

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan
Nämnden för läkemedelsförmåner

Farydak (panobinostat)

Utvärderad indikation

Farydak, i kombination med bortezomib och dexametason, är avsett för behandling av vuxna patienter med återfall av och/eller behandlingsresistent multipelt myelom som fått minst två tidigare behandlingsregimer inklusive bortezomib och ett immunmodulerande läkemedel.

Förslag till beslut

Avslag

Översikt

Produkten	
Varumärke	Farydak
Aktiv substans	panobinostat
ATC-kod	L01XH03
Beredningsform	kapsel
Företag	Secura Bio
Typ av ansökan	Nytt läkemedel
Sista beslutsdag	26 februari 2022
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Multipelt myelom
Sjukdomens svårighetsgrad	Mycket hög
Relevant jämförelsealternativ	Imnovid (pomalidomid) i kombination med dexametason (PD), eller i kombination med bortezomib och dexametason (PVD) eller i kombination med cyklofosamid och dexametason (PCD)
Antal patienter i Sverige	Cirka [--] patienter
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[-----] kronor

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Farydak, kapsel	10 mg	6 st	37 548,50	38 345,70
Farydak, kapsel	15 mg	6 st	37 548,50	38 345,70
Farydak, kapsel	20 mg	6 st	37 548,50	38 345,70

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Mirjana Poljakovic (medicinsk utredare), Stefan Odeberg (senior hälsoekonom) och Lena Telerud Vaerlien (jurist)

Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutsfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Kliniska expert: Per Axelsson, Sektionsöverläkare hematologi vid Skånes Sjukhus Nordväst, och Ingemar Turesson, Docent/överläkare (hematolog) vid Skånes universitetssjukhus. Experterna har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Diarienummer: 1058/2021

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

Ansökt/fastställt AIP¹ eller AUP²	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt. Begreppet listpris används inte.
Kostnaden för läkemedlet efter återbäring	Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet. Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte.
Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
Behandlingskostnad	Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden.

Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

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

Klinikläkemedel och medicinteknik

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

¹ Apotekets inköpspris

² Apotekets utförsäljningspris

TLV:s bedömning och sammanfattning

Förslag till beslut **Avslag**

- Farydak (panobinostat), i kombination med bortezomib och dexametason, är avsett för behandling av vuxna patienter med återfall av och/eller behandlingsresistent multipelt myelom som fått minst två tidigare behandlingsregimer inklusive bortezomib och ett immunmodulerande läkemedel.
- Multipelt myelom är en malign tumörsjukdom i benmärgen. Ungefär 600 vuxna patienter diagnostiseras i Sverige varje år och medianåldern vid diagnos är 72 år.
- TLV bedömer svårighetsgraden som mycket hög då tillståndet är fortskridande (progressierande), medför sänkt livskvalitet, saknar bot och leder till en för tidig död. Behandlingen av patienter med återfall av multipelt myelom syftar till att stabilisera patientens sjukdom och därmed förlänga livet.
- Farydak innehåller den aktiva substansen panobinostat som är en histondeacetylase (HDAC)-hämmare och toxisk för tumörcellerna.
- TLV bedömer att Imnovid (pomalidomid) i kombination med dexametason, Imnovid i kombination med bortezomib och dexametason samt Imnovid i kombination med cyklofosamid och dexametason är relevanta behandlingsalternativ till behandling med panobinostat i kombination med bortezomib och dexametason.
- Effekt och säkerhet av panobinostat i kombination med bortezomib och dexametason har utvärderats i PANORAMA1, PANORAMA2 och PANORAMA3. Kliniska studien PANORAMA1 med stöd från PANORAMA2 låg till grund för marknadsgodkännandet. Primärt utfall i PANORAMA1 var progressionsfri överlevnad (PFS). Median PFS var 11,9 månader för panobinostatgruppen och 8,08 månader för kontrollgruppen ($p < 0,001$). Median PFS för subgruppen patienter som fått minst två tidigare behandlingar inklusive bortezomib och ett immunmodulerande läkemedel var 12,5 månader för panobinostatgruppen och 4,7 månader för kontrollgruppen. PANORAMA2 visade att panobinostat i kombination med bortezomib och dexametason har en effekt hos patienter som är bortezomibrefraktära.
- Det saknas direkt jämförande studier av Farydak och jämförelsealternativen. Företaget har därför gjort en naiv indirekt jämförelse. TLV bedömer sammanfattningsvis att det kliniska underlaget som företaget har kommit in med inte är tillräckligt robust för att TLV ska kunna dra några slutsatser kring hur effekten av Farydak förhåller sig till effekten av det relevanta jämförelsealternativen.
- Kostnaden för Farydak i kombination med bortezomib och dexametason är 10 000 kronor lägre per treveckorsperiod än kostnaden för Imnovid i kombination med bortezomib och dexametason. Det finns däremot inte underlag att påstå att kostnaden är lägre för Farydak i kombination med bortezomib och dexametason än för de två övriga Imnovidkombinationerna. Till detta ska sägas att det finns en sidoöverenskommelse som reducerar kostnaden för Imnovid som inte är beaktad i ovanstående resonemang.
- Sammantaget bedömer att TLV kostnaderna för användning av Farydak inte är rimliga och att kriterierna i 15 § förmånslagen inte heller i övrigt är uppfyllda. Ansökan föreslås därför avslås.

Innehållsförteckning

1	Medicinskt underlag.....	1
1.1	Multipelt myelom	1
1.2	Läkemedlet.....	2
1.3	Behandling och svårighetsgrad.....	2
1.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	4
2	Hälsoekonomi	22
2.1	Kostnader och resursutnyttjande.....	22
2.2	Budgetpåverkan.....	23
3	Subvention och prisnivåer i andra länder.....	24
3.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	24
3.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder	24
4	Regler och praxis.....	25
4.1	Den etiska plattformen	25
4.2	Författningstext m.m.	25
4.3	Praxis.....	25
5	Sammanvägning.....	27
6	Referenser.....	28
	Bilagor	29
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	29

1 Medicinskt underlag

1.1 Multipelt myelom

Delar av nedanstående text om multipelt myelom är hämtad i sin helhet från Nationellt vårdprogram för multipelt myelom, version 3, 2021 [1].

Multipelt myelom (myelom) är en malign tumörsjukdom i benmärgen. I benmärgen finns bland annat plasmaceller, en typ av vita blodkroppar. Vid myelom omvandlas en plasmacell och förökar sig sedan i benmärgen. De maligna plasmacellerna producerar oftast monoklonalt immunglobulin som kan detekteras i serum eller urin, så kallad M-komponent. Myelom karaktäriseras av infiltration av plasmaceller i benmärgen.

Myelomcellerna producerar cytokiner som orsakar nedbrytning av skelettet. Det leder till skelettsmärta som är den viktigaste sjukdomsmanifestationen och det vanligaste debutssymtomet. En följd av benmärgsinfiltrationen är störd blodnybildning, vilket kan leda till anemi. En annan följd av benmärgsinfiltrationen är nedsättning av immunförsvaret, vilket kan leda till återkommande bakteriella infektioner. Myelom kan också orsaka njursvikt. Trötthet är ett vanligt symptom vid myelom. Det kan bero på anemi, försämrade njurfunktion eller elektrolyttrubbning.

I regel är sjukdomsprogressen långsam och myelomsjukdomen kan vara asymtomatisk (smoldering myeloma) i flera år innan symptom tillstöter. Sjukdomen upptäcks inte sällan av en slump i samband med annan provtagning, då 14 procent av myelompatienterna har asymtomatiskt myelom vid diagnos. Sjukdomen föregås sannolikt alltid av ett stadium med M-komponent utan tecken till myelom, så kallad MGUS (monoklonal gammopati av oklar signifikans). MGUS är betydligt vanligare än myelom med en förekomst i befolkningen på cirka 3 procent hos individer över 50 år. Ungefär 1 procent av de som har MGUS utvecklar myelom eller någon annan närbesläktad sjukdom varje år. Det finns för närvarande inga kända metoder som kan hindra eller fördröja övergång från MGUS till myelom.

Patientrelaterade prognosfaktorer är ålder, komorbiditet, nedsatt njurfunktion, allmäntillstånd och tolerabilitet för myelombehandling. Den så kallade ISS³-skalan för stadiindelning bygger på prover som återspeglar tumörbörda, njurfunktion och allmäntillstånd. Vissa cytogenetiska avvikelser (kromosomförändringar) försämrar prognosen.

Myelom är näst efter lymfom den vanligaste hematologiska tumörsjukdomen. Incidensen är cirka 6 per 100 000 invånare och år, vilket innebär att cirka 600 nya fall diagnostiseras i Sverige varje år. Sjukdomen utgör cirka 1 procent av alla tumörer och 15 procent av alla hematologiska tumörer. Myelom är ovanligt före 40-årsåldern och antalet nya fall ökar snabbt med stigande ålder. Medianålder vid diagnos är 72 år.

Myelomsjukdomens naturalförlopp har ofta karaktären av en kronisk sjukdom. Sjukdomen är idag inte möjlig att bota, men med olika typer av behandling i perioder kan patienter leva många år med myelom [1]. Ålder vid diagnos inverkar på överlevnad vid myelom. Låg ålder vid diagnos förknippas med längre överlevnad. 80 procent av patienterna som är 50 år eller yngre lever efter sju år medan 41 procent av patienterna som är 70-79 år lever efter sju år [2].

Recidiverande multipelt myelom innebär att sjukdomen progredierar efter initial respons på behandling. Refraktärt multipelt myelom innebär att sjukdomen har progredierat på senaste behandling eller har progredierat inom 60 dagar efter avslutad behandling. Recidiverande och

³ ISS = International staging system = en skala som underlättar bedömning av tumörstadie

refraktärt multipelt myelom (RRMM) är en sjukdom som inte svarar på/progredierar trots pågående behandling eller inom 60 dagar efter avslutad behandling hos patienter som tidigare uppvisat minimal behandlingsrespons vid något tillfälle under sjukdomsbehandlingen.

1.2 Läkemedlet

Farydak innehåller den aktiva substansen panobinostat som är en histondeacetylase (HDAC)-hämmare. Indikationen som utvärderats i detta underlag erhöll godkännande från europeiska kommissionen i augusti 2015. Läkemedlet är klassat som säräkemedel, det vill säga det är ett läkemedel som är avsett för behandling av livshotande eller kroniskt funktionsnedsättande sjukdomar som drabbar högst fem av 10 000 personer i den Europeiska unionen, eller är läkemedel som av ekonomiska skäl osannolikt skulle utvecklas utan detta incitament.

1.2.1 Indikation

Farydak, i kombination med bortezomib och dexametason, är avsett för behandling av vuxna patienter med återfall av och/eller behandlingsresistent multipelt myelom som fått minst två tidigare behandlingsregimer inklusive bortezomib⁴ och ett immunmodulerande⁵ läkemedel.

1.2.2 Verkningsmekanism

Farydak är en så kallad histondeacetylase (HDAC)-hämmare som minskar den enzymatiska aktiviteten av HDAC. Detta resulterar i cellcykelstopp och/eller celledöd. Panobinostat visar mer cytotoxicitet mot tumörceller jämfört med normala celler.

1.2.3 Dosering/administrering

Rekommenderad startdos av panobinostat är 20 mg peroralt en gång dagligen, som tas dag 1, 3, 5, 8, 10 och 12 i en 21-dagarscykel. Patienten ska inledningsvis behandlas under åtta cykler. Patienter med klinisk nytta av behandlingen rekommenderas fortsätta i ytterligare åtta cykler. Total behandlingstid är upp till 16 cykler (48 veckor). Panobinostat administreras i kombination med bortezomib och dexametason⁶. Rekommenderad dos av bortezomib är 1,3 mg/m² givet som injektion dag 1, 4, 8 och 11 i en 21-dagarscykel i åtta cykler och sedan dag 1 och 8 i en 21-dagarscykel i ytterligare åtta cykler. Rekommenderad dos av dexametason är 20 mg peroralt med eller direkt efter måltid dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 och 12 i en 21-dagarscykel i åtta cykler, och dag 1, 2, 8 och 9 i en 21-dagarscykel i ytterligare åtta cykler.

1.3 Behandling och svårighetsgrad

1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer [1]

Valet av behandlingsregim vid återfall i myelom är beroende av flera faktorer; bland andra patientens ålder, samsjuklighet, respons på och eventuell toxicitet av tidigare behandling, tumörcellernas genetiska egenskaper samt om återfallet är av aggressiv eller lågmalign karaktär. I vissa fall upprepas den behandling som patienten fått tidigare, i andra fall rekommenderas annan behandling. De flesta får behandling med kombinationer av olika läkemedel. Flertalet möjliga behandlingar/kombinationer presenteras i gällande nationellt vårdprogram för myelom. För samtliga angivna behandlingskombinationer bör dock även läkemedelsförmån och NT-rådets rekommendationer beaktas.

I behandlingsstudier används ofta begreppet relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) som egentligen omfattar tre grupper: 1) återfall utan refraktär sjukdom, 2) återfall med refraktär sjukdom samt 3) primärt refraktär sjukdom. Patienter som recidiverar inom 60 dagar efter avslutad behandling som givit minst minimal respons räknas som refraktär sjukdom men utesluter inte att man kan försöka återstarta behandling om andra alternativ saknas.

⁴ Ett cancerläkemedel (proteasomhämmare) som används vid behandling av multipelt myelom.

⁵ Exempel på immunmodulerande läkemedel är lenalidomid och talidomid

⁶ En glukokortikoid som används vid behandling av multipelt myelom.

Vid återfall rekommenderas i första hand kombinationsbehandlingar inkluderande aCD38 antikropp om de inte använts tidigare eller kombinationsbehandlingar med tre eller flera preparat ur olika preparatgrupper. Vid återfall efter flera linjers behandling rekommenderas inklusion i kliniska studier. Vidare anger vårdprogrammet att man i vissa fall kan upprepa tidigare framgångsrik behandling. Hos patienter som fått flertalet behandlingslinjer och där sjukdomen är avancerad bör fokus läggas på livskvalitet. Hos patienter med flera återfall inom två år efter diagnos är prognosen dålig. Patienter med progress på lenalidomid, pomalidomid, bortezomib, karfilzomib och daratumumab kan vara kandidater för kliniska studier med nya läkemedel.

1.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget anger bortezomib i kombination med dexametason som jämförelsealternativ till panobinostat i kombination med bortezomib och dexametason. Företaget har i den kliniska studien PANORAMA-1 jämfört Farydak (panobinostat) i kombination med bortezomib och dexametason mot endast bortezomib i kombination med dexametason. Företaget anger att behandling av patienter bortom andra linjen är högst individualiserat och att det finns många behandlingskombinationer som används i detta skede. Företaget menar att kombinationen bortezomib i kombination med dexametason är den vanligaste behandlingen i tredje linjen för den aktuella patientgruppen i Sverige och hänvisar till en observationsstudie av Liwing et al. 2014 [3], som visar att patienter som behandlats med bortezomib, talomid eller lenalidomid i första linjen, vanligtvis behandlades senare med bortezomib i kombination med dexametason. Företaget anger att bortezomib i kombination med dexametason därmed utgör ett relevant behandlingsalternativ och är således ett relevant jämförelsealternativ till panobinostat i kombination med bortezomib och dexametason. Enligt företaget stöds företagets val av jämförelsealternativ av två svenska kliniska myelomexperter.

TLV:s diskussion

Behandling av myelompatienter med återfall är komplicerat, individuellt och beror på många olika faktorer. Baserat på gällande vårdprogram samt efter diskussion med TLV:s kliniska experter är TLV:s förståelse att det finns många olika läkemedel och läkemedelskombinationer som kan vara möjliga kliniskt relevanta jämförelsealternativ till behandling med panobinostat i kombination med bortezomib och dexametason. Utav alla möjliga kliniskt relevanta behandlingsalternativ anser TLV:s kliniska experter att största andelen patienter som är relevanta för behandling med panobinostat i kombination med bortezomib och dexametason i nuläget behandlas med olika läkemedelskombinationer av Imnovid (Imnovid i kombination med dexametason, Imnovid i kombination med bortezomib och dexametason samt Imnovid i kombination med cyklofosfamid och dexametason).

Företaget har i sitt underlag angett att bortezomib i kombination med dexametason är ett relevant jämförelsealternativ till behandling med panobinostat i kombination med bortezomib och dexametason. Enligt aktuellt vårdprogram för myelom är bortezomib godkänt för behandling av återfall av myelom. Behandling med bortezomib bör enligt aktuellt vårdprogram för myelom kombineras med dexametason [1]. Bortezomib i kombination med dexametason kan således eventuellt vara ett relevant jämförelsealternativ till behandling med panobinostat i kombination med bortezomib och dexametason. Dock, anser en av TLV:s kliniska experter att bortezomib i kombination med dexametason inte är ett kliniskt relevant jämförelsealternativ för patienter som tidigare har exponerats för bortezomib, har återfallit inom ett kortare behandlingssuppehåll, är refrakträra mot bortezomib eller har ett aggressivt kliniskt förlopp. Likaså, anser TLV:s andra kliniska expert att kombinationen av bortezomib och dexametason i första hand är ett kliniskt behandlingsalternativ som används i relativt palliativa situationer, till åldriga och sköra patienter. Sammantaget bedömer TLV att bortezomib i kombination med dexametason inte är ett kliniskt relevant jämförelsealternativ till panobinostat i kombination med bortezomib och dexametason för behandling av vuxna patienter med återfall av och eller behandlingsresistent multipelt myelom och som fått minst två tidigare behandlingsregimer inklusive bortezomib och ett immunmodulerande läkemedel.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det kliniskt relevanta jämförelsealternativet till behandling med panobinostat i kombination med bortezomib och dexametason är behandling med olika kombinationer av Imnovid, baserat på gällande vårdprogram och uttalanden från TLV:s kliniska experter.

Det är TLV:s uppfattning att det är svårt att bedöma hur stor andel av patienterna som erhåller behandling med vart och ett av de olika kombinationerna av Imnovid, varför TLV bedömer att Imnovid i kombination med dexametason, Imnovid i kombination med bortezomib och dexametason samt Imnovid i kombination med cyklofosamid och dexametason är kliniskt relevanta jämförelsealternativ till behandling med panobinostat i kombination med bortezomib och dexametason.

1.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s diskussion

TLV:s bedömning: TLV bedömer svårighetsgraden som mycket hög då tillståndet är fortskridande (progredierande), medför sänkt livskvalitet, saknar bot och leder till en för tidig död. Behandlingen av patienter med återfall av multipelt myelom syftar till att stabilisera patientens sjukdom och därmed förlänga livet.

1.4 Klinisk effekt och säkerhet

1.4.1 Kliniska studier

Effekt och säkerhet av panobinostat i kombination med bortezomib och dexametason för behandling av vuxna patienter med återfall av och/eller refraktär multipelt myelom har utvärderats i den pivotala fas III-studien PANORAMA1 [4, 5]. Denna studie tillsammans med den stödjande fas II-studien, PANORAMA2 [6], ligger till grund för det europeiska marknadsgodkännandet. Effekt och säkerhet av panobinostat i kombination med bortezomib och dexametason har även utvärderats i en fas II klinisk studie, PANORAMA3 [7]. Effekresultaten från PANORAMA1- och subgruppsanalysen för patienter med minst två tidigare behandlingar inklusive behandling med bortezomib och ett immunmodulerande läkemedel sammanfattas i tabell 1. Övriga studier redovisas i löpande text nedan.

Tabell 1. Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
PANORAMA1[4] (NCT01023308)[8]	Randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblindad multicenter fas III-studie.	Placebo+ bortezomib + dexametason	Patienter med återfall av och/eller refraktär multipelt myelom som har fått mellan en och tre tidigare behandlingar (n=768)	Median PFS var 11,99 månader (95 % KI 10,33-12,94) för Panobinostatgruppen och 8,08 månader (95 % KI 7,56-9,23) för kontrollgruppen (HR 0,63; 95 % KI 0,52-0,76; p<0,0001) Median OS var 40,3 månader (95% KI 35,0-44,8) för panobinostatgruppen och 35,8 månader (95% KI 29,0-40,6) för kontrollgruppen (HR 0,94; 95% KI 0,78-1,14; p=0.54)

				<p>ORR var 60,7 procent (95% KI 55,7-65,6) för panobinostatgruppen och 54,6 procent (95% KI 49,4-59,7) för kontrollgruppen (p=0,09).</p> <p>Patienter med komplett eller nästan komplett respons var 27,6 procent (95% KI 23,2-32,4) för panobinostatgruppen och 15,7 procent (95% KI 12,2-19,8) för kontrollgruppen (p=0,00006).</p> <p>Median responsduration var 13,14 månader (95% KI 11,76-14,92) för panobinostatgruppen och 10,87 månader (95% KI 9,23-11,76) för kontrollgruppen.</p>
Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone in previously treated multiple myeloma: outcomes by prior treatment[5]	Randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblindad multicenter fas III-studie.	Placebo+ bortezomib + dexametason	Patienter med återfall och/eller Refraktär multipelt myelom som har fått minst två tidigare behandlingar inklusive bortezomib och ett immunmodulerande läkemedel. (n=147; n=73 med panobinostat)	<p>Median PFS var 12,5 månader (95 % KI 7,3-14,0) för Panobinostatgruppen och 4,7 månader (95 % KI 3,7-6,1) för kontrollgruppen (HR 0,47; 95 % KI 0,31-0,72)</p> <p>Median OS var 25,5 månader (95% KI 19,6-34,3) för panobinostatgruppen och 19,5 månader (95% KI 14,1-32,5) för kontrollgruppen (HR 1,01; 95% KI 0,68-1,50)</p> <p>ORR var 58,9 procent (95% KI 46,8-70,3) för panobinostatgruppen och 39,2 procent (95% KI 28,0-51,2) för kontrollgruppen.</p> <p>Komplett eller nästan komplett respons var 21,9 procent (95% KI 13,1-33,1) för panobinostatgruppen och 8,1 procent (95% KI 3,0-16,8) för kontrollgruppen.</p> <p>Median responsduration var 11,99 månader (95% KI 9,69-13,37) för panobinostatgruppen och 6,97 månader (95% KI 4,86-13,40) för kontrollgruppen.</p>

Förkortningar: KI = konfidensintervall; PFS = progressionsfri överlevnad; OS = total överlevnad; ORR = total responsfrekvens; n = antal).

PANORAMA1

Metod

Studiedesign och urvalskriterier

PANORAMA1 är en randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblindad, multicenter fas III-studie som utvärderade effekten av panobinostat i kombination med bortezomib och dexametason jämfört med effekten av bortezomib och dexametason hos vuxna patienter med återfall av och/eller behandlingsresistent multipelt myelom som fått minst två tidigare behandlingsregimer inklusive bortezomib och ett immunmodulerande läkemedel. Vuxna patienter (18 år och äldre) med mätbar återfall av eller återfall av och refraktär multipelt myelom med en till tre tidigare behandlingar, adekvat neutrofil- och blodplättsantal, adekvat lever- och njurfunktion samt ECOG 2 eller lägre inkluderades i studien. Patienter som var refraktära mot bortezomib samt tidigare erhållit behandling med deacetylshämmare inklusive panobinostat och hade en inadekvat kreateningsclearance, perifer neuropati grad 2 eller högre, påverkad hjärtfunktion eller annan signifikant vaskulär eller hjärtsjukdom exkluderades från studien.

Studien inkluderade 768 patienter. Patienter randomiserades 1:1 till behandling med panobinostat + bortezomib + dexametason (n = 387) eller placebo + bortezomib + dexametason (n = 381). Patienterna stratifierades efter antal tidigare behandlingar mot myelom (en, två eller tre) och efter tidigare behandling med bortezomib (ja/nej). Övergång (crossover) mellan behandlingsalternativen tilläts inte i studien.

Studien inkluderade två behandlingsfaser med maximalt 12 cykler. I den första behandlingsfasen som bestod av åtta tre-veckors cykler erhöll patienterna oralt 20 mg panobinostat eller placebo tre gånger per vecka under de två första veckorna och intravenöst 1,3 mg/m² bortezomib på dag 1, 4, 8 eller 11. Dexametason, 20 mg, administrerades peroralt samma dag och dagen efter administrering av bortezomib. Patienter som vid slutet av första behandlingsfasen uppvisade klinisk nytta enligt modifierade "European Group for blood and marrow transplantation" (EBMT)-kriterier⁷, fick fortsätta med den andra behandlingsfasen. Under den andra behandlingsfasen, som bestod av fyra sexveckorscykler, erhölls panobinostat eller placebo som under den första behandlingscykeln. Bortezomib administrerades en gång per vecka under vecka 1, 2, 4 och 5 och dexametason administrerades samma dag och dagen efter bortezomib. Studien tillät dosjusteringar, fördröjning eller avbrott av behandling om patienterna progredierade, fick återfall eller upplevde oacceptabla biverkningar. Patienter som inte tolererade panobinostat, placebo eller bortezomib fick avbryta studien men följdes upp avseende sjukdomsstatus och överlevnad. Patienter som inte tolererade dexametason fick fullfölja studien utan dexametason. Behandlingsresponsen hos patienterna bedömdes enligt modifierade EMBR-kriterier av prövaren och en oberoende granskningskommitté dag 1 av varje cykel under första behandlingsfasen och dag 1 och 22 av varje cykel under den andra behandlingscykeln. Patienterna bedömdes vid slutet av behandlingen och därefter var sjätte vecka tills återfall eller sjukdomsprogression.

Effektmått

Studiens primära effektmått var progressionsfri överlevnad (PFS) baserat på skattningen av prövaren med hjälp av modifierade EMBT-kriterier. PFS definierades i studien som tiden i månader från randomisering till det första inträffade sjukdomsprogression, återfall från komplett respons eller död. Några av studiens sekundära effektmått var:

- Total överlevnad (Overall Survival, OS): tiden i månader från randomisering till död.
- Total responsfrekvens (Overall Response Rate, ORR): andelen patienter som uppnått antingen partiell respons (PR) eller bättre, nästan komplett respons, komplett respons (CR) eller minimal respons (MR).
- Responsduration (Duration of Response, DOR): duration i månader från behandlingsvar (PR eller bättre) till sjukdomsprogression eller död.

⁷ EMBT-kriterier = kriterier för utvärdering av sjukdomsrespons och progression vid behandling av patienter med multipelt myelom. Kriterierna är framtagna av European Group for blood and marrow transplantation (EBMT).

- Tid till progression (Time to progression, TTP): tiden från randomisering till första dokumenterade sjukdomsprogression eller återfall.
- Hälsorelaterad livskvalitet (Health related quality of life, HRQoL) och symptom av multipelt myelom. Utvärderades med enkäterna EORTCQLQ-C30, FACT(GOG-Ntx) och EORTC QLQ-MY20.
- Säkerhet

Resultat

Patienter inkluderades i studien mellan januari 2010 och februari 2012. Studien genomfördes i 34 länder på 215 kliniker. Databrytpunkt för den finala analysen var 10 september 2013. Median uppföljningstid var 28,75 månader för panobinostatgruppen och 29,04 månader för kontrollgruppen. Biverkningar var den huvudsakliga anledningen till studieavbrott. Median relativ dosintensitet för panobinostatgruppen var 80,7 procent för panobinostat, 75,7 procent för bortezomib och 87,5 procent för dexametason. Median relativ dosintensitet för placebogruppen var 95,1 procent för placebo, 86,7 procent för bortezomib och 95,1 procent för dexametason [4].

Effektresultat för hela PANORAMA1-studien [4]

Baslinjekarakteristika

Baslinjekarakteristika för hela patientpopulationen i PANORAMA1-studien sammanfattas i tabell 2.

Tabell 2. Sammanfattning av baslinjekarakteristikan för patienter i hela PANORAMA1-studien.

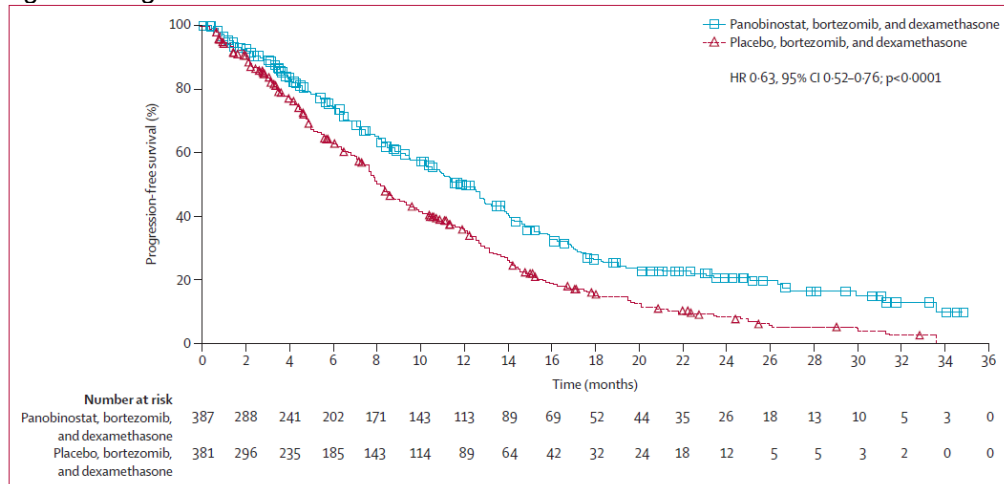
	Panobinostat, bortezomib, and dexamethasone (n=387)	Placebo, bortezomib, dexamethasone (n=381)
Age (years)	63 (56–69)	63 (56–68)
Age group (years)		
<65	225 (58%)	220 (58%)
65 to <75	127 (33%)	133 (35%)
≥75	35 (9%)	28 (7%)
Sex		
Male	202 (52%)	205 (54%)
Female	185 (48%)	176 (46%)
Ethnic origin		
Asian	128 (33%)	104 (27%)
Black	5 (1%)	17 (4%)
White	249 (64%)	250 (66%)
Other	5 (1%)	10 (3%)
ECOG performance status*		
0	175 (45%)	162 (43%)
1	191 (49%)	186 (49%)
2	19 (5%)	29 (8%)
Creatinine clearance		
60–89 mL/min	265 (68%)	249 (65%)
≥90 mL/min	120 (31%)	129 (34%)
Missing data	2 (<1%)	3 (<1%)
ISS staging		
Stage I	156 (40%)	152 (40%)
Stage II	104 (27%)	92 (24%)
Stage III	77 (20%)	86 (23%)
Not assessed	50 (13%)	51 (13%)
Multiple myeloma characteristics		
Relapsed and refractory	134 (35%)	141 (37%)
Relapsed	247 (64%)	235 (62%)
Other	6 (2%)	5 (1%)
Previous autologous stem cell transplant		
No	172 (44%)	157 (41%)
Yes	215 (56%)	224 (59%)
Previous treatment lines†		
1	197 (51%)	198 (52%)
2	124 (32%)	108 (28%)
3	64 (17%)	75 (20%)
Drugs used in previous treatment		
Bortezomib	169 (44%)	161 (42%)
Lenalidomide	72 (19%)	85 (22%)
Thalidomide	205 (53%)	188 (49%)
Melphalan (oral)	118 (30%)	102 (27%)
Cyclophosphamide	182 (47%)	166 (44%)
Dexamethasone	308 (80%)	315 (83%)
Bortezomib plus an immunomodulatory drug	94 (24%)	99 (26%)
Bortezomib plus dexamethasone	147 (38%)	143 (38%)

Data are n (%) or median (IQR). ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group. ISS=International Staging System. *One patient with an ECOG performance status greater than 2 was enrolled into the placebo, bortezomib, and dexamethasone group; data for ECOG performance status were missing for two patients in the panobinostat, bortezomib, and dexamethasone group and three patients in the placebo, bortezomib, and dexamethasone group. †One patient in the panobinostat, bortezomib, and dexamethasone group had received no previous anti-neoplastic treatments and another had received more than three previous treatments.

Primärt effektmått: progressionsfri överlevnad

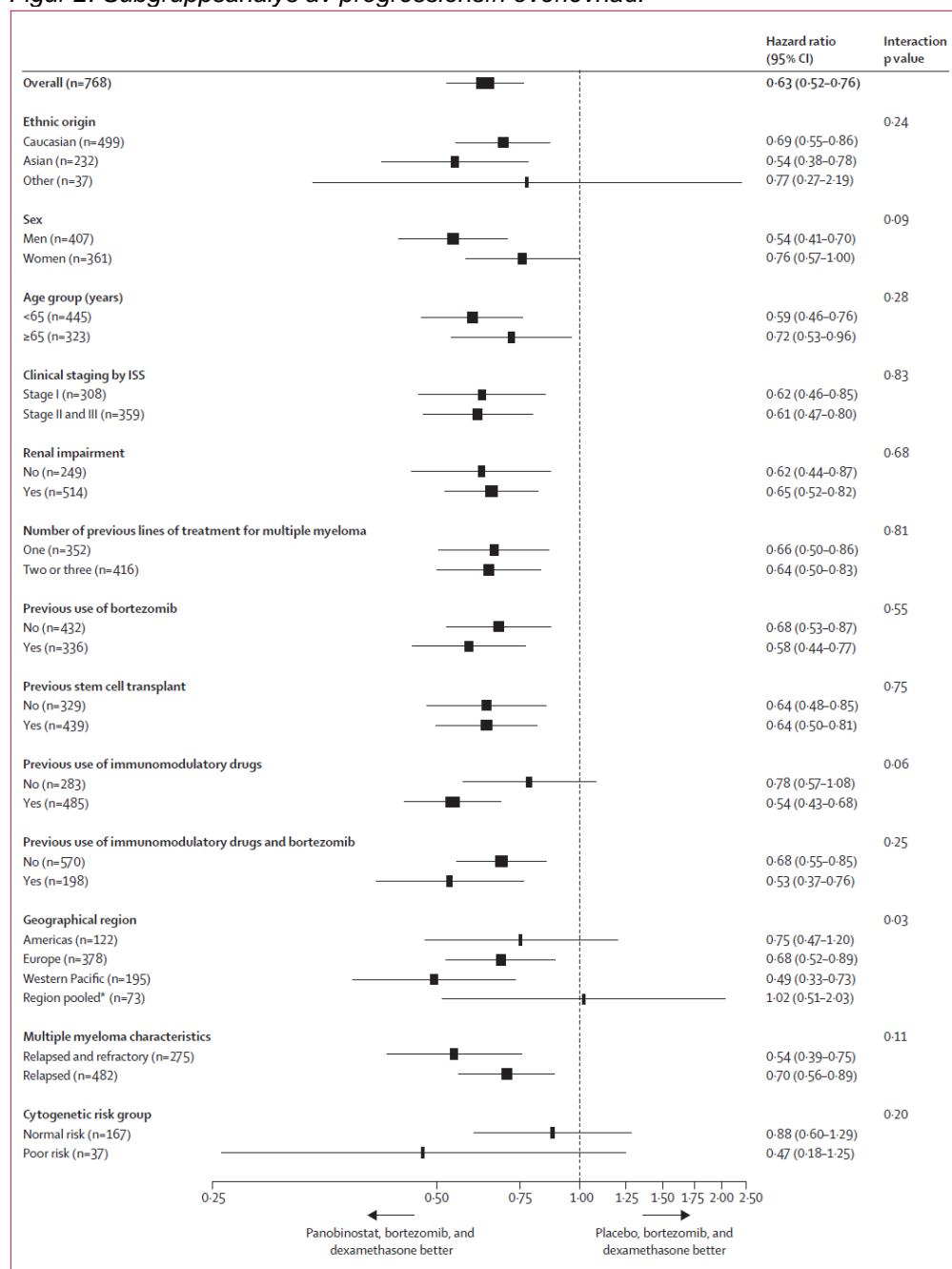
Median PFS var 11,99 månader (95 % KI 10,33-12,94) för panobinostatgruppen och 8,08 månader (95 % KI 7,3-9,5) för kontrollgruppen (HR 0,63; 95 % KI 0,52-0,76; $p < 0,0001$; figur 1) enligt prövaren. Median PFS enligt oberoende granskningskommitteé var 9,95 månader (95 % KI 8,31-11,30) för panobinostatgruppen och 7,66 månader (95 % KI 6,93-8,54) för kontrollgruppen (HR 0,69, 95 % KI 0,58-0,83; $p < 0,0001$). Subgruppsanalys av PFS sammanfattas i figur 2.

Figur 1. Progressionsfri överlevnad i hela PANORAMA1-studien.



Symboler i figuren representerar censoring. Förkortningar: HR = hasardkvot; CI = konfidensintervall.

Figur 2. Subgruppsanalys av progressionsfri överlevnad.



Förkortningar: ISS = international staging system; CI = konfidensintervall; HR = hasardkvot; n = antal.

Sekundärt effektmått: total överlevnad

Vid databrytpunkten hade 286 dödsfall skett (134 [34 procent] i panobinostatgruppen och 152 [40 procent] i kontrollgruppen). Median OS var 33,64 månader (95 % KI 31,34-ej estimerbart) i panobinostatgruppen och 30,39 (95 % KI 26,87-ej estimerbart) i placebogruppen (HR 0,87; 95% KI 0,69-1,10; p=0,26)[4]. Final analys av OS skedde då 415 händelser hade skett (53 och 55 procent av patienterna i panobinostatgruppen respektive kontrollgruppen hade dött). OS för intend-to-treat gruppen var 40,3 månader (95 % KI 35,0-44,8) för panobinostatgruppen och 35,8 månader (95 % KI 29,0-40,6) för kontrollgruppen (HR 0,94, 95% KI 0,78-1,14; p=0,54) [8].

Övriga sekundära effektmått

Övriga sekundära effektmått från PANORAMA1-studien sammanfattas i tabell 3.

Tabell 3. Sammanfattning av sekundära effektmått i PANORAMA1-studien.

Sekundära effektmått
<u>Total responsfrekvens</u> PAN-BTZ-Dex: 235 (60,7%; 95% KI, 55,7–65,6) Pbo-BTZ-Dex: 208 (54,6%, 95% KI, 49,4–59,7)
<u>Nära komplett plus komplett respons</u> PAN-BTZ-Dex: 107 (27,6%; 95% KI, 23,2–32,4) Pbo-BTZ-Dex: 60 (15,7%; 95% KI, 12,2–19,8)
<u>Median TTR</u> PAN-BTZ-Dex: 1,51 (95% KI, 1,41–1,64) Pbo-BTZ-Dex: 2,00 (95% KI, 1,61–2,79)
<u>Median responsduration</u> PAN-BTZ-Dex: 13,14 (95% KI, 11,76–14,92) Pbo-BTZ-Dex: 10,87 (95% KI, 9,23–11,76)
<u>Median tid till progression/återfall</u> PAN-BTZ-Dex: 12,71 (95% KI, 11,30–14,06) Pbo-BTZ-Dex: 8,54 (95% KI, 7,66–9,72)

Förkortningar: BTZ = bortezomib; PAN = panobinostat; DEX = dexametason; Pbo = placebo; KI = konfidensintervall; TTR = tid till respons.

Effektresultat för subgruppen som fått minst två tidigare behandlingar [5]

Baslinjekarakteristika

Av total 768 patienter som ingick i PANORAMA1-studien var det 147 patienter (19 procent) som hade fått två eller flera tidigare behandlingar inklusive bortezomib och ett immunmodulerande läkemedel motsvarande godkänd indikation. Av dessa fick 73 patienter panobinostat + bortezomib + dexametason och 74 patienter fick placebo + bortezomib + dexametason. Median behandlingstid var 4,5 månader för panobinostatgruppen och 4,8 månader för placebo-gruppen. Baslinjekarakteristika för patienter som fått minst två tidigare behandlingar inklusive bortezomib och ett immunmodulerande läkemedel sammanfattas i tabell 4.

Tabell 4. Baslinjekarakteristika för patienter som fått minst två tidigare behandlingar inklusive bortezomib och ett immunmodulerande läkemedel i PANORAMA-1-studien.

	≥2 prior regimens including BTZ and an IMiD	
	panobinostat, bortezomib and dexamethasone (n=73)	Placebo, bortezomib, dexamethasone (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, n (%)		
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)

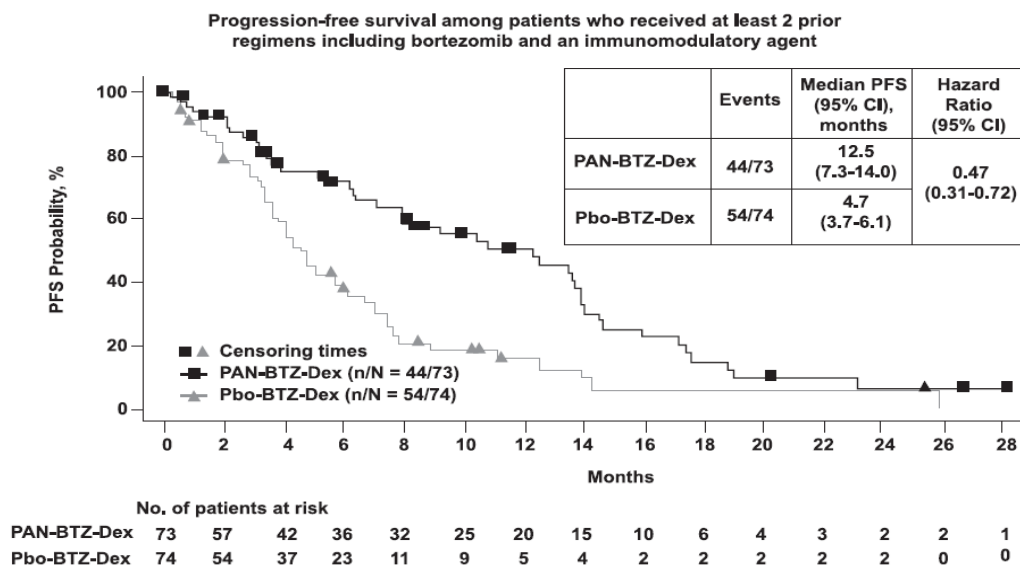
	≥2 prior regimens including BTZ and an IMiD	
	panobinostat, bortezomib and dexamethasone (n=73)	Placebo, bortezomib, dexamethasone (n=74)
Prior ASCT, n (%)	54 (74.0)	47 (63.5)
Prior lines of therapy, n (%)		
2	32 (43.8)	31 (41.9)
3	40 (54.8)	43 (58.1)
> 3	1 (1.4)	0 (0.0)
Prior therapies, n (%)		
BTZ	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)

Förkortningar: ASCT = autolog stamcellstransplantation; BTZ = bortezomib; Dex = dexametason; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; Len = lenalidomid; IMiD = immunmodulerande läkemedel; MM = multipelt myelom.

Primärt effektmått: Progressionsfri överlevnad

Median PFS var 12,5 månader (95 % KI 7,3-14,0) för panobinostatgruppen och 4,7 månader (95 % KI 3,7-6,1) för placebogruppen (HR 0,47; 95 % KI 0,31-0,72; figur 3).

Figure 3. Progressionsfri överlevnad för patienter som fått minst två tidigare behandlingar inklusive bortezomib och ett immunmodulerande läkemedel i PANORAMA1-studien



Sekundärt effektmått: total överlevnad

Median OS var 25,5 månader (95% KI 19,6-34,3) för panobinostatgruppen och 19,5 månader (95% KI 14,1-32,5) för kontrollgruppen (HR 1,01; 95% KI 0,68-1,50) [8].

Övriga sekundära effektmått

Den totala responsfrekvensen var 58,9 procent (95 % KI 46,8-70,3) för panobinostatgruppen och 39,2 procent (95 % KI 28,0-51,2) för placebogruppen (p = 0,017). Åtta procent jämfört med inga fick komplett respons i panobinostatgruppen respektive placebogruppen. Fjorton procent av patienterna i panobinostatgruppen fick nära komplett respons medan åtta procent av patienterna i placebogruppen fick nära komplett respons. 37 procent av patienterna i panobinostatgruppen och 31 procent av patienterna i placebogruppen fick partiell respons [5].

Median tid till respons var 1,54 månader (95 % KI 1,41-2,56) för panobinostatgruppen medan tiden till respons för placebogruppen inte kunde estimeras [5].

Median responsdurationen var 11,99 månader (95 % KI 9,69-13,37) för panobinostatgruppen och 6,97 (4,86-13,4) för placebogruppen [5].

Median tid till progression/återfall/död var 12,68 månader (95 % KI 8,34-14,19) för panobinostatgruppen och 4,99 (95 % KI 3,75-6,80) för placebogruppen [5].

PANORAMA2 [6, 9]

PANORAMA2 var en öppen, multicenter, enkelarmad fas II studie som undersökte effekt och säkerhet av panobinostat + bortezomib + dexametason hos 55 vuxna patienter som var bortezomibrefraktära och hade fått minst två tidigare behandlingar inklusive ett immunmodulerande läkemedel. Behandlingsresistens mot bortezomib definierades som sjukdomsprogression vid eller inom 60 dagar efter den sista bortezomibinnehållande behandlingen. Patienter som tidigare behandlats med antingen lenalidomid eller talidomid, hade ECOG ≤ 2 samt mätbar sjukdom inkluderas i studien. Patienter med primär refraktäritet samt patienter som tidigare behandlats med en deacetylshämmare exkluderades från studien. Studien utfördes i två steg. I steg ett, som utgjordes av åtta treveckorscykler, behandlades patienterna peroralt med 20 mg panobinostat tre gånger per vecka i vecka 1 och 2, intravenöst med 1,3 mg/m² bortezomib två gånger per vecka i vecka 1 och 2 samt oralt med 20 mg dexametason fyra gånger

per vecka i vecka 1 och 2 på samma dag och dagen efter administrering av bortezomib. Patienterna som uppvisade klinisk nytta fortsatte med steg två, vilken bestod av en sex-veckors cykel med panobinostat tre gånger per vecka i vecka 1, 2, 4 och 5, bortezomib en gång per vecka i vecka 1, 2, 4 och 5 och dexametason samma dag och dagen efter bortezomib. Patienterna behandlades till sjukdomsprogression, död, oönskade biverkningar eller tills de drog tillbaka medgivandet.

Primärt effektmått i studien var total responsfrekvens enligt modifierade EMBT-kriterier. Sekundära effektmått var minimal respons, tid till respons, responsduration, progressionsfri överlevnad, total överlevnad och säkerhet.

Patienterna hade tidigare fått omfattande behandlingar och flera behandlingsregimer (medianvärde: 4, intervall: 2–11). Samtliga 55 patienter hade tidigare behandlats med bortezomib och minst en imid (lenalidomid; 98,2 procent, talidomid: 69,1 procent). Majoriteten av patienterna hade tidigare transplanterats (63,6 procent).

Medianduration för exponering för studiebehandling var 4,6 månader (intervall: 0,1–24,1 månader). Patienterna uppnådde en ORR (\geq PR (partiell respons)) på 34,5 procent och 52,7 procent (\geq MR (minimal respons)). Mediantiden till respons var 1,4 månader och mediandurationen för respons var 6,0 månader. Median PFS var 5,4 månader och median OS var 17,5 månader.

PANORAMA3 [7]

PANORAMA3 var en öppen, randomiserad, multicenter fas II studie i vilken effekt och säkerhet av tre olika doser av oral panobinostat i kombination med subkutan bortezomib och oral dexametason undersöktes i vuxna patienter med återfall av och/eller refraktär multipelt myelom som tidigare fått ett immunmodulerande läkemedel. Vuxna patienter med bland annat mätbar sjukdom, två till fyra tidigare behandlingar och ett ECOG på 2 eller lägre inkluderades i studien. Patienter som var refraktära mot bortezomib exkluderades från studien.

Studen inkluderade 284 patienter. Patienterna randomiserades 1:1:1 till att behandlas med 20 mg panobinostat tre gånger per vecka (20 mg TIW; n = 82), 20 mg panobinostat två gånger per vecka (20 mg BIW; n = 83) eller 10 mg panobinostat tre gånger per vecka (10 mg TIW; n = 83). Patienterna stratifierades efter tidigare erhållna behandlingar (en, två, tre eller fyra) och ålder vid undersökningen (\leq 75 år vs $>$ 75 år). All behandling gavs i cykler om 21 dagar. 20 mg panobinostat administrerades oralt tre gånger per vecka på dag 1, 3, 5, 8, 10 och 12, 20 mg panobinostat administrerades peroralt två gånger per vecka på dag 1, 4, 8 och 11, och 10 mg panobinostat administrerades peroralt på dag 1, 3, 5, 8, 10 och 12. Alla patienter som var 75 år eller yngre fick 1,3 mg/m² bortezomib subkutant två gånger per vecka på dag 1, 4, 8 och 11 och 20 mg dexametason peroralt på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 och 12 under första fyra behandlingscyklerna. Från behandlingscykel fem fick dessa patienter 1,3 mg/m² bortezomib en gång per vecka på dag 1 och 8 och 20 mg dexametason på dag 1, 2, 8 och 9. Patienter äldre än 75 år fick 1,3 mg/m² bortezomib en gång per vecka på dag 1 och 8 och 10 mg dexametason på dag 1, 2, 8 och 9 under alla behandlingscykler. Patienterna behandlades till sjukdomsprogression, död eller oönskad toxicitet. Patienter som drog tillbaka sitt medgivande exkluderades från studien.

Primärt effektmått i studien var total responsfrekvens, bedömd av en oberoende granskningskommitté. Sekundära effektmått var bland annat total responsfrekvens efter alla behandlingscykler, progressionsfri överlevnad, total överlevnad, responsduration, tid till respons och säkerhet. De sekundära effektmåtten bedömdes av både prövaren och en oberoende granskningskommitté. Prövarens bedömningar användes vid beslut om behandling och för prespecifierade känslighetsanalyser.

Baslinjekarakteristikan för patienter i PANORAMA3-studien redovisas i tabell 5. Effektrésultatet från PANORAMA3-studien sammanfattas i tabell 6. Resultat för PFS och OS kommer att analyseras när alla patienter är slutbehandlade år 2024-25. Post-hoc subgruppsanalys visade

att ORR efter upp till åtta behandlingscykler var liknande för patienter som var 75 år eller yngre och för patienter äldre än 75 år i 20 mg TIW-gruppen (62,5 procent jämfört med 60,0 procent). För både 20 mg BIW- och 10 mg TIW-gruppen var ORR högre för patienter som var 75 år eller yngre (68,5 och 54,9 procent) jämfört med patienter som var äldre än 75 år (40 och 25 procent).

Tabell 5. Baslinjekarakteristika för patienter i PANORAMA3-studien.

	Panobinostat 20 mg three times weekly (TIW)(n=82)	Panobinostat 20 mg Twice weekly (BIW)(n=83)	Panobinostat 10 mg (TIW)(n=83)
Sex			
Female	40 (49%)	39 (47%)	33 (40%)
Male	42 (51%)	44 (53%)	50 (60%)
Race			
White	73 (89%)	72 (87%)	68 (82%)
Asian	6 (7%)	7 (8%)	10 (12%)
Black or African American	1 (1%)	0	2 (2%)
Other	2 (2%)	4 (5%)	3 (4%)
ECOG performance status			
0	39 (48%)	38 (46%)	42 (51%)
1	35 (43%)	45 (54%)	35 (42%)
2	8 (10%)	0	6 (7%)
ISS staging			
Stage I	37 (45%)	40 (48%)	34 (41%)
Stage II	34 (42%)	29 (35%)	33 (40%)
Stage III	11 (13%)	14 (17%)	16 (19%)
Heavy chain type			
IgG	53 (65%)	46 (55%)	53 (64%)
IgA	21 (26%)	19 (23%)	11 (13%)
Other	0	2 (2%)	2 (2%)
Light chain-only disease	8 (10%)	16 (19%)	17 (21%)
Cytogenetic abnormalities per FISH*			
Normal	44 (54%)	36 (43%)	42 (51%)
Abnormal	8 (10%)	18 (22%)	12 (15%)
Missing	30 (37%)	29 (35%)	29 (35%)
Renal insufficiency†	6 (7%)	10 (12%)	13 (16%)
Number of previous lines of therapy			
1	33 (40%)	32 (39%)	32 (39%)
2	29 (35%)	32 (39%)	32 (39%)
3 or 4	20 (24%)	19 (23%)	19 (23%)
Previous stem cell transplantation	26 (32%)	28 (34%)	36 (43%)
Previous use of immunomodulatory agents	82 (100%)	83 (100%)	82 (99%)
Previous use of proteasome inhibitors	58 (71%)	64 (77%)	62 (75%)
Previous use of steroids	79 (96%)	80 (96%)	81 (98%)
Previous use of monoclonal antibodies	9 (11%)	9 (11%)	3 (4%)
Baseline disease status			

	Panobinostat 20 mg three times weekly (TIW)(n=82)	Panobinostat 20 mg Twice weekly (BIW)(n=83)	Panobinostat 10 mg (TIW)(n=83)
Relapsed	49 (60%)	63 (76%)	56 (68%)
Relapsed or refractory	33 (40%)	20 (24%)	27 (33%)
Refractoriness to agents			
Bortezomib	1 (1%)	0	0
Carfilzomib	1 (1%)	1 (1%)	0
Lenalidomide	17 (21%)	10 (12%)	16 (19%)
Pomalidomide	2 (2%)	3 (4%)	1 (1%)
Other	16 (20%)	7 (8%)	11 (13%)

Data are n (%), unless otherwise indicated. ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group. FISH=fluorescence in situ hybridisation. ISS=International Staging System. *Cytogenetic abnormalities per FISH defined as both del(17p) or t(4;14) results available and at least one considered abnormal at screening. †Renal insufficiency: creatinine clearance <40 mL/min or serum creatinine >177 µmol/L (>2 mg/dL). ‡Patients might have been refractory to more than one previous agent. §One patient refractory to bortezomib was randomly assigned in error, which was reported as a major protocol violation; however, since the patient had been enrolled and exposed to study treatment, the patient was included in the full analysis set and safety analysis set, as per protocol.

Tabell 6. Sammanfattning av effektresultaten från PANORAMA3-studien.

	PAN 20 mg TIW N=82	PAN 20 mg BIW N=83	PAN 10 mg TIW N=83
ORR up to 8 treatment cycles (95% CI)	62,2% (50,8–72,7); 51	65,1% (53,8–75,2); 54	50,6% (39,4–61,8); 42
Best overall response			
Stringent CR (sCR)	1 (1%)	0 (0.0 %)	4 (5%)
CR	3 (4%)	3 (4%)	1 (1%)
VGPR	20 (24%)	24 (29%)	16 (19%)
PR	11 (28.9%)	17 (42.5%)	13 (31,0%)
MR	5 (13.2%)	4 (10.0%)	4 (9.5%)
Stable Disease (SD)	6 (15.8%)	6 (15.0%)	11 (26.2%)
Progressive Disease (PD)	0	0	1 (2.4%)
Unknown (UNK)	4 (10.5%)	2 (5.0%)	3 (7.1%)
ORR after all cycles; number of patients			
(PR, VGPR, CR, sCR, iCR)	23 (60.5%)	28 (70.0%)	23 (54.8%)
95% CI for ORR	(43.4,76.0)	(53.5,83.4)	(38.7,70.2)
Best overall response after all cycles			
Stringent CR*	4 (5%)	2 (2%)	4 (5%)
CR	7 (9%)	7 (8%)	2 (2%)
VGPR	16 (20%)	21 (25%)	17 (21%)
PR	24 (29%)	26 (31%)	21 (25%)

	PAN 20 mg TIW N=82	PAN 20 mg BIW N=83	PAN 10 mg TIW N=83
MR	7 (9%)	8 (10%)	7 (8%)
Stable disease	15 (18%)	13 (16%)	24 (29%)
Progressive disease	1 (1%)	1 (1%)	3 (4%)
Unknown	8 (10%)	5 (6%)	5 (6%)
Median duration of response, months (95% CI) number of events	22 (13-9-NE); 19	12 (8-8-21-3); 26	11 (6-2-14-5); 22
PFS probability at 12 months (95% CI); number of events	53% (39-64); 29	51% (38-63); 31	33% (20-45); 40

NE = ej estimerbar. *inkluderar patienter som erhöj immunfenotypisk komplett respons. En immunfenotypisk komplett respons definierades som alla kriterier för en stringent komplett respons plus avsaknad av fenotypiskt abnormala plasmaceller (klonala) i benmärgen.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen enligt produktresumén [9]

De säkerhetsdata som redovisas nedan bygger på en klinisk fas III-prövning (PANORAMA₁) på 381 patienter med myelom. De vanligaste icke-hematologiska biverkningarna var diarré, trötthet, illamående och kräkningar. Hematologiska biverkningar som uppträdde under studien var trombocytopeni, anemi, neutropeni och lymfopeni. Hjärthändelser (oftast förmaksflimmer, takykardi, palpitationer och sinustakykardi) rapporterades hos 17,6 procent av panobinostat + bortezomib + dexametasonbehandlade patienter jämfört med 9,8 procent för placebo + bortezomib + dexametasonbehandlade patienter och händelser av synkopé rapporterades hos 6,0 procent respektive 2,4 procent.

Behandlingsutsättning på grund av oönskade händelser, oavsett orsak, förekom hos 36,2 procent av patienterna. De vanligaste biverkningarna som ledde till behandlingsutsättning var diarré (4,5 procent), asteni och trötthet (2,9 procent vardera) och pneumoni (1,3 procent).

Dödsfall under behandlingen, som inte orsakades av indikationen för studien (myelom), rapporterades hos 6,8 procent av de patienter som fick panobinostat + bortezomib + dexametason, och hos 3,2 procent av patienterna som fick placebo + bortezomib + dexametason.

TLV:s diskussion

TLV:s bedömning: TLV bedömer att resultaten från PANORAMA-studierna visar att tillägg av panobinostat till bortezomib och dexametason förbättrar effektresultaten avseende PFS och responsfrekvens hos patienter med återfall av och/eller refraktär multipelt myelom som har fått minst två tidigare behandlingar inklusive bortezomib och ett immunmodulerande läkemedel. Avseende OS visade studierna en effektfördel för panobinostat i kombination med bortezomib och dexametason jämfört med kontrollarmen, men effektfördelen var inte statistiskt signifikant. PANORAMA₂-studien visade att panobinostat i kombination med bortezomib och dexametason ger respons även hos patienter som är refraktära mot bortezomib och att behandling med subkutan bortezomib i kombination med panobinostat och dexametason förbättrar toleransen av panobinostat innehållande behandling.

1.4.2 Indirekta jämförelser

Då det saknas direkt jämförande studier mellan panobinostat + bortezomib + dexametason och de relevanta jämförelsealternativen (pomalidomid + dexametason, pomalidomid + bortezomib + dexametason och pomalidomid + cyklofosfamid + dexametason) har företaget genomfört en indirekt naiv jämförelse. Effektdata för panobinostat + bortezomib + dexametason är från PANORAMA1- [5] och PANORAMA3-studierna [7]. Effektdata för pomalidomid + dexametason är från MM-002-studien (Richardson, 2014 #15} och effektdata för pomalidomid + bortezomib + dexametason är från OPTIMISMM-studien [10]. Effektdata för pomalidomid + cyklofosfamid + dexametason har företaget erhållit från en studie av Garderet et al. 2018 [11] samt Baz et al. 2016 [12]. Baslinjekarakteristika och effektdata för den indirekta naiva jämförelsen redovisas i tabell 7 respektive 8.

Tabell 7. Baslinjekarakteristiks för patienter i de olika studierna som ingår i naiv indirekt jämförelse

Parameter	PAN+BTZ+DEX (PANORAMA1)	PAN (20mg TIW) + BTZ+DEX (PANORAMA3)	PAN (20mg BIW) + BTZ+DEX (PANORAMA3)	PAN (10mg TIW) + BTZ+DEX (PANORAMA3)	POM+DEX MM-002	POM+BTZ+DEX OPTIMISMM		POM+CY+DEX Garderet et al	POM+CY+DEX Baz et al
						Len refractory	Len non- refractory		
N	73	49	51	51	113	64	47	100	33
Baseline age, median (range)	60 (33-79)	66 (45-79)	65 (49-87)	67 (33-84)	64 (34-88)	68 (38-87)	66 (20-81)	62 (39-70)	65 (47-80)
Male, N (%)	33 (45.2%)	24 (48.97%)	31 (60.78%)	34 (66.66%)	55%	37 (57.8%)	30 (63.8%)	62%	18 (53%)
ECOG performance status, n (%)								Not specified	
0	41 (56.1%)	23 (47%)	22(43%)	22(43%)	28%	36 (56.3%)	31 (66.0%)		
1	30 (41.1%)	20 (41%)	29(57%)	24(47%)	60%	26 (40.6%)	15 (31.9%)		
2+	2 (2.7%)	6 (12%)	0(0%)	5(10%)	12%	2 (3.1)	1 (2.1%)		
MM characteristic, n (%)*								Not specified	
Relapsed & refractory	34 (46.6%)	21 (48.84%)	16 (33.33%)	18 (41.86%)	100%	64 (100%)	5 (10.6%)		
Relapsed	39 (53.4%)	22 (51.16%)	32 (66.67%)	25 (58.14%)	0%	0%	42 (89.4%)		
Time since diagnosis, median (range)	53.1 months (11.6- 164.8)	53.84 months (12.68,180.24)	60.45 months (18.66,241.7)	63.28 months (9.42, 163.08)	Not speci- fied	2.7 years (0.2– 10.8)	3.1 (0.9– 7.6)	3.6 (3.1-4.2)	

Förkortningar: n = antal; MM = multipelt myelom; TIW = tre gånger i veckan; BIW = två gånger i veckan; PAN = panobinostat; BTZ = bortezomib; DEX = dexametason; POM = pomalidomid; CY = cyklofosamid.

Tabell 8. Naiv indirekt jämförelse av effekt.

Parameter	PAN+BTZ+DEX (PANORAMA1)	PAN (20mg TIW) +BTZ+DEX (PANORAMA3)	PAN (20mg BIW) + BTZ+DEX (PANORAMA3)	PAN (10mg TIW) + BTZ+DEX (PANORAMA3)	POM+DEX (MM-002)	POM+BTZ+DEX (OPTIMISMM)		POM+CY+DEX (Garderet et al.)		POM+DEX (Baz et al)	POM+CY+DEX (Baz et al)
						Len re- fractory	Len non- refractory	RVD alone	RVD + ASCT		
N	73	49	51	51	113	64	47	48	49	36	34
Median PFS, months	12.5	53% at 12 months (39–64);	51% at 12 months (38–63); 31	33% at 12 months (20–45); 40	4.2	17.8	22.01	54.5% at 36 months	85.5% at 36 months	4.4	9.5
Overall response rate (≥PR), (%)	58.9	62.2	65.1	50.6	33	85.95	95.7	83	84	38.9	64.8
Time to response	1.54 months (1.41-.2.56)	1 month (95% CI – 1.0 – 1.6)	2 months (95% CI – 1.4-1.6)	3 months (1.4 – not estimable)	1.9 months	1.4 months (0.7- 5.4)	0.9 months (0.7- 2.8)	28 days (27-56)	28 days (27-55)	Not re- ported	Not reported
Duration of re- sponse	11.99 months (9.69-13.37)	22 (13.9–NE); 19	12 (8.8–21.3); 26	11 (6.2–14.5); 22	8.3 months	20.0 months	20.7 months	33.5 months (95% CI, 26.3 – not evaluable)		Not re- ported	Not reported
Overall survival	25.5 months	Not reported.			16.5 months	Data was not mature enough		84.2% at 36 months (73.1%- 97.0%)	85.8% at 36 months (75.7%- 97.2%)	16.8	NA

Förkortningar: n = antal; TIW =tre gånger i veckan; BIW = två gånger i veckan; PFS = progressionsfri överlevnad; PR = partiell respons; PAN = panobinostat; BTZ = bortezomib; DEX = dexametason; POM = pomalidomid; CY = cyklofosamid; RVD = lenalidomid + bortezomib + dexametason; ASCT = allogent stamcellstransplantation; LEN = lenalidomid.

TLV:s diskussion

Företaget har i sin naiva indirekta jämförelse jämfört effekten av panobinostat i kombination med bortezomib och dexametason från PANORAMA₁ och PANORAMA₃ med effekten av jämförelsealternativen. Effekten av jämförelsealternativen har företaget erhållit från flera olika studier. Baserat på sin indirekta jämförelse anser företaget att panobinostat i kombination med bortezomib och dexametason har visat fördelaktig effekt särskilt då man tar hänsyn till patienternas baslinjekarakteristika i PANORAMA-studierna såsom att patienterna i PANORAMA har levt längre med sin sjukdom än patienterna i de andra jämförande studierna. Företaget menar också att man i jämförelsen behöver ta hänsyn till att patienterna i OPTIMISMM-studien endast har haft en tidigare behandling medan patienterna i PANORAMA-studierna har fått minst två tidigare behandlingar. Enligt företaget visar den naiva indirekta jämförelsen att panobinostat i kombination med bortezomib och dexametason har en effektfördel mot pomalidomid i kombination med dexametason och mot pomalidomid i kombination med cyklofosfamid och dexametason.

Företaget har jämfört effekten av panobinostat i kombination med bortezomib och dexametason med effekten av jämförelsealternativen i en naiv indirekt jämförelse. Indirekta jämförelser innebär stor osäkerhet eftersom studierna som har jämförts i den naiva indirekta jämförelsen är heterogena med avseende på vilken patientpopulation som har jämförts. TLV bedömer att nyttan av effekten av panobinostat i kombination med bortezomib och dexametason jämfört med effekten av pomalidomid i kombination med bortezomib och dexametason inte är visad för den patientpopulation som Farydak är avsedd för.

TLV:s bedömning: Indirekta jämförelser innebär stor osäkerhet, då de inte har samma bevisvärde som direkt jämförande studier. I synnerhet gäller detta naiva indirekta jämförelser. Studierna som jämförts i den naiva indirekta jämförelsen är heterogena med avseende på vilken patientpopulation som har jämförts. Sammanfattningsvis är det kliniska underlaget som företaget har kommit in med inte tillräckligt robust för att TLV ska kunna dra några slutsatser kring hur effekten av Farydak förhåller sig till effekten av det relevanta jämförelsealternativen, särskilt mot pomalidomid i kombination med bortezomib och dexametason.

2 Hälsoekonomi

Företaget har skickat in en kostnadseffektivitetsanalys där Farydak+bortezomib+dexametason jämförs med enbart bortezomib och dexametason. Som framgår av tidigare avsnitt bedömer TLV att Imnovidkombinationer är de mest relevanta jämförelsealternativen till Farydak.

På TLV:s begäran har företaget skickat en kostnadseffektivitetsanalys där Farydak+bortezomib+dexametason jämförs med Imnovid+dexametason. Enligt företagets antaganden progredierar patienten som är behandlad med Farydak+bortezomib+dexametason senare och lever i grundscenarierna mellan ett halvt och ett år längre än om patienten hade behandlats med Imnovid och dexametason. TLV har i underlaget inte funnit något stöd för en effektfördel (se kapitel 1). Därutöver antas utan stöd att kostnaden i varje cykel är lägre för Farydakkombinationen än för Imnovid i kombination med dexametason, att sannolikheten att avsluta behandlingen är högre i Farydakkombinationen i varje behandlingscykel och att nyttovikten i progressionsfritt tillstånd är högre för Farydakkombinationen.

Av ovanstående skäl efterfrågade TLV en kostnadsjämförelse mellan Farydak i kombination med bortezomib och dexametason å ena sidan och de tre olika Imnovidkombinationerna å andra sidan.

2.1 Kostnader och resursutnyttjande

Tabell 9. Kostnadsjämförelse

	Cykel-längd	Kostnad/ cykel kr	Admin-istrering-skostnad per cykel	Kostnad motsv 4 veckor, AUP	Övrigt
Farydak+ bortezomib+ dexametason	3 veckor	F: 38 300 B: 9 300 vecka 1-24. 4 650 vecka 25-48 D: 200	B: 12 300 vecka 1-24 6 150 vecka 25-48	80 200 vecka 1-24 65 800 vecka 25-48	Max behandlingstid är 48 veckor.
Imnovid+ bortezomib+ dexametason	3 veckor	P: 49 200 B: 9 300 vecka 1-24 4 650 vecka 25-48 D: 200	B: 12 300 vecka 1-24 6 150 vecka 25-48	94 600 vecka 1-24 80 200 vecka 25-48	Max behandlingstid är 48 veckor. Imnovid har en sidoöverenskommelse.
Imnovid+ dexametason	4 veckor	P: 73 300 D: 100		73 400	Imnovid har en sidoöverenskommelse.
Imnovid+ cyklofosfamid + dexametason	4 veckor	P: 73 300 C: 100 D: 300		73 700	Imnovid har en sidoöverenskommelse.

Som framgår av tabellen har Farydak i kombination med bortezomib och dexametason en lägre kostnad än Imnovid i kombination med bortezomib och dexametason.

Situationen är mer svåranalyserad vad gäller relativ kostnad mellan Farydak i kombination med bortezomib och dexametason å ena sidan och Imnovid i kombination med dexametason eller Imnovid i kombination med cyklofosfamid och dexametason å andra sidan. Maximal behand-

lingstid för Farydakkombinationen är 48 veckor. Under första hälften av den perioden är kostnaden för Farydakkombinationen högre än för Imnovidkombinationerna. Under andra hälften av maximala behandlingstiden för Farydak är kostnaden för Farydak lägre i ungefär motsvarande mån. Eftersom fler patienter står på behandling under den första perioden blir kostnaden högre med Farydak under de första 48 veckorna. En kostnadsfaktor som väger åt andra hållet är att behandling med Imnovid+dexametason eller Imnovid+cyklofosfamid+dexametason kan pågå längre än 48 veckor. Enligt bedömning från en av TLV:s kliniska experter är det dock enbart en mindre del (ca 10%) som behandlas längre än 48 veckor med Imnovid. Det går inte att dra slutsatsen att kostnaden för Farydakkombinationen är lägre än för Imnovid+dexametason eller Imnovid+cyklofosfamid+dexametason. Därutöver kan beaktas att i ovanstående kostnadsjämförelse är inte hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen för Imnovid som sänker behandlingskosten.

2.1.1 Osäkerhet i resultaten

Vad gäller relativ effekt är osäkerheten mycket hög, vilket har beskrivits i avsnitt 1.4.2. Kostnadsmässigt är det liten osäkerhet att kostnaden för Farydak i kombination med bortezomib och dexametason är lägre än kostnaden för Imnovid kombinerat med bortezomib och dexametason. Det är mycket stor osäkerhet kring kostnaden för Farydakkombinationen jämfört med kostnaden för Imnovid i kombination med dexametason eller Imnovid i kombination med cyklofosfamid och dexametason.

2.2 Budgetpåverkan

Företaget estimerar den fullskaliga försäljningen till [--] miljoner kronor årligen.

3 Subvention och prisnivåer i andra länder

3.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

Enligt Scottish Medicines Consortium (SMC) är Farydak accepterat för användning i Skottland.

NICE rekommenderar användning av Farydak enligt indikationen.

3.2 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

Av TLV:s instruktion (2007:1206) framgår att myndigheten ska jämföra prisnivån i Sverige med prisnivån i andra länder för relevanta produkter på läkemedelsområdet. Detta är en del av TLV:s bakgrundsanalyser och avser den internationella marknaden för aktuell produkt.

Information om eller jämförelser med andra länders priser är inte ett beslutskriterium för TLV utan syftar till att fördjupa förståelsen för marknaden och stödja arbetet med att säkerställa fortsatt god tillgång till läkemedel inom förmånerna. Inom ramen för bakgrundsanalysen är information om bl. a. pris, försäljningsvolym och subventionsstatus i andra jämförbara länder värdefull.

Vi har bett företaget att lämna tillgänglig information om senast aktuella priser, godkända indikationer, försäljningsvolym, samt subventionsstatus för deras produkt i jämförbara länder.

4 Regler och praxis

4.1 Den etiska plattformen

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

4.2 Författningstext m.m.

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

4.3 Praxis

Ibland finns sidoöverenskommelser som sänker de faktiska behandlingarkostnaderna för det läkemedel som omfattas av sidoöverenskommelsen. Eftersom sidoöverenskommelserna omfattas av sekretess kan de faktiska behandlingarkostnaderna då inte öppet redovisas. TLV har tidigare haft ärenden där relevanta jämförelsealternativ har sidoöverenskommelser och där uppgifter om den faktiska kostnaden för behandlingen med läkemedlen till följd av detta inte kunnat tillföras ärendet.

I **Ninlaro** (dnr 2971/2017) bedömdes det relevanta jämförelsealternativet vara behandling med Revlimid och dexametason. Ninlaro i kombination med Revlimid och dexametason är indicerat för behandling av vuxna patienter med multipelt myelom, som tidigare har fått minst en behandling.

Regionerna och företaget som marknadsförde Revlimid hade tecknat en sidoöverenskommelse för Revlimid, vilket medförde att den faktiska kostnaden för användningen av Revlimid var lägre än till fastställt AUP. Då återbäringsnivån för Revlimid omfattades av sekretess kunde den uppgiften inte tillföras ärendet i prövningen av subventionen för Ninlaro.

TLV bedömde att kostnaden per vunnet QALY för Ninlaro, i kombination med Revlimid och dexametason, jämfört med enbart Revlimid och dexametason var cirka 1 090 000 kronor för analyserad patientpopulation och med hänsyn tagen till riskdelningen i den sidoöverenskommelse som ingicks beträffande Ninlaro. Kostnaden beräknades utifrån Revlimids fastställda AUP. I TLV:s grundscenario vann patienterna som behandlades med Ninlaro 0,83 QALY jämfört med de som behandlades med jämförelsealternativet. TLV bedömde utifrån riskdelningen i sidoöverenskommelsen för Ninlaro, samt med hänsyn tagen till att Revlimids kostnad för användning av läkemedlet var lägre än till fastställt AUP, att kostnaden per QALY var rimlig för behandling av den utvärderade patientpopulationen.

Under januari 2022 fattade TLV beslut om begränsad subvention för både Rinvoq (dnr 2006/2021) och Adtralza (dnr 2775/2021), där jämförelsealternativen hade en sidoöverenskommelse som tecknats efter att respektive läkemedel beviljats inträde i förmånssystemet.

Adtralza

Företaget ansökte om begränsad subvention för patienter med svår atopisk dermatit som på grund av otillräcklig effekt eller andra medicinska skäl saknar ytterligare behandlingsalternativ.

TLV bedömde att Dupixent utgjorde relevant jämförelsealternativ till Adtralza. När TLV beslutade att Dupixent skulle omfattas av läkemedelsförmånerna bedömdes kostnaden för användningen av läkemedlet som rimlig, utifrån ansökt pris. Därefter tecknade företaget som marknadsför Dupixent en sidoöverenskommelse med regionerna om återbäring som innebar att de faktiska läkemedelskostnaderna för Dupixent minskar.

I TLV:s grundscenario var läkemedelskostnaderna för Adtralza lägre än läkemedelskostnaderna för Dupixent. Resultaten beräknades utifrån fastställt AUP för både Adtralza och Dupixent. Kostnaden för Adtralza bedömdes vara rimlig för den användning som omfattades av den ansökta subventionsbegränsningen.

Rinvoq

Företaget ansökte om utökad subvention för patienter med atopisk dermatit när konventionell topikal eller systemisk behandling gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig.

Sedan inträdet i förmånerna hade företaget som marknadsför Rinvoq tecknat en sidoöverenskommelse om återbäring med regionerna. Sidoöverenskommelsen tillfördes ärendet och utgjorde därmed en del av beslutsunderlaget.

För svår atopisk dermatit var Olumiant det behandlingsalternativ som hade lägst fastställt pris (AUP). Olumiant utgjorde därför relevant jämförelsealternativ till Rinvoq för den vuxna populationen. Dupixent var det enda alternativet med indikation för ungdomar och utgjorde relevant jämförelsealternativ till Rinvoq för ungdomar från 12 år.

När TLV beslutade att Olumiant och Dupixent skulle omfattas av läkemedelsförmånerna bedömdes kostnaden för användning av läkemedlen som rimlig, utifrån ansökt pris. Därefter hade företagen som marknadsför Olumiant och Dupixent tecknat sidoöverenskommelser med regionerna om återbäring som innebar att de faktiska läkemedelskostnaderna minskar.

Baserat på resultaten från en indirekt jämförelse bedömde TLV att företaget visat att behandlingseffekten av Rinvoq är jämförbar med effekten av Olumiant och Dupixent. Företagets kostnadsjämförelse visade att läkemedelskostnaderna för Rinvoq var högre än läkemedelskostnaderna för Olumiant och något lägre än för Dupixent, utifrån fastställt AUP för respektive läkemedel. Med hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelsen för Rinvoq blev dock läkemedelskostnaderna för Rinvoq lägre än läkemedelskostnaderna baserat på fastställt AUP för Olumiant och Dupixent. TLV bedömde att kostnaden för användning av Rinvoq för svår atopisk dermatit var rimlig.

5 Sammanvägning

Farydak, i kombination med bortezomib och dexametason, är avsett för behandling av vuxna patienter med återfall av och/eller behandlingsresistent multipelt myelom som fått minst två tidigare behandlingsregimer inklusive bortezomib och ett immunmodulerande läkemedel.

Multipelt myelom är en malign tumörsjukdom i benmärgen. Ungefär 600 vuxna patienter diagnostiseras i Sverige varje år och medianåldern vid diagnos är 72 år. TLV bedömer svårighetsgraden som mycket hög då tillståndet är fortskridande (progredierande), medför sänkt livskvalitet, saknar bot och leder till en för tidig död. Behandlingen av patienter med återfall av multipelt myelom syftar till att stabilisera patientens sjukdom och därmed förlänga livet.

Farydak innehåller den aktiva substansen panobinostat som är en histondeacetylase (HDAC)-hämmare och toxisk för tumörcellerna.

TLV bedömer att Imnovid i kombination med dexametason, Imnovid i kombination med bortezomib och dexametason samt Imnovid i kombination med cyklofosamid och dexametason är relevanta behandlingsalternativ till behandling med panobinostat i kombination med bortezomib och dexametason.

Effekt och säkerhet av panobinostat i kombination med bortezomib och dexametason har utvärderats i PANORAMA1, PANORAMA2 och PANORAMA3. Kliniska studien PANORAMA1 med stöd från PANORAMA2 låg till grund för marknadsgodkännandet. Primärt utfall i PANORAMA1 var progressionsfri överlevnad (PFS). Median PFS var 11,9 månader för panobinostatgruppen och 8,08 månader för kontrollgruppen ($p < 0,001$). Median PFS för subgruppen patienter som fått minst två tidigare behandlingar inklusive bortezomib och ett immunmodulerande läkemedel var 12,5 månader för panobinostatgruppen och 4,7 månader för kontrollgruppen. PANORAMA2 visade att panobinostat i kombination med bortezomib och dexametason har en effekt hos patienter som är bortezomibrefraktära.

Det saknas direkt jämförande studier av Farydak och jämförelsealternativen. Företaget har därför gjort en naiv indirekt jämförelse. TLV bedömer sammanfattningsvis att det kliniska underlaget som företaget har kommit in med inte är tillräckligt robust för att TLV ska kunna dra några slutsatser kring hur effekten av Farydak förhåller sig till effekten av det relevanta jämförelsealternativen.

Kostnaden för Farydak i kombination med bortezomib och dexametason är 10 000 kronor lägre per treveckorsperiod än kostnaden för Imnovid i kombination med bortezomib och dexametason. Det finns däremot inte underlag att påstå att kostnaden är lägre för Farydak i kombination med bortezomib och dexametason än för de två övriga Imnovidkombinationerna. Till detta ska sägas att det finns en sidoöverenskommelse som reducerar kostnaden för Imnovid som inte är beaktad i ovanstående resonemang.

Sammantaget bedömer att TLV kostnaderna för användning av Farydak inte är rimliga och att kriterierna i 15 § förmånslagen inte heller i övrigt är uppfyllda. Ansökan föreslås därför avslås.

6 Referenser

- [1] Regionala Cancer Centrum i samverkan (RCC), "Nationellt vårdprogram Myelom," 2021-04-27 2021.
- [2] Regionalt Cancer Centrum Väst (RCC Väst), "Myelom Kvalitetsregisterrapport," in "Nationellt kvalitetsregister myelom," Regionala Cancercentrum i Samverkan, 2021. [Online]. Available: https://cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/myelom/myelomrapport8_20210906.pdf
- [3] J. Liwing *et al.*, "Improved survival in myeloma patients: starting to close in on the gap between elderly patients and a matched normal population," *Br J Haematol*, vol. 164, no. 5, pp. 684-93, Mar 2014, doi: 10.1111/bjh.12685.
- [4] J. F. San-Miguel *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*, vol. 15, no. 11, pp. 1195-206, Oct 2014, doi: 10.1016/S1470-2045(14)70440-1.
- [5] P. G. Richardson *et al.*, "Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone in previously treated multiple myeloma: outcomes by prior treatment," *Blood*, vol. 127, no. 6, pp. 713-21, Feb 11 2016, doi: 10.1182/blood-2015-09-665018.
- [6] P. G. Richardson *et al.*, "PANORAMA 2: panobinostat in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed and bortezomib-refractory myeloma," *Blood*, vol. 122, no. 14, pp. 2331-7, Oct 3 2013, doi: 10.1182/blood-2013-01-481325.
- [7] J. P. Laubach *et al.*, "Efficacy and safety of oral panobinostat plus subcutaneous bortezomib and oral dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma (PANORAMA 3): an open-label, randomised, phase 2 study," *Lancet Oncol*, vol. 22, no. 1, pp. 142-154, Jan 2021, doi: 10.1016/S1470-2045(20)30680-X.
- [8] J. F. San-Miguel *et al.*, "Overall survival of patients with relapsed multiple myeloma treated with panobinostat or placebo plus bortezomib and dexamethasone (the PANORAMA 1 trial): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial," *Lancet Haematol*, vol. 3, no. 11, pp. e506-e515, Nov 2016, doi: 10.1016/S2352-3026(16)30147-8.
- [9] Fass.se. "Farydak Produktresumé." <https://www.fass.se/LIF/product?nplId=20140507000074&userType=0&docType=6&scrollPosition=79#side-effects> (accessed 2022-01-28, 2022).
- [10] M. Dimopoulos *et al.*, "Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): outcomes by prior treatment at first relapse," *Leukemia*, vol. 35, no. 6, pp. 1722-1731, Jun 2021, doi: 10.1038/s41375-020-01021-3.
- [11] L. Garderet *et al.*, "Pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma," *Blood*, vol. 132, no. 24, pp. 2555-2563, Dec 13 2018, doi: 10.1182/blood-2018-07-863829.
- [12] R. C. Baz *et al.*, "Randomized multicenter phase 2 study of pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed refractory myeloma," *Blood*, vol. 127, no. 21, pp. 2561-8, May 26 2016, doi: 10.1182/blood-2015-11-682518.

Bilagor

Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

8 § första stycket

Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

10 § Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

11 § Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller en annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

15 § Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

1. kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.