

Underlag för beslut i landstingen;
tilläggsanalys

Kyprolis (karfilzomib)

Pulver till infusionsvätska, lösning

Utvärderad indikation

Kyprolis i kombination med dexametason vid behandling av multipelt myelom hos vuxna patienter som tidigare har fått minst en behandling.

Datum för expediering av underlag: 2017-02-06

Klinikläkemedelsprojektet

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) genomför hälsoekonomiska bedömningar av utvalda klinikläkemedel, läkemedel som används inom slutenvården. Inom ramen för detta arbete fattar TLV inte några beslut, utan tar fram hälsoekonomiska underlag för beslut i landstingen.

NT-rådet (Nya terapier) initierar vilka läkemedel som ska bedömas och ger rekommendationer till landstingen baserade på TLV:s underlag.

TLV:s underlag är framtaget i enlighet med TLV:s allmänna råd och andra hälsoekonomiskt etablerade metoder.



Sofia Wallström
Generaldirektör

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Maria Johansson (medicinsk utredare) och Stefan Odeberg (hälsoekonom).

Kliniska experter: Kristina Carlson, överläkare, sektionen för hematologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala och Max Flogegård, överläkare, medicinkliniken Falun. De 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.

Företag: Amgen AB

Diarienummer: 2018/2016

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm

Besöksadress: Fleminggatan 18, Stockholm

Telefon: 08 568 420 50

www.tlv.se

TLV:s bedömning och sammanfattning

- I december 2016 publicerade TLV en hälsoekonomisk utvärdering av Kyprolis (karfilzomib) i kombination med dexametason jämfört med kombinationen Velcade (bortezomib) och dexametason vid behandling av vuxna patienter med multipelt myelom som fått minst en tidigare behandling. Föreliggande rapport är en reviderad version av den tidigare utvärderingen med avseende på extrapolering av total överlevnad. Vad avser argumentation kring övriga aspekter av Kyprolis i kombination med dexametason har ingen ny information tillkommit sedan publikationen av den förra rapporten och vi hänvisar därför i övrigt till den.
- Multipelt myelom är en malign tumörsjukdom i benmärgen. Skelettsmärter är den viktigaste sjukdomsmanifestationen och det vanligaste debutsymtomet. Andra symtom kan vara återkommande bakteriella infektioner och trötthet till följd av anemi. 600 nya fall diagnostiseras i Sverige varje år och medianåldern vid diagnos är 71 år.
- Sjukdomen är idag inte möjlig att bota, men patienter kan leva många år med myelom, med olika typer av behandling i perioder. Medianöverlevnaden efter diagnos är 5,8 år för patienter 60-69 år och 3,6 år för patienter 70-79 år.
- Kyprolis tillhör gruppen proteasomhämmare och är i kombination med Revlimid (lenalidomid) och dexametason eller enbart dexametason indicerat för behandling av multipelt myelom hos vuxna patienter som fått minst en tidigare behandling. Denna utvärdering behandlar dock endast kombinationen med enbart dexametason.
- TLV gör bedömningen att svårighetsgraden av sjukdomen är mycket hög.
- Kyprolis har undersökts i en huvudstudie (ENDEAVOR) på 929 patienter med multipelt myelom, vars sjukdom tidigare behandlats men som nu åter är i behov av behandling. I denna studie jämfördes Kyprolis i kombination med dexametason med Velcade och dexametason. Median progressionsfri överlevnad var 18,7 månader för Kyprolisarmen jämfört med 9,4 månader i Velcdearmen (HR=0,533 (KI: 0,437-0,651)). Median total överlevnad har ännu inte uppnåtts (HR=0,805 (KI: 0,646-1,003)).
- Företagets hälsoekonomiska modell bygger på effektdata från ENDEAVOR-studien som extrapoleras med hjälp av en Velcdestudie som har längre uppföljningstid.
- TLV har vissa invändningar mot företagets extrapolering av totalöverlevnad. TLV bedömer att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår med de mest relevanta antagandena är 2 700 000 kronor i företagets modell.
- Osäkerheten i resultaten är mycket hög och ligger främst i den framtida relativa totalöverlevnaden mellan Kyprolis+dexametason och Velcade+dexametason.

Slutsatserna i underlaget kan komma att ändras om förutsättningarna som ligger till grund för utvärderingen förändras på ett avgörande sätt.

Innehållsförteckning

1	Bakgrund.....	2
2	Reviderad extrapolering av total överlevnad	2
3	Resultat	6
	3.1 Företagets scenarier.....	6
	3.2 TLV:s grundscenario	7
	3.3 Budgetpåverkan.....	8
4	Utvärdering från myndigheter i andra länder	8
5	Den etiska plattformen.....	9
6	Bilaga 1. Kompletterande figur	10

1 Bakgrund

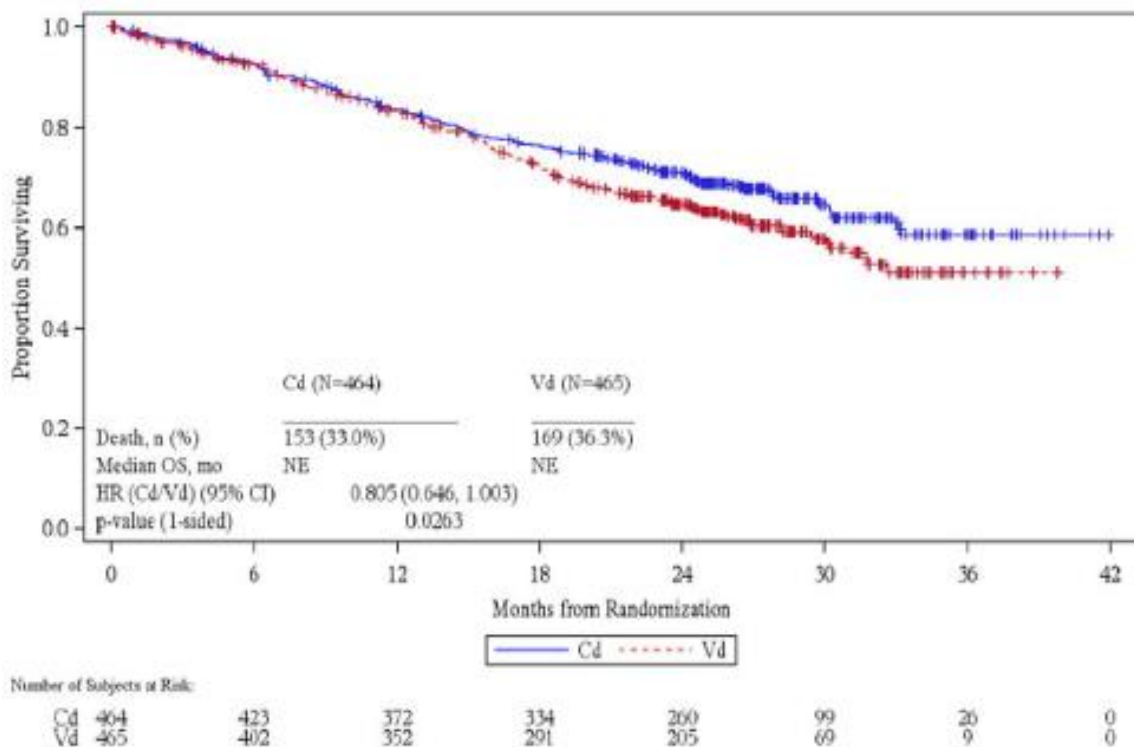
Under hösten 2016 utvärderades kostnadseffektiviteten för Kyprolis i kombination med dexametason vid multipelt myelom för patienter som tidigare har fått minst en behandling. TLV bedömde då att kostnaden per vunnet QALY för tilläggsbehandling med Kyprolis jämfört med behandling med enbart dexametason med de relevanta antagandena uppgick till 3,3 miljoner kronor i företags modell.

Företaget har inkommit med ett förslag till förändrad extrapolering av data vad gäller total överlevnad (OS). I denna text kompletteras den tidigare utvärderingen med den nya extrapoleringen. För all övrig klinisk och hälsoekonomisk information och bedömningar hänvisas till det tidigare publicerade underlaget.

2 Reviderad extrapolering av total överlevnad

Median OS uppnåddes inte för vare sig Kyprolis eller Velcade, med en median uppföljningstid på 27,3 respektive 26,2 månader. Hasardkvoten var 0,805 (95% CI 0,646-1,003; ensidigt p-värde=0,0263). Se figur 1.

Figur 1. Kaplan-Meier-kurva över total överlevnad, OS (interimsanalys; 3 mars 2016)



Modelleringen av OS utgår från senaste dataanalysen (3 mars 2016) från ENDEAVOR. För att modellera överlevnaden i Velcdearmen har företaget i denna förnyade extrapolering använt en relativt nyligen publicerad långtidsuppföljning av en klinisk studie av patienter med relapsrad eller refraktär multipelt myelom där Velcade ingår (Orlowski et al¹). Uppföljningstiden i den studien är åtta år. Patienterna gavs inledningsvis antingen Velcade i kombination med pegylerat liposomalt doxorubicin eller enbart Velcade. Efterföljande behandling gavs till 80 procent av patienterna och bestod av standardbehandling såsom dexametason, Talidomid

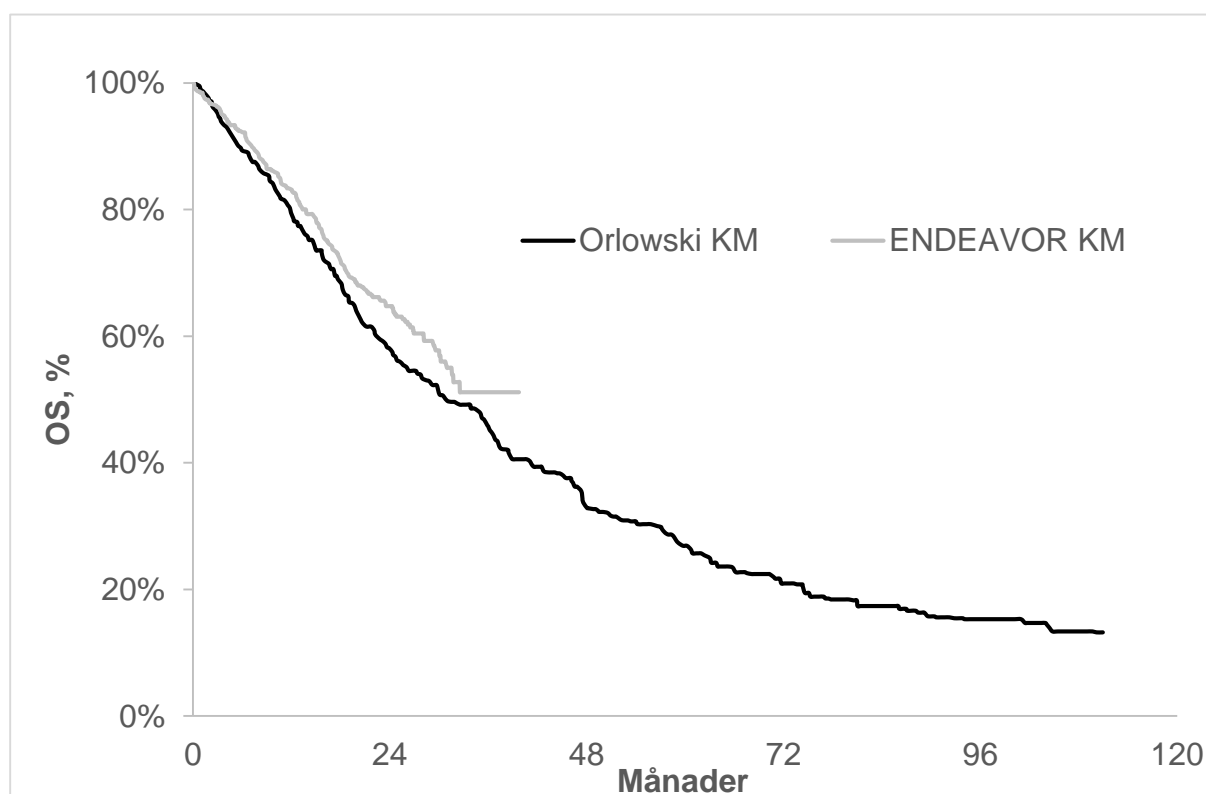
¹ Orlowski RZ et al. Final overall survival results of a randomized trial comparing bortezomib plus pegylated liposomal doxorubicin with bortezomib alone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Cancer 2016;122(13):2050-6

och Revlimid. I tabell 1 finns ett antal skillnader mellan de båda studiernas Velcadearmar redovisade. I figur 2 finns studiedata över OS från de båda studierna. Företaget har skattat en hasardkvot för OS i Orlowski et al jämfört med ENDEAVOR-studien med en Cox-modell utifrån tillgänglig studiedata. Enligt företagets skattning är hasardkvoten 1,18 (95% KI: 0,95-1,47) till fördel för ENDEAVOR, vilket inte är statistiskt signifikant.

Tabell 1. Jämförelse mellan populationer och studiedesign mellan Orlowski et al och ENDEAVOR.

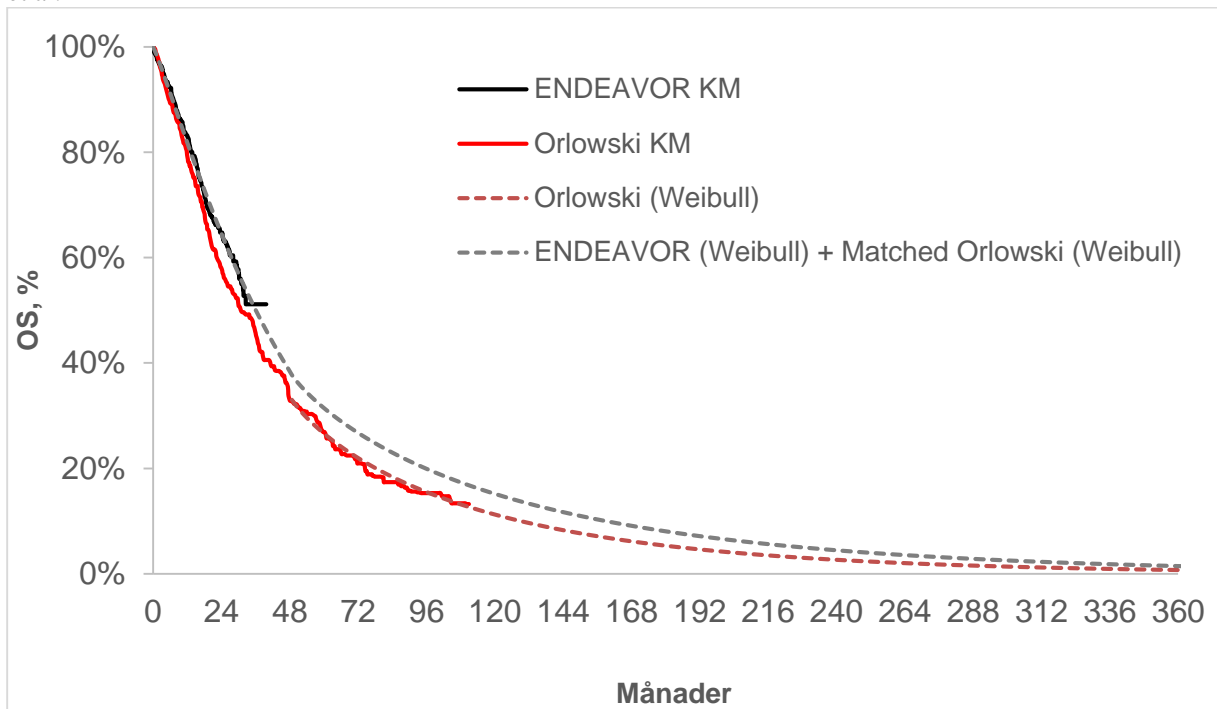
	ENDEAVOR	Orlowski et al
Randomiseringsår	2012-2014	2004-2006
Ålder	65	62
Patienter med ≥ 2 tidigare behandlingar	50%	66%
Patienter som tidigare har fått en IMiD (ex. lenalidomid eller talidomid)	87%	41%
Behandlingslängd	Till progression eller toxicitet (median 10 cykler)	Till progression eller toxicitet, dock max 8 cykler (median 5 cykler)
Kombination med dexametason	Ja	Nej

Figur 2: Total överlevnad (Kaplan-Meier) i de båda studierna Orlowski et al (Velcade) och ENDEAVOR (Velcade+dexametason)



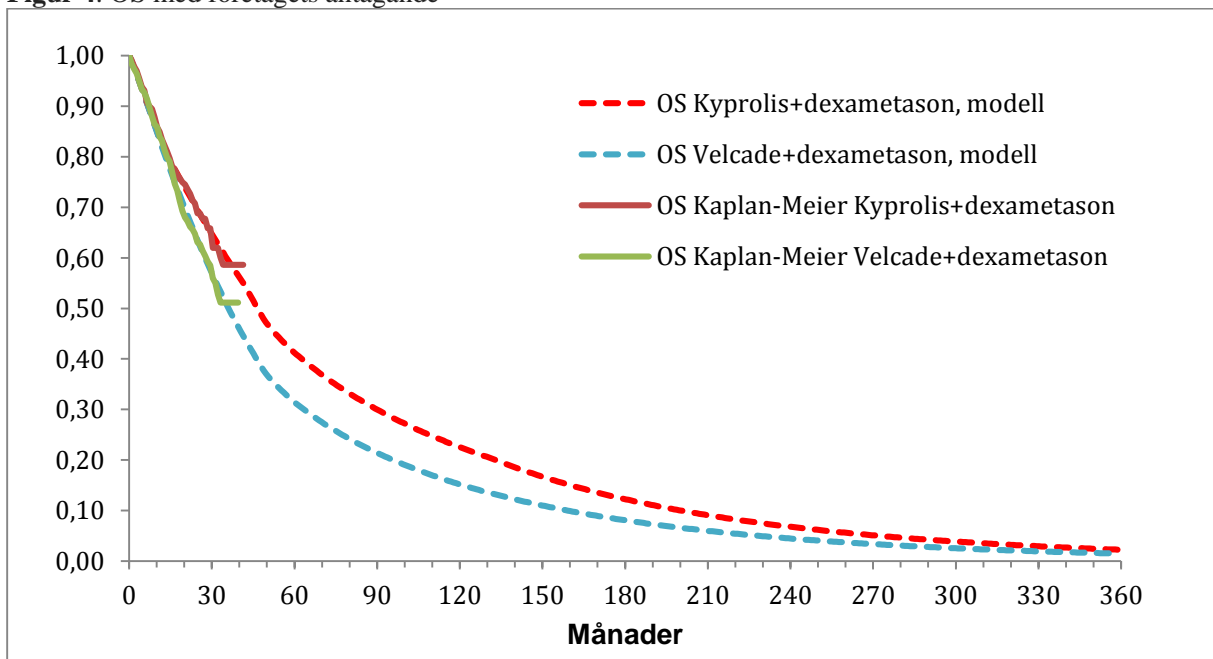
Företaget extrapolerar Velcadearmen i Orlowski et al med en Weibullfunktion alternativt exponentialfunktion utifrån studiedata från månad 48 och framåt. Velcadearmen i ENDEAVOR extrapoleras upp till månad 48 med en Weibullfunktion. Vid månad 48 utgår företaget från att överlevnaden är högre i ENDEAVOR än i Orlowski et al i proportion till skillnaden under studietiden. Modelleringen av Velcadearmen illustreras i Figur 3.

Figur 3. Modellering av Velcdearmen i ENDEAVOR utifrån långtidsdata och modellering från Orłowski et al.



För att modellera Kyprolisarmen använder företaget hasardkvoterna 0,99 för det första året och 0,66 därefter, baserat på företagets bearbetning av patientdata från ENDEAVOR. Se figur 4. De gör alternativa antaganden om hasardkvoten mellan Kyprolisarmen och Velcdearmen bortom den tid som det finns data. Det ena alternativet är antagandet att sannolikheten att avlida vid ett visst tillfälle är lägre i Kyprolisarmen under hela modellens tidshorisont (30 år). Det andra alternativet är att anta en avtagande effekt efter månad 42. I det sistnämnda scenariot har de anpassat tiden som hasardkvoten avtar till ett för att uppnå resultatet att antalet vunna odiskonterade levnadsår ska vara lika många som antalet vunna odiskonterade progressionsfria levnadsår.

Figur 4: OS med företagets antagande



TLV:s bedömning:

I den rapport som TLV publicerade i december 2016 om Kyprolis i kombination med dexametason valde TLV att utifrån tillgängligt underlag extrapolera OS med en exponentialfunktion. TLV kan se värdet i företagets reviderade modellering där data från en annan studie med betydligt längre uppföljningstid utnyttjas matematiskt i modelleringssyfte. TLV bedömer att det är mest rimligt att anta att relationen i total överlevnad mellan ENDEAVOR och Orlowski et al följer mönstret under den period som det finns Kaplan-Meier-kurvor för båda studierna. Det av företaget valda tillvägagångssättet med en koppling till en långtidsstudie tillför någonting utöver att enbart extrapolera en statistisk funktion.

Velcadearmen i Orlowski et al extrapoleras av företaget med en Weibullfunktion eller exponentialfunktion. Weibullfunktionen innebär i det här fallet att i extrapoleringsfasen sjunker risken att avlida något månad för månad i takt med att åldern ökar. TLV gör bedömningen att risken att avlida inte konstant sjunker i takt med ökad ålder under hela tidshorisonten och anser därför att exponentialfunktionen är mer lämplig för att modellera OS utifrån Velcadearmen i Orlowski et al.

Det finns inte belägg för att ha en lägre risk för död efter behandling med Kyprolis jämfört med efter behandling med Velcade i varje period upp till 30 år från initiering av behandling. Företaget vill framhålla andra kliniska studier och långsiktiga uppföljningsstudier som stöd för antagandet². De studierna ger dock varken något stöd för en konstant hasardkvot eller är i närheten av att vara så långa som modellens tidshorisont. Median behandlingstid är 9,2 månader för Kyprolis. Vid månad 42 är det mycket få uppföljningsbara patienter kvar i ENDEAVOR. Det finns vaga grunder för att patienter som lever bortom månad 42 fortfarande bortom den tidshorisonten har en lägre sannolikhet att avlida om de behandlades med Kyprolis jämfört med de som behandlades med Velcade. I vilken utsträckning det fortfarande finns en behandlingseffekt som manifesteras i en hasardkvot för OS mellan noll och ett bortom uppföljningstiden är mycket svårt att uppskatta. TLV antar att det finns en kvardröjande effekt genom att hasardkvoten för OS under ett år (från månad 43 till 54) går mot 1.

Analysen är utförd med utgångspunkten att patienterna är 65 år vid initiering av Kyprolis+dexametason. Enligt TLV:s kliniska experter är patienternas genomsnittliga förväntade ålder vid behandling med Kyprolis uppskattningsvis tre till fem år högre än i den kliniska studien och i modellen. Den av företaget antagna överlevnaden kan därför vara överskattad.

² Richardson PG et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2005;352(24):2487-2498.

Richardson PG et al. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: Final time-to-event results of the APEX trial. *Blood* 2007;110(10):3557-3560

Dimopoulos M et al. Lenalidomide plus Dexamethasone for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma 2007;2123-2132.

Dimopoulos MA 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):2147-2152.

Félix J et al. Time-dependent endpoints as predictors of overall survival in multiple myeloma. *BMC Cancer* 2013;13(1):122.

Kumar SK et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia* 2013;28(5):1122-1128.

3 Resultat

3.1 Företagets scenarier

I föreliggande rapport redovisas företagets scenarier när de använder extrapolering utifrån studien av Orłowski et al.

3.1.1 Antaganden i företagets scenarier

De mest centrala antagandena som företagets analyser av Kyprolis+dexametason vs Velcade+dexametason bygger på är:

- Patienterna har samma bakgrundsdata som i ENDEAVOR (medianålder 65 år).
- Velcdearmen i Orłowski et al extrapoleras med en Weibullfunktion utifrån studie-data från månad 48 och framåt. Velcdearmen i ENDEAVOR extrapoleras upp till månad 48 med en Weibullfunktion. Vid månad 48 utgår företaget från att överlevnaden är högre i ENDEAVOR än i Orłowski et al i proportion till skillnaden under studietiden.
- Hasardkvoten för OS (Kyprolis vs Velcade) är 0,99 månad 0-12. Därefter är den a) 0,66 under hela modellens tidshorisont eller, b) 0,66 fram till månad 42; 0,83 fram till månad 132; 1,00 därefter eller, c) 0,66 fram till månad 42; 0,83 fram till månad 216; 1,00 därefter.
- Hasardkvot för PFS (Kyprolis vs Velcade) är 0,54 månad 12 och 0,28 därefter.
- Nyttovikterna i den hälsoekonomiska modellen är för Kyprolis 0,727 vid modellstart, 0,735 i progressionsfritt tillstånd och 0,659 i progredierat tillstånd. För Velcade är motsvarande 0,727, 0,708 och 0,632.

3.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

Tabell 2. Resultat i företagets grundscenario i ett 30-årigt perspektiv, SEK.

Antagande om extrapolering av överlevnad	Hasardkvot för Kyprolis jämfört med Velcade	Inkrementell kostnad	Inkrementella kvalitetsjusterade levnadsår	Kostnad /QALY
Weibullfunktion utifrån ENDEAVOR-data fram till månad 48, Proportionellt bättre överlevnad än <i>Weibullfunktion</i> från Orłowski et al därefter	0,99 månad 0-12 0,66 månad 13-360	1 344 757	1,345	999 658
	0,99 månad 0-12 0,66 månad 13-42 0,83 månad 43-132 1,00 månad 133-	1 331 403	0,858	1 551 146
Weibullfunktion utifrån ENDEAVOR-data fram till månad 48, Proportionellt bättre överlevnad än <i>exponentialfunktion</i> från Orłowski et al därefter	0,99 månad 0-12 0,66 månad 13-360	1 342 210	1,234	1 087 549
	0,99 månad 0-12 0,66 månad 13-42 0,83 månad 43-216 1,00 månad 217-	1 331 397	0,85	1 566 243

3.2 TLV:s grundscenario

Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario:

- Extrapolering av OS-data från Orłowski et al sker med statistisk exponentialfunktion utifrån data från ENDEAVOR.
- Hasardkvoten för OS (Kyprolis vs Velcade) är 0,99 månad 0-12, 0,66 månad 13-42, går mot 1 månad 43-54 och är därefter 1 under modellens återstående tidshorisont.
- Hasardkvoten för PFS (Kyprolis vs Velcade) är 0,53 under hela tidshorisonten.
- Nyttovikterna i den hälsoekonomiska modellen är för båda behandlingsarmarna 0,727 under större delen av det progressionsfria tillståndet och 0,646 i progression. Från cykel 12 av det progressionsfria tillståndet antas en skillnad i hälsorelaterad livskvalitet mellan behandlingsarmarna till fördel för Kyprolis+dexametason.

3.2.1 Resultatet i TLV:s grundscenario

Tabell 3. Resultat i TLV:s grundscenario i ett 25-årigt perspektiv, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Kyprolis+ dexametason	Velcade+ dexametason	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad, Kyprolis eller Velcade	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga sjukvårdskostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader, totalt	[-----]	[-----]	[-----]
Progressionsfria levnadsår (odiskonterat)	[-----]	[-----]	[-----]
Levnadsår (odiskonterat)	[-----]	[-----]	[-----]
Kvalitetsjusterade levnadsår (qaly)	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnad per vunnet levnadsår			[-----]
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			2 685 797

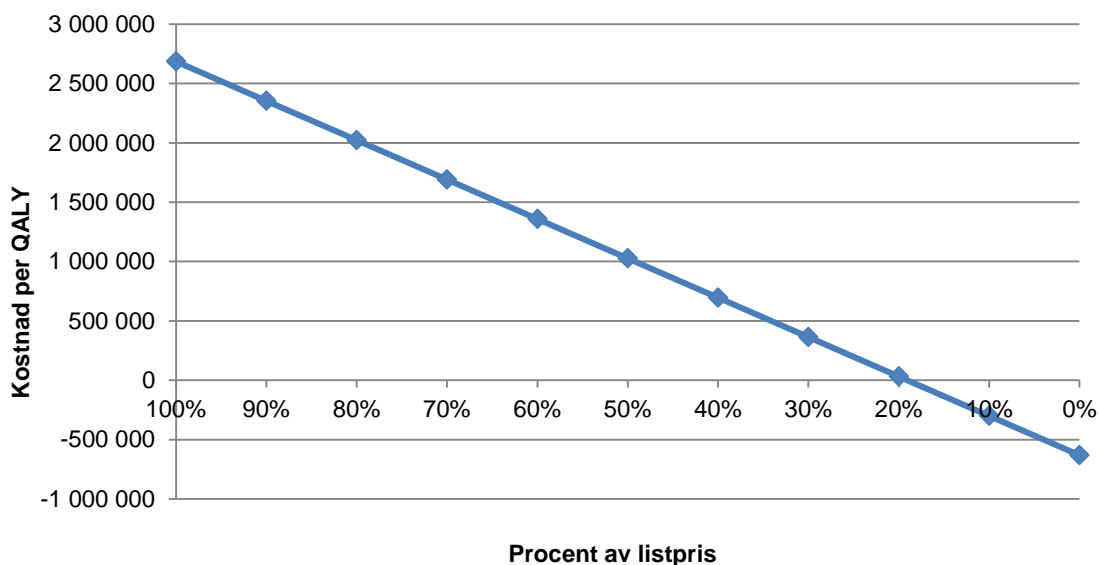
3.2.2 TLV:s känslighetsanalyser

Tabell 4. Känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
TLV:s grundscenario		[-----]	[-----]	2 690 000
Total överlevnad	Ingen skillnad mellan Kyprolis och Velcade	[-----]	[-----]	19 130 000
	HR (Kyprolis vs Velcade) = 0,99 månad 1-12 0,66 månad 13-42 0,83 månad 43-96 1,00 månad 97 och framåt	[-----]	[-----]	2 250 000
	Extrapolering av Velcade-data från Orłowski et al med Weibullfunktion	[-----]	[-----]	2 520 000
Progressionsfri överlevnad	HR= 0,54 månad 1-12 0,28 månad 13 och framåt	[-----]	[-----]	2 390 000

Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

Figur 6. Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer i förhållande till listpris



3.2.3 Osäkerhet i resultaten

Osäkerheten i modellen är mycket hög, främst beroende på okunskap om framtida överlevnad för patienter som har behandlats med Kyprolis i kombination med dexametason jämfört med patienter som har behandlats med Velcade i kombination med dexametason.

3.3 Budgetpåverkan

Företaget uppskattar den fullskaliga försäljningen av Kyprolis i kombinationen med dexametason till [-----] kronor per år.

4 Utvärdering från myndigheter i andra länder

Enligt TLV:s kännedom finns ingen final utvärdering publicerad av Kyprolis i kombination med enbart dexametason från något annat land som innefattar en vägning av kostnader och effekter. NICE i England och CADTH i Kanada har publicerat preliminära versioner³.

³ <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10005/documents>

<https://www.cadth.ca/kyprolis-multiple-myeloma-relapsed-details>

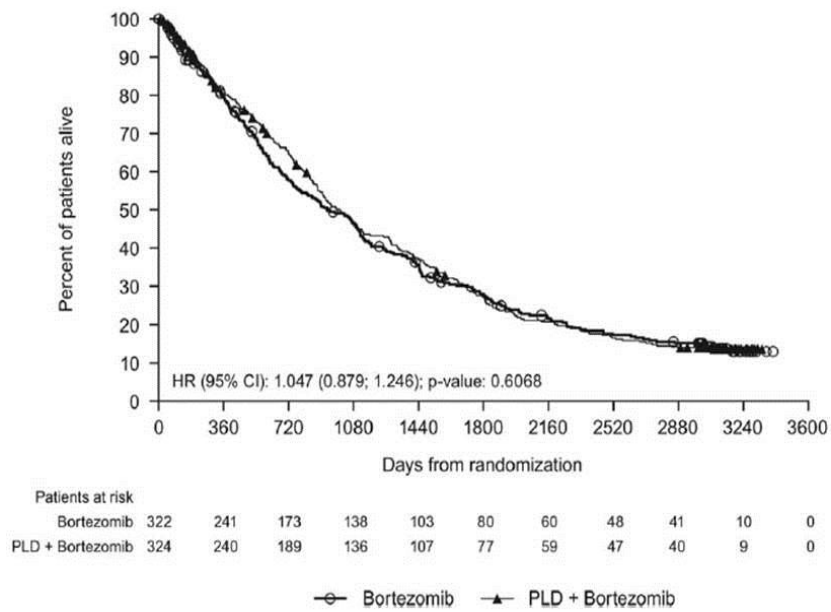
5 Den etiska plattformen

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.

6 Bilaga 1. Kompletterande figur

Figur 8. OS i Orlowski et al.



Källa: Orlowski RZ et al. Final overall survival results of a randomized trial comparing bortezomib plus pegylated liposomal doxorubicin with bortezomib alone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Cancer* 2016;122(13):2050-6