons Fullstendig respons Tilnærmet fullstendig respons Partiell respons
Oppfølgingstid	Varighet av oppfølging var 28,75 måneder i intervensjonsarmen og 29,04 måneder i komparatorarmen
Vanligste bivirkninger	Diaré, tretthet, kvalme, oppkast, trombocytopeni, anemi, nøydropeni og lymfopeni.

Median alder i studien var 63 år (28-84), hvorav 42,1 % av pasientene var eldre enn 65 år. Totalt 53,0 % av pasientene var menn og kaukasere utgjorde 65,0 % av studiepopulasjonen.

Totalt ble 768 pasienter randomisert i et 1:1-forhold til enten PanBD (n=387) eller placebo + bortezomib + deksametason (n=381), stratifisert etter tidligere bruk av bortezomib [Ja (n=336 (43,8 %)), Nei (n=432 (56,3 %))] og antall tidligere behandlingslinjer mot myelom [1 tidligere behandlingslinje (n=352 (45,8 %)), 2 til 3 tidligere behandlingslinjer (n=416 (54,2 %))]. Mer enn halvparten (57,2 %) av pasientene hadde tidligere gjennomgått stamcelletransplantasjon og 62,8 % av pasientene hadde hatt tilbakefall etter tidligere antineoplastisk behandling (f.eks. melfalan 79,6 %, deksametason 81,1 %, talidomid 51,2 %, cyklofosamid 45,3 %, bortezomib 43,0 %, kombinert bortezomib og deksametason 37,8 %, lenalidomid 20,4 %). Mer enn en tredjedel (35,8 %) av pasientene hadde hatt tilbakefall og var resistente mot tidligere behandling.

### **2.1.1 Forhåndsspesifiserte undergrupper med pasienter tidligere behandlet med bortezomib og et immunmodulerende legemiddel**

I den forhåndsspesifiserte undergruppen med pasienter tidligere behandlet med bortezomib og et immunmodulerende legemiddel (n=193), hadde 76 % av pasientene tidligere fått minst to behandlingsregimer. I denne undergruppen med pasienter (n=147), var median varighet av behandlingen 4,5 måneder i armen med PanBD og 4,8 måneder i armen med placebo + bortezomib + deksametason. Median PFS (95 % KI) var 12,5 måneder (7,26, 14,03) i armen med PanBD og 4,7 måneder (3,71, 6,05) i armen med placebo + bortezomib + og deksametason [HR: 0,47 (0,31, 0,72)]. Disse pasientene hadde i median fått tre tidligere behandlinger.

Dette er den undergruppen som fikk markedsføringstillatelse, og som denne metodevurderingen er avgrenset til.

### **2.1.2 Indirekte sammenlikning (ITC) og nettverksmetaanalyse (NMA)**

Novartis har valgt pomalidomid som komparator i den helseøkonomiske analysen, siden både panobinostat og pomalidomid er anbefalt for behandling etter 2. relaps eller senere. Direkte sammenliknende studier mellom panobinostat og pomalidomid finnes ikke på nåværende tidspunkt. Novartis har derfor gjennomført et litteratursøk med tidsavgrensning 2003 til mai 2014 og utarbeidet en nettverksmetaanalyse (NMA). Studiene i NMAen inkluderte pasienter med residiverende og/eller refraktær myelomatose: kliniske studier eller fase II-IV randomiserte kontrollerte studier (RCTs) som rapporterte primære utfallsdata på engelsk for følgende legemidler: bortezomib (BTZ), carfilzomib (CAR), ixazomib (IXA) lenalidomid (LEN), PAN, pomalidomid (POM) og thalidomid (THAL). Litteratursøket og NMA er beskrevet og vurdert i detalj Appendiks 2.

### **Legemiddelverkets vurdering**

Det er betydelige svakheter i evidensgrunnlaget som i stor grad svekker troverdigheten til analysen. Det er også svakheter i valgene rundt analysemetodikk som svekker troverdigheten. De betydelige svakhetene ved valg av studier som skulle inngå i Novartis hovedanalyse gjør at Legemiddelverket mener denne

analysen alene ikke kan brukes som beslutningsgrunnlag for å konkludere om relativ effekt av PanBD sammenliknet med pomalomid+ deksametason. Legemiddelverket finner også sprikende funn i litteraturen når det gjelder både størrelse og retning på relativ effekt for disse regimene. Legemiddelverket mener det er vanskelig å konkludere både om størrelse og retning for eventuelle effektforskjeller i en sammenlikning av disse regimene.

Basert på de betydelige svakhetene som er beskrevet i avsnittene over og i Appendiks 2, kan det basert på foreliggende NMA, ikke konkluderes hvorvidt PanBD gir forlenget tid til progresjon og bedret totaloverlevelse sammenliknet med pomalidomid +dekametason hos voksne pasienter med residiverende og/eller refraktær myelomatose.



## 3 PICO<sup>1</sup>

### 3.1 PASIENTPOPULASJON

#### Norsk klinisk praksis

Denne metodevurderingen gjelder bruk f.o.m. tredjelinje med PanBD hos pasienter med tilbakevendende og/eller behandlingsrefraktær myelomatose som har fått minst 2 tidligere behandlingsregimer inkl. bortezomib og et immunmodulerende legemiddel. Iht. norske behandlingsretningslinjer vil behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis for pasienter i 3.linjebehandling eller senere være bortezomib, lenalidomid, daratumumab eller karfilzomib, avhengig av hva som er gitt i 1. og 2.linjesbehandling. Kliniske eksperter Legemiddelverket har konsultert bekrefter dette. I tillegg vil PanBD og pomalidomid være aktuelle kandidater. PanBD har vært tilgjengelig i Norge siden 2015 og er et etablert behandlingstilbud. I følge klinikere brukes imidlertid PanBD i siste linje når de fleste legemiddelkombinasjoner er utprøvd.

#### Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Effektdokumentasjonen er hentet fra PANORAMA I studien. Tabellen nedenfor gir en oppsummering av pasientkarakteristika for pasientene i studien, dvs for undergruppen med pasienter tidligere behandlet med bortezomib og et immunmodulerende legemiddel og minst to behandlingsregimer (n=147). For mer informasjon se 2.1.1 og Appendiks 2.

Tabell 2: Pasientkarakteristika

Baseline characteristics	Panobinostat plus BTZ-DEX (n = 73)	Placebo plus BTZ-DEX (n = 74)
Median age (range), years	61.0 (33-79)	60.5 (32-77)
Time since diagnosis, median (range), months	52.9 (10.3-308.1)	46.3 (11.9-164.8)
Women, n (%)	32 (43.8)	41 (55.4)
ECOG performance status		
0	41 (56.2)	26 (35.1)
≤ 1	32 (43.8)	45 (60.8)
MM category, n (%)		
Relapsed	39 (53.4)	30 (40.5)
Relapsed and refractory	34 (46.6)	43 (58.1)
Other	0 (0.0)	1 (1.4)
Prior ASCT, n (%)	54 (74.0)	47 (63.5)
Prior lines of therapy, n (%)		
2	32 (43.8)	31 (41.9)
3	40 (54.8)	43 (58.1)
> 3	1 (1.4)	0 (0.0)
Prior therapies, n (%)		

<sup>1</sup> Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Baseline characteristics	Panobinostat plus BTZ-DEX (n = 73)	Placebo plus BTZ-DEX (n = 74)
BTZ	73 (100.0)	74 (100.0)
Len	28 (38.4)	37 (50.0)
Thalidomide	63 (86.3)	50 (67.6)
Melphalan	65 (89.0)	57 (77.0)
BTZ and Len	28 (38.4)	37 (50.0)
BTZ and IMiDs	73 (100.0)	74 (100.0)
BTZ and DEX	69 (94.5)	74 (100.0)
Cyclophosphamide	38 (52.1)	32 (43.2)
Dex	69 (94.5)	74 (100.0)
Doxorubicin	27 (37.0)	31 (41.9)
Etoposide	10 (13.7)	6 (8.1)
Prednisolone	9 (12.3)	9 (12.2)
Prednisone	9 (12.3)	8 (10.8)
Vincristine	24 (32.9)	24 (32.4)
Other	26 (35.6)	26 (35.1)

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

Legemiddelverket har valgt å ikke vurdere den helseøkonomiske modellen levert inn av Novartis.

### Legemiddelverkets vurdering

Medianalderen til pasientene i studien var 62,1 år hvor omtrent halvparten av pasientene var mannlige. Pasientpopulasjonen i norsk klinisk praksis vil trolig være noe eldre enn de som er inkludert i studiene. Baseline karakteristikene vedrørende alder, kjønn, rase og ECOG-status var godt balansert mellom de to armene. Prosentandelen av pasienter som hadde fått en tidligere linje med anti-MM-terapi var 50,9% i PanBD-armen og 52,0% i PBO + BTZ + DEX-armen og prosentandelen pasienter med 2 eller 3 tidligere linjer med anti-MM-terapi var 48,5% i PanDB-armen og 48,0% i PBO + BTZ + DEX-armen. Dette er i samsvar med pasientpopulasjonen i norsk klinisk praksis.

## 3.2 INTERVENSJON

### Norsk klinisk praksis

I det nasjonale handlingsprogrammet anbefales bruk av både PanBD og PomD i samme linje til pasienter etter 2. relaps eller senere. Hva som er styrende for valg av behandlingsregime, er varierende og ofte individuelt tilpasset den enkelte pasient og behandlende leges preferanser. For eksempel kan legemidlenes bivirkningsprofil være viktig. Innspill fra kliniske eksperter indikerer at PanBD har begrenset effekt og betydelige bivirkninger, men de vurderer at legemidlet har en plass i siste linje for noen pasienter. Panobinostat har vært tilgjengelig på individuell refusjon siden 2015, og har vært brukt i hele denne perioden. Det antas at panobinostat vil bli gitt i henhold til preparatomtalen.

Startdosen for panobinostat er 20mg 1 gang daglig, på dag 1, 3, 5, 8, 10 og 12 i en 21-dagers syklus (3 uker). Pasienten bør først behandles i 8 sykluser. Ved klinisk nytte anbefales ytterligere behandling i 8 sykluser. Total behandlingstid er opptil 16 sykluser (48 uker). Det er vanlig at pasientene får behandling så

lenge de har effekt og tolererer behandlingen. Dette er en individuell vurdering og dermed vil behandlingens lengde variere noe fra pasient til pasient.

#### **Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)**

Dosering i den kliniske studien gjenspeiler anbefalt dosering i preparatomtalen.

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

Legemiddelverket har valgt å ikke vurdere den helseøkonomiske modellen levert inn av Novartis.

#### **Legemiddelverkets vurdering**

I den innsendte dokumentasjonen er PanBD brukt i henhold til godkjent preparatomtale. I dagens kliniske praksis benyttes PanBD generelt lenger ut i behandlingsforløpet dvs. lenger ut enn 3.-4. linje.

### **3.3 KOMPARATOR**

#### **Norsk klinisk praksis**

PanBD angis som behandlingsalternativ etter 2. relaps eller senere i nasjonale retningslinjer. I tillegg er pomalidomid i kombinasjon med deksametason og daratumumab godkjent for samme linje. I følge klinikere har alle de godkjente medikamentene effekt ved tilbakefall og kan brukes. Behandling av myelomatose vil ofte innebære 5-10 behandlingssekvenser. Studier av optimal rekkefølge av medikamentene som bør gis ved relaps 1,2,3 osv., fins ikke. Pasienter får gjentatte tilbakefall og bør i prinsippet få anledning til å prøve mange medikamenter, også de gamle, fordi det er vanskelig å forutsi hvilket medikament som fungerer best.

#### **Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)**

Bortezomib + deksametason er komparator i den kliniske studien.

Det er noe avvik i dosering av bortezomib i PANORAMA I studien sammenliknet med anbefalinger i preparatomtalene og klinisk praksis. Hovedandelen av pasientene fikk bortezomib (1,3 mg / m<sup>2</sup> intravenøst) to ganger i uken i starten av studien. I klinisk praksis gis bortezomib subkutant og ofte kun med en injeksjon per uke. Deksametason (20 mg, oralt) ble administrert på dagene etter administrasjon av bortezomib. Bortezomib ble redusert til en injeksjon en gang i uken senere, med deksametason administrert på dagen og etter administrering av bortezomib.

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

I den innsendte helseøkonomiske modellen er pomalidomid brukt som komparator. Legemiddelverket har valgt å ikke vurdere den helseøkonomiske modellen levert inn av Novartis. Se avsnitt 2.1.1

#### **Legemiddelverkets vurdering**

Det finnes en lang rekke kombinasjoner som er publisert og som kan være aktuelle komparatorer. Bortezomib + deksametason er anbefalt kombinasjonsbehandling i henhold til norske retningslinjer etter 2. relaps og senere. I praksis mener klinikere at PanoBD vil bli brukt senere enn 3. linje fordi det er andre og bedre medisiner som vil bli brukt først. Siste linje er sannsynlig. PanoBD betraktes som en

medikamentkombinasjon med liten effekt og betydelige bivirkninger.

Legemiddelverket mener derfor at riktig sammeligningsalternativ for panobinostat trolig er best supportive care (BSC) og ikke annen aktiv behandling som bortezomib + deksametason eller pomalidomid.

### 3.4 UTFALLSMÅL

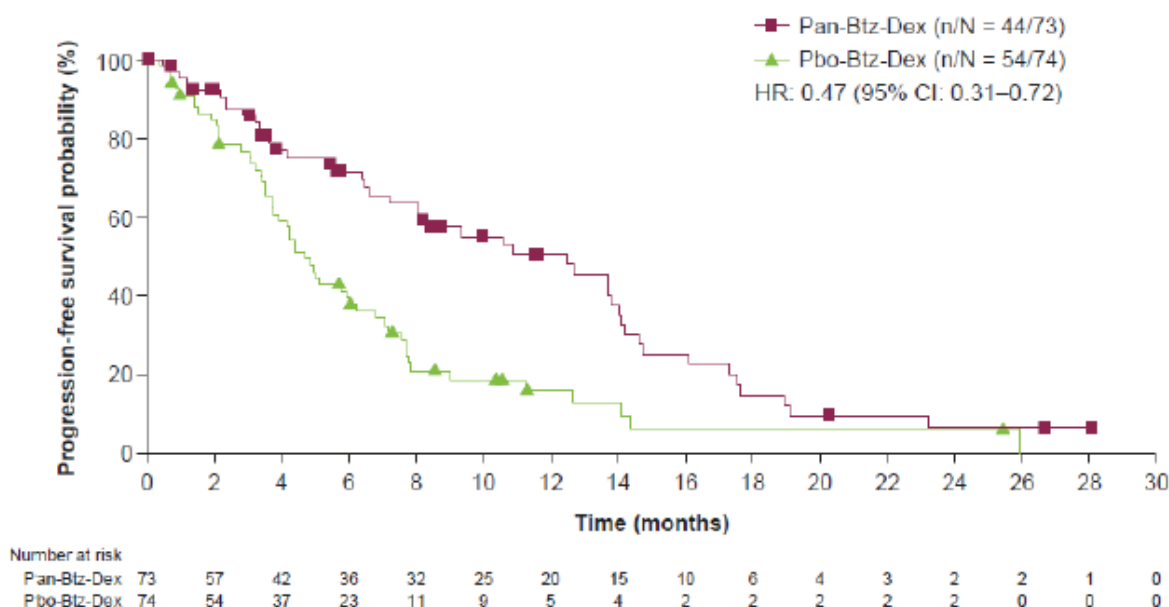
#### 3.4.1 Effekt

##### Innsendt klinisk dokumentasjon

Resultatene fra den forhåndsspesifiserte undergruppen i PANORAMA I studien, dvs. pasienter som tidligere hadde fått minst to behandlingsregimer inkludert bortezomib og et immunmodulerende legemiddel (n=147), er brukt som grunnlag for den relative effekten av PanBD sammenlignet med placebo + bortezomib + deksametason. Se kap. 2 for beskrivelse av studien.

I denne undergruppen med pasienter var median varighet av behandlingen 4,5 måneder i armen med PanBD og 4,8 måneder i armen med placebo + bortezomib + deksametason. Median PFS (95 % KI) var 12,5 måneder (7,26, 14,03) i armen med PanBD og 4,7 måneder (3,71, 6,05) i armen med placebo + bortezomib + og deksametason [HR: 0,47 (0,31, 0,72)]. Disse pasientene hadde en median på tre tidligere behandlinger.

Figur 3: Kaplan-Meier-plot av progresjonsfri overlevelse hos pasienter med myelomatose som tidligere hadde fått minst to behandlingsregimer inkludert bortezomib og et immunmodulerende legemiddel.



Tabell 3 presenterer effektresultatene for undergruppepopulasjonen som hadde fått minst to behandlingsregimer tidligere, inkludert bortezomib og et immunmodulerende legemiddel. Resultatene indikerer en signifikant høyere median PFS for pasienter behandlet med PanBD sammenlignet med

bortezomib + deksametason. Median PFS ble forlenget med 7,8 måneder, noe som representerte en 53% reduksjon i risikoen for progresjon.

Total overlevelse (OS) var det viktigste sekundære endepunktet. Basert på den foreløpige OS-analysen (data cut-off august 2014), ble median OS forlenget (med 6,0 måneder fra 19,5 måneder til 25,5 måneder) hos pasienter behandlet med panobinostat trippel kombinasjon sammenlignet med BTZ plus DEX, men forskjellen var ikke statistisk signifikant.

Tabell 3: sekundære utfallsmål hos pasienter med myelomatose som tidligere hadde fått minst to behandlingsregimer inkludert bortezomib og et immunmodulerende legemiddel

	Prior IMiD plus BTZ and at least two prior regimens	
	Panobinostat plus BTZ and DEX (n = 73)	Placebo plus BTZ and DEX (n = 74)
<b>Median PFS, måneder</b>	12.5	4.7
<b>HR (95% KI)</b>	0.47 (0.32-0.72)	
<b>Median OS, måneder</b>	25.5*	19.5
<b>HR (95% KI)</b>	1.01 (19.6-34.3)	
<b>ORR, % (95% KI)</b>	58.9 (46.8-70.3)	39.2 (28.0-51.2)
<b>CR/nCR, % (95% CI)</b>	21.9 (13.1-33.1)	8.1 (3.0-16.8)
<b>Median tid til respons, måneder (95% KI)</b>	1.54 (1.41-2.56)	NE (2.10-NE)
<b>Median varighet av respons, måneder (95% KI)</b>	11.99 (9.69-13.37)	6.97 (4.86-13.40)
<b>Median TTP, måneder (95% KI)</b>	12.68 (8.34-14.19)	3.99 3.75-6.80)

\*oppdatert OS-data fra San-Miguel et al. (2015)

### Innsendt modell

Legemiddelverket har valgt å ikke vurdere den helseøkonomiske modellen levert inn av Novartis.

### Legemiddelverkets vurdering

Median varighet av behandlingen var 4,5 måneder i armen med PanBD og 4,8 måneder i armen med placebo + bortezomib + deksametason. Dette er i samsvar med bruken av PanBD i norsk klinisk praksis. En median forlenget OS på 6,0 måneder ble observert i PanBD armen i undergruppen av pasienter som hadde fått minst to tidligere regimer, inkludert BTZ og IMiD, men den endelige OS-analysen er ikke klar enda.

### 3.4.2 Bivirkninger

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

AE, n (%)	Prior IMiD				Prior BTZ + IMiD				≥2 prior regimens including BTZ and an IMiD			
	PAN-BTZ-Dex (n = 241)		Pbo-BTZ-Dex (n = 239)		PAN-BTZ-Dex (n = 92)		Pbo-BTZ-Dex (n = 99)		PAN-BTZ-Dex (n = 72)		Pbo-BTZ-Dex (n = 73)	
	All	Grade 3/4	All	Grade 3/4	All	Grade 3/4	All	Grade 3/4	All	Grade 3/4	All	Grade 3/4
Diarrhea	167 (69)	63 (26)	97 (41)	19 (8)	67 (73)	28 (30)	46 (47)	13 (13)	55 (76)	24 (33)	34 (47)	11 (15)
Fatigue/asthenia	144 (60)	61 (25)	93 (39)	28 (12)	55 (60)	23 (25)	44 (44)	12 (12)	43 (60)	19 (26)	36 (49)	10 (14)
Peripheral neuropathy	149 (62)	41 (17)	160 (67)	34 (14)	51 (55)	14 (15)	52 (53)	9 (9)	42 (58)	12 (17)	39 (53)	5 (7)
Nausea	89 (37)	14 (6)	54 (23)	2 (1)	35 (38)	8 (9)	21 (21)	1 (1)	27 (38)	8 (11)	16 (22)	1 (1)
Peripheral edema	70 (29)	4 (2)	48 (20)	0	18 (20)	2 (2)	18 (18)	0	16 (22)	2 (3)	11 (15)	0
Vomiting	65 (27)	17 (7)	32 (13)	4 (2)	24 (26)	6 (7)	10 (10)	2 (2)	18 (25)	4 (6)	7 (10)	2 (3)
Hypokalemia	65 (27)	47 (20)	30 (13)	11 (5)	24 (26)	19 (21)	17 (17)	6 (6)	18 (25)	15 (21)	12 (16)	5 (7)
Decreased appetite	62 (26)	6 (3)	30 (13)	3 (1)	21 (23)	1 (1)	13 (13)	0	16 (22)	1 (1)	10 (14)	0
Upper respiratory tract infection	60 (25)	7 (3)	40 (17)	4 (2)	30 (33)	4 (4)	17 (17)	0	21 (29)	4 (6)	12 (16)	0
Pyrexia	62 (26)	3 (1)	34 (14)	5 (2)	14 (15)	0	13 (13)	3 (3)	10 (14)	0	10 (14)	3 (4)
Constipation	59 (25)	3 (1)	73 (31)	3 (1)	25 (27)	2 (2)	32 (32)	2 (2)	19 (26)	2 (3)	20 (27)	2 (3)
Cough	54 (22)	1 (0.4)	46 (19)	0	22 (24)	0	20 (20)	0	19 (26)	0	15 (21)	0
Abdominal pain	40 (17)	5 (2)	28 (12)	3 (1)	21 (23)	2 (2)	11 (11)	2 (2)	17 (24)	1 (1)	8 (11)	2 (3)

AE, n (%)	Prior IMiD				Prior BTZ + IMiD				≥2 prior regimens including BTZ and an IMiD			
	PAN-BTZ-Dex (n = 241)		Pbo-BTZ-Dex (n = 239)		PAN-BTZ-Dex (n = 92)		Pbo-BTZ-Dex (n = 99)		PAN-BTZ-Dex (n = 72)		Pbo-BTZ-Dex (n = 73)	
	All	Grade 3/4	All	Grade 3/4	All	Grade 3/4	All	Grade 3/4	All	Grade 3/4	All	Grade 3/4
Thrombocytopenia	234 (97)	162 (67)	199 (84)	85 (36)	89 (97)	63 (69)	88 (90)	47 (48)	70 (97)	49 (68)	65 (90)	32 (44)
Leukopenia	199 (83)	57 (24)	121 (51)	24 (10)	77 (84)	18 (20)	54 (55)	12 (12)	60 (83)	15 (21)	40 (55)	8 (11)
Lymphopenia	202 (84)	130 (54)	177 (74)	97 (41)	76 (83)	46 (50)	74 (75)	46 (47)	60 (83)	35 (49)	56 (77)	36 (49)
Neutropenia	193 (80)	89 (37)	86 (36)	30 (13)	74 (80)	33 (36)	45 (46)	17 (17)	60 (83)	29 (40)	33 (45)	12 (16)
Anemia	145 (60)	41 (17)	133 (56)	51 (21)	53 (58)	17 (19)	55 (56)	19 (19)	42 (58)	15 (21)	42 (58)	15 (21)

#### Innsendt modell

Legemiddelverket har valgt å ikke vurdere den helseøkonomiske modellen levert inn av Novartis.

#### Legemiddelverkets vurdering

Når det gjelder behandlingsbivirkninger, var PanBD forbundet med betydelig forverring av livskvalitet i behandlingsperioden. I PanBD-armen var det konsekvent flere grad 3/4 bivirkninger (96% vs. 82%), og alvorlige bivirkninger (60% vs. 42%). Bivirkninger som førte til seponering av behandlingen var 36% vs. 20%, og bivirkninger som førte til dosejustering eller midlertidig doseavbrudd var 89% vs. 76%. Flere pasienter fikk sykehusinnleggelse på grunn av bivirkninger i PanBD-gruppen (55% vs. 37%). De viktigste rapporterte bivirkningene forbundet med PanBD var trombocytopeni (G3-4: 67,4% vs. 31,3) med tilhørende blødning (33,3% av 10,3% av pasientene fikk minst en trombocyttransfusjon). Andre viktige bivirkninger var nøytropeni (G 3: 34,5% vs. 11,4%, G 4: 6,6% vs. 2,4%), alvorlige infeksjoner (G3-4: 20,5% vs. 15,6%) og diaré (G3-4: 25,5% vs. 8,2%).

## 4 ØKONOMISK ANALYSE

Novartis har sendt inn en helseøkonomisk analyse der panobinostat er sammenlignet med pomalidomid. Resultatene i analysen som Novartis sendte inn viser at panobinostat med Novartis sine forutsetninger er en dominant behandling sammenliknet med pomalidomid. Dette innebærer lavere kostnader og høyere helsenytte enn komparator, og at panobinostat er en kostadseffektiv behandling. Legemiddelverket har ikke vurdert den helseøkonomiske analysen, da grunnlaget for denne (den indirekte effektsammenligningen) var for usikker og at en mer relevant komparator vurderes å være best supportive care.

### 4.1 BEREGNING AV LEGEMIDDELKOSTNADER

Legemiddelverket har laget en oversikt over legemiddelkostnader for de meste brukte legemiddelalternativene innen myelomatose. Vi har ikke regnet på kostnader av kombinasjonsbehandlinger. Anslaget baserer seg ikke på antagelser for hvor mange pasienter som behandles med de ulike legemidlene eller hvilke legemidler det kan være aktuelt å erstatte, anslaget er utelukkende gjort for å illustrere prisforskjeller. Beregningene er gjort med bakgrunn i anbefalt standarddose og pakningspris(er) tilknyttet denne, dersom ikke annet er oppgitt. Kostnadsforskjeller relatert til tidsbruk ved administrasjon er ikke inkludert. Det er beregnet en gjennomsnittlig månedskostnad og denne vil for en del av legemidlene/indikasjonene være basert på ulik total behandlingsvarighet (12-96 uker).

Tabell 4: Månedskostnader i LIS AUP inkl. mva for ulike legemidler til behandling av myelomatose.

Legemiddel	Månedskostnad i LIS AUP per pasient (NOK)	Administrasjonsform
Karfilzomib* (Kyprolis)	██████████	Infusjon
Daratumumab** (Darzalex)	██████████	Infusjon
Bortezomib (Velcade)	██████████	Injeksjon
Lenalidomid*** (Revlimid)	██████████	Kapsler
Pomalidomid**** (Imnovide)	██████████	Kapsler
Panobinostat (Farydak)	██████████	Kapsler

Er innført av Beslutningsforum ved følgende indikasjoner:

\* I kombinasjon med deksametason f.o.m. 2. linje.

*\*\*I kombinasjon med bortezomib f.o.m. 2. linje, og i monoterapi f.o.m. 3. linje.*

*\*\*\* Innførte bruksområde for lenalidomid:*

*-I kombinasjon med deksametason ved ubehandlet myelomatose hvor transplantasjon ikke er aktuelt dersom pasienten ikke kan få standardbehandling med kombinasjonsregiment med bortezomib/melfalan/prednisolon.*

*-I kombinasjon med deksametason hos pasienter som har fått minst én tidligere behandling.*

*Ikke besluttet enda: Lenalidomid som monoterapi til vedlikeholdsbehandling ved nydiagnostisert myelomatose, etter gjennomgått autolog stamcelletransplantasjon.*

*\*\*\*\* Er under vurdering i Nye Metoder*



## 5 BUDSJETTKONSEKVENSER

---

### Budsjettkonsekvenser

Tall fra Reseptregisteret viser et stabilt pasientantall. Det var 25 pasienter i 2016 og 26 pasienter i 2017, med en omsetning på 4,5 millioner NOK (maks AUP) i 2017.

I Novartis sine budsjettberegninger vil innføring av PanBD føre til en besparelse på ca. 4 millioner kroner i femte året.

Deres beregninger tar utgangspunkt i følgende antagelser:

- Velcade (bortezomib) er i ferd med å gå av patent og generiske produkter forventes å komme inn i markedet. Novartis antar at generisk konkurranse vil føre til en LIS-rabatt på ca. 90%.
- 4 måneders gjennomsnittlig behandlingsvarighet for pasienter som bruker PanBD.
- Stabilt pasientantall og en positiv beslutning i Beslutningsforum vil ikke øke antall brukere.

Med antagelsene over estimerer Novartis at innføring av Farydak vil føre til en besparelse på ca. 4 millioner kroner i år fem. [REDACTED]

Det er usikkert hvor stort prisfallet på Velcade blir etter at generisk konkurranse oppstår. Med utgangspunkt i forutsetningen om et stabilt marked så mener Legemiddelverket at budsjettvirkningene vil kunne være noen millioner per år i år fem, men sannsynligvis lavere enn dette. Potensielt kan budsjettkonsekvensen være innsparinger dersom Velcade faller tilstrekkelig lavt.

## 6 LEGEMIDDELVERKETS TOTALVURDERING

---

### Legemiddelverkets totalvurdering

Legemiddelverket har vurdert innlevert dokumentasjon for PanBD fra Novartis. Regimet PanBD er allerede tatt i bruk i spesialisthelsetjenesten, og er per i dag etablert behandling. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med mener medikamentkombinasjonen har begrenset effekt og betydelige bivirkninger, men vurderer at legemidlet har en plass i siste linje for noen pasienter. Det er sannsynlig at panobinostat i mange tilfeller ikke vil bli erstattet av andre legemidler og at riktig sammeligningsalternativ trolig vil være best supportive care (BSC). Det vil være svært begrenset med klinisk dokumentasjon som evt. kan belyse kostandseffektiviteten ved bruk av Farydak så langt ut i behandlingsforløpet og Legemiddelverket har derfor ikke etterspurt en slik helseøkonomisk analyse.

Den økonomiske modellen som ble innlevert er en cost-utility-analyse (CUA) som baserer seg på effektestimater fra en NMA der PanBD sammenlignes med andre legemidler mot residiverende og/eller refraktær myelomatose. Mangelen på pomalidomid i nettverket stiller spørsmålstegn ved resultatene. Det er stor usikkerhet i innlevert dokumentasjon og vanskelig å danne seg en oppfatning av effekt og bivirkninger av legemidlet sammenliknet med alternative behandlinger, men Novartis sine resultater viser at panobinostat er dominant behandling sammenliknet med pomalidomide. Estimaterne fra NMA'en vurderes å ha for høy usikkerhet til å kunne benyttes i en CUA. Både grunnet usikkerheten i effektestimatene og relevans av valgt sammenlikningsalternativ har Legemiddelverket ikke vurdert den økonomiske modellen levert inn av Novartis.

PanBD har vært tilgjengelig i Norge siden 2015 under individuell refusjon og er allerede et godt etablert behandlingstilbud for et begrenset og stabilt antall pasienter langt ut i behandlingsforløpet med myelomatose.

Statens legemiddelverk, 29-10-2018

Elisabeth Bryn (e.f.)  
enhetsleder

Ashkan Kourdalipour  
Fredrik Holmboe  
Ania Urbaniak

Saksutredere

## **VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT**

---

Novartis er i stor grad enige med vurderingene som Legemiddelverket har gjort. Residiverende og/eller refraktær myelomatose er en alvorlig sykdom der pasientene ofte får 5-10 behandlingslinjer. Farydak er den eneste HDAC-hemmeren godkjent for behandling av residiverende og/eller refraktær myelomatose i Norge. Legemiddelet brukes hovedsakelig i senere behandlingslinjer og kan være et nyttig behandlingsalternativ for pasienter med få eller ingen andre behandlingsmuligheter.

Farydak er allerede tatt i bruk i spesialisthelsetjenesten, og er per i dag en godt etablert behandling som «siste»- linjebehandling av myelomatose. Salget er stabilt og forventes å ligge på ca 3-4 millioner kroner årlig. En positiv beslutning fra Beslutningsforum forventes ikke å øke salget.

Novartis mener at Farydak er et etablert behandlingsalternativ som norske myelomatosepasienter bør få tilgang til når andre legemidler har sviktet. En negativ avgjørelse fra Beslutningsforum vil frata norske pasienter et behandlingsalternativ som i flere år har vært etablert behandling i Norge

## APPENDIKS 2

---

### Indirect treatment comparison

#### **Approach 1: Network Meta-Analysis (NMA)**

A systematic literature review (SLR) based on a search from January 2003 to May 2014 was conducted to inform the NMA. The review was conducted in Ovid of MEDLINE® and Embase databases. Studies of interest included those specifically focusing on relapsed/refractory MM: clinical trials or phase II–IV randomized controlled trials (RCTs) reporting on primary outcome data in English for the following agents: BTZ, carfilzomib (CAR), ixazomib (IXA), lenalidomide (LEN), PAN, pomalidomide (POM), and thalidomide (THAL). References reporting phase I/II studies (unless phase II results were separately reported), retrospective studies, analyses of prognostic factors, studies of patients without relapsed/refractory MM, studies of interventions used as induction or maintenance therapy, and studies using sequential treatments rather than a single agent or treatment combination were excluded.

Data were derived from five published multi-arm RCTs in patients with rrMM. In addition, results of a retrospective matched-pairs comparison analysis using propensity score matching was used to provide evidence for the efficacy of BTZ+DEX versus DEX because no clinical trial was identified for this comparison. The final evidence network (Figure 4) was based on the following studies:

- PANORAMA-1, the pivotal phase 3 study for PAN (n = 768), provides data for PAN+BTZ+DEX versus BTZ+DEX<sup>2</sup>.
- Pooled data from the MM-009 and MM-010 trials, the two pivotal phase 3 studies for LEN (n = 704) provide data for LEN+DEX versus DEX<sup>3</sup>.
- DOXIL-MMY-3001, a phase 3 study assessing the benefit of the addition of doxorubicin (DOX) (n = 646), provides data for BTZ+DOX versus BTZ<sup>4</sup>.

---

<sup>2</sup> 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. 1195-206.

<sup>3</sup> Dimopoulos, M., et al., Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2007. 357(21): p. 2123-32.

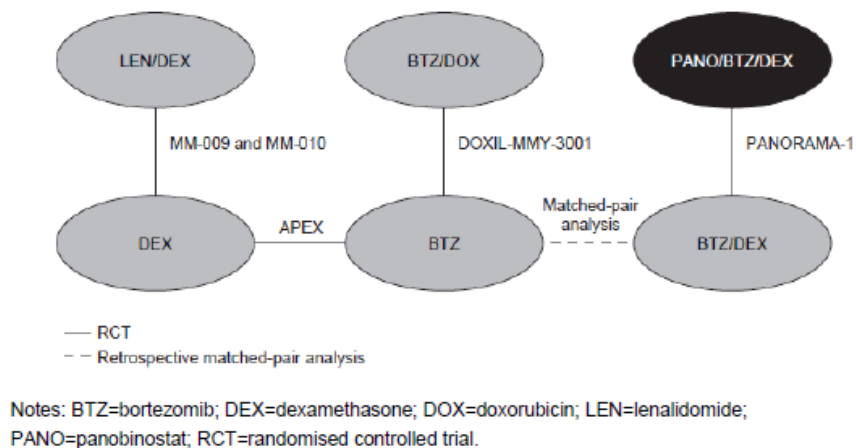
Dimopoulos, M.A., et al., Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia*, 2009. 23(11): p. 2147-52.

Weber, D.M., et al., Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med*, 2007. 357(21): p. 2133-42.

<sup>4</sup>Orlowski, R.Z., et al., Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. *J Clin Oncol*, 2007. 25(25): p. 3892–901.

- APEX, the pivotal phase 3 trial for BTZ (n = 669), provides data for BTZ versus high-dose DEX<sup>5</sup>.
- A retrospective matched-pair analysis of data for 218 patients provides data for BTZ+DEX versus BTZ<sup>6</sup>.

Figure 4. Evidence network for the common comparator method



Based on the results of the NMA, PAN+BTZ+DEX therapy was shown to be non-inferior to all five comparator regimens for PFS, TTP and CR+nCR (Table X). For PFS and time to treatment progression (TTP) differences were statistically significant better except for PAN+BTZ+DEX versus LEN+DEX and BTZ+DOX. Although OS data are not yet mature for the PANORAMA-1 trial, the analysis indicated a similar OS for PAN+BTZ+DEX against all comparators except for DEX where PAN+BTZ+DEX was significantly better.

<sup>5</sup> Richardson, P.G., et al., Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2005. 352(24): p. 2487–98.

<sup>6</sup> Dimopoulos, M.A., et al., Retrospective matched-pair analysis of the efficacy and safety Of bortezomib plus dexamethasone versus bortezomib monotherapy in patients (Pts) with relapsed multiple myeloma (MM). Poster presented at the 55th ASH Annual Meeting and Exposition, 7–10 December 2013, New Orleans, Louisiana, USA.

**Table 8. Summary of the results of the indirect treatment comparison**

	PAN+BTZ+DEX	BTZ+DEX	BTZ	DEX	LEN+DEX	BTZ+DOX
PFS HR (± CrI) <sup>a</sup>	1.00	1.60 (1.32, 1.92)	2.77 (1.54, 4.62)	5.11 (2.51, 9.20)	1.87 (0.87, 3.49)	1.66 (0.87, 2.90)
TTP HR (± CrI) <sup>b</sup>	1.00	1.67 (1.37, 2.01)	2.92 (1.60, 4.95)	5.40 (2.62, 10.00)	1.91 (0.90, 3.60)	1.61 (0.83, 2.85)
OS (± CrI) <sup>c</sup>	1.00	1.15 (0.91, 1.45)	1.25 (0.65, 2.19)	2.23 (1.03, 4.16)	1.22 (0.53, 2.39)	0.91 (0.42 to 1.72)
CR/nCR (± CrI) <sup>d</sup>	1.00	0.50 (0.34, 0.69)	0.44 (0.14, 1.04)	0.05 (0.01, 0.15)	0.49 (0.08, 1.63)	0.60 (0.17, 1.51)

a Values > 1 indicate shorter PFS than for PAN+BTZ+DEX.

b Values > 1 indicate shorter TTP than for PAN+BTZ+DEX.

c Values > 1 indicate shorter OS than for PAN+BTZ+DEX.

d Values < 1 indicate lower rate of CR+nCR than for PAN+BTZ+DEX.

An additional analysis adjusting for patient selection and baseline characteristics (i.e. Matching-adjusted indirect comparison, MAIC) was performed for PFS and OS between PAN+BTZ+DEX vs LEN+DEX<sup>7</sup>. All available variables were used in matching; age, sex, time since diagnosis, ECOG score, prior number of treatments, prior treatments (IMiD and BTZ) and serum  $\beta$ 2-microglobulin level. Patients who previously received LEN were excluded. The resulting sample size of 137 patients for PAN+BTZ+DEX was compared to 353 LEN+DEX patients. The resulting HR vs PAN+BTZ+DEX of 1.002 for PFS and 1.052 for OS did not indicate any difference between those two regimens.

### SLV assessment

The NMA was based on a SLR from June 2014 and the Company did not submit an updated version. The full SLR report was not provided and instead a very limited information on the study selection was included in the documentation. The original search criteria included pomalidomide that yielded 9 references whereas the updated search conducted between January 2013 and May 2014 identified one reference for daratumumab. Nevertheless, the Company did not consider these two drugs in the network and the reasons are unclear.

The network is very limited. No statistical assessment of heterogeneity was conducted because except for LEN+DEX there was only one trial per treatment available. Similarly, because of the lack of closed loops the consistency assessment between direct and indirect comparison could not be performed. Since four trials were required to establish a link between PAN+BTZ+DEX and LEN+DEX, the uncertainty around the estimated relative treatment effect between these two regimens was reasonably large, which prevented the Company from making robust conclusions for this comparison.

<sup>7</sup> Dimopoulos, M.A., et al., Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia*, 2009. 23(11): p. 2147-52.

Based on the assessment of the trials, the Company concluded that these trials were sufficiently similar to be included in an evidence network and to serve as a basis for the indirect treatment comparison. Although the trials were generally similar in terms of published characteristics (age, sex, time since diagnosis, ECOG, lines of therapy, prior thalidomide, bortezomib, stem cell transplant), there was a large proportion of missing information on baseline characteristics. Furthermore, patients from the matched pairs analysis between BTZ+DEX and BTZ stood out in terms of proportion of ECOG 0, i.e about 23%, as compared to the remaining studies in the network (about 40%). Furthermore, 100% of those patients had only 1 prior line of therapy as opposed to 50-70% of patients in other studies having 2 or more prior lines of therapy. This indicates that those patients were in a better form than in the remaining studies. This undermines the validity of the network as the matched pairs analysis between BTZ+DEX and BTZ was used as a “bridge” between panobinostat and other treatments (see Figure 1).

The results of the analysis suggest that PAN+BTZ+DEX is statistically superior to BTZ+DEX, BTZ and DEX in terms of PFS. However, it is noted that the credible intervals (CrI) for the comparison versus BTZ and DEX are broad highlighting the imprecision of these results. In terms of OS, PAN+BTZ+DEX was statistically superior to DEX. The company highlighted that the panobinostat data are immature hence the OS results need to be interpreted with caution. It is also acknowledged that with potentially many lines of subsequent therapies it is difficult to ascertain how much a particular line of treatment drives the overall survival benefit.

***In summary, the results of this NMA are very uncertain due to the small evidence network, many links between the comparators, and the lack of most up to date SLR. The lack of pomalidomide in the network questions the applicability of the results***

#### **Approach 2: Comparison of POM+DEX versus PAN+BTZ+DEX adjusting for differences in trial design**

A secondary analysis was performed for POM+DEX versus PAN+BTZ+DEX. In the analysis patients from PANORAMA-1 were selected according to the selection criteria of the comparator trial as below:

*Patient selection in MM-003 trial (i.e POM+DEX):*

- Patients were eligible if they had been diagnosed with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma
- Had failed  $\geq 2$  previous treatments including BTZ and LEN
- N = 302

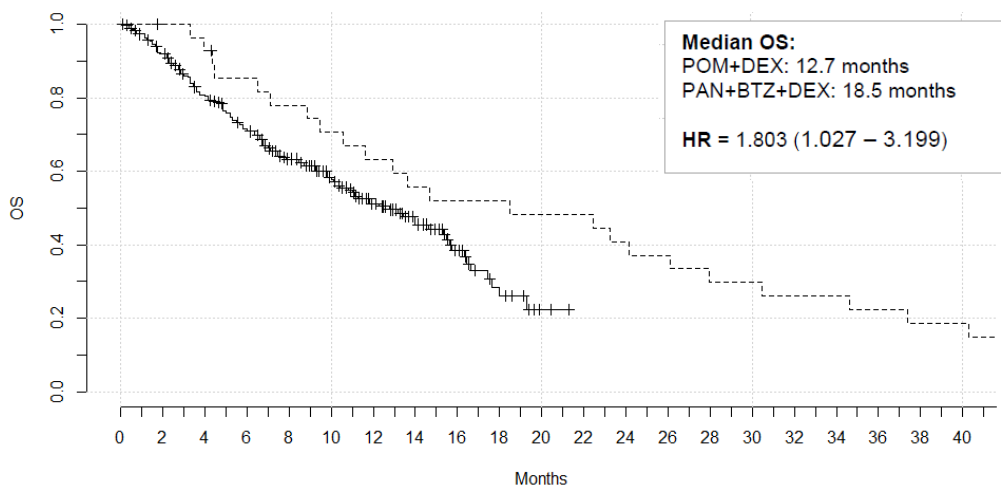
*Patient selection from PANORAMA-1 trial:*

- Patients were eligible if they had been diagnosed with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma: 387 patients
- $\geq 2$  previous treatments: 209 patients
- Prior BTZ: 117 patients
- Prior LEN: 29 patients

The resulting HRs for POM+DEX versus PAN+BTZ+DEX were 1.367 (95%CI: 0.85-2.19) for PFS and 1.812 (95%CI: 1.027-3.199) for OS (from final OS data cut off from PANORAMA-1) (Figure X). Due to the low

patient number (N=29) in the PAN+BTZ+DEX arm, the analyses adjusting for both patient selection and baseline characteristics were not performed.

**Figure X. OS comparison between POM+DEX versus PAN+BTZ+DEX who previously received  $\geq 2$  previous treatments such as BTZ and LEN- an unadjusted treatment comparison**



### SLV assessment

For the comparison between POM+DEX and PAN+BTZ+DEX the Company attempted MAIC that would allow for adjusting for patient selection (step 1) and adjusting for baseline characteristics (step 2). Unfortunately, after adjusting for patient selection (step 1) the sample in the PAN+BTZ+DEX arm of 29 patients was too small to complete step 2. As the result, important differences in patient characteristics were not taken into consideration when the comparison was done. Therefore, the comparison is considered naïve and strongly discouraged due to potentially high level of confounding.

Only patients in the PAN+BTZ+DEX arm who had failed  $\geq 2$  previous treatments including BTZ and LEN were selected to match the MM-003 trial inclusion criteria. These selection criteria deviate from the panobinostat's indication which allows for the previous use of BTZ and an immunomodulatory agent (LEN or thalidomide). In PANORAMA-1 (subgroup analysis;  $\geq 2$  prior regimens including BTZ and an IMiD<sup>8</sup>) 86% of patients previously received thalidomide as opposed to 38% who previously received LEN. Selecting the patients who received LEN, as opposed to an immunomodulatory agent, largely decreased the sample

<sup>8</sup> RICHARDSON, P. G., HUNGRIA, V. T. M., YOON, S.-S., BEKSAC, M., DIMOPOULOS, M. A., ELGHANDOUR, A., JEDRZEJCZAK, W. W., GUENTHER, A., NAKORN, T. N., SIRITANARATKUL, N., SCHLOSSMAN, R. L., HOU, J., MOREAU, P., LONIAL, S., LEE, J. H., EINSELE, H., SOPALA, M., BENGOU DIFA, B.-R., CORRADO, C., BINLICH, F. & SAN-MIGUEL, J. F. 2016. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone in previously treated multiple myeloma: outcomes by prior treatment. *Blood*, 127, 713-721.



size for the comparison. The Company has not discussed the prognostic properties of previously received immunomodulatory agent and how this affects the PAN + BTZ + DEX efficacy.

The results of the analysis suggest that PAN+BTZ+DEX is similar to POM+DEX in terms of PFS and significantly better in terms of OS. However, the CIs are broad and the sample size of 29 patients extremely low. Furthermore, the high censoring rate in the POM+DEX arm together with the short follow-up time highlights the uncertainty of the input data.

***Taken together, the results of this comparison cannot be used as a source of relative efficacy for the economic model. Unadjusted treatment comparisons are not accepted by SLV as they are prone to bias. The quality of the input data is poor due to data immaturity and a low sample size.***

## REFERANSER

---

1. Richardson, P.G., et al., *Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone in previously treated multiple myeloma: outcomes by prior treatment*. *Blood*, 2016. **127**(6): p. 713-721.
2. Helsedirektoratet. *Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer*. 2016; Available from: <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer/myelomatose/behandling>.
3. Oncolex. *myelomatose*. 2017; Available from: <http://oncolex.no/Myelomatose>.
4. Norsk legemiddelhandbok. *Myelomatose*. 2015; Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/4496/?ids=4497#i4497>.
5. Moreau, P., et al., *Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Annals of Oncology*, 2013. **24**(suppl\_6): p. vi133-vi137.
6. Krefregisteret. *Cancer in Norway 2016*. 2017; Available from: <https://www.krefregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2016/cin-2106.pdf>.
7. Statens legemiddelverk. *Preparatomtale til panobinostat*. 2016; Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/no\\_NO/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003725/WC500193298.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003725/WC500193298.pdf).
8. TLV. *bes140618-innovid*. 2014; Available from: <https://tlv.se/download/18.467926b615d084471ac30298/1510316354635/bes140618-innovid.pdf>.
9. Richardson, P.G., et al., *PANORAMA 2: panobinostat in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed and bortezomib-refractory myeloma*. *Blood*, 2013. **122**(14): p. 2331-2337.