

Underlag för beslut i landstingen

Kyprolis (karfilzomib)

Pulver till infusionsvätska, lösning

Utvärderad indikation

Kyprolis i kombination med lenalidomid och dexametason är indicerat för behandling av multipelt myelom hos vuxna patienter som tidigare har fått minst en behandling.

Datum för expediering av underlag: 2016-04-04

Klinikläkemedel

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 baserat på TLV:s underlag.

Under utredningens gång har TLV inhämtat synpunkter från Läkemedelsverket.

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. Hon har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av hennes ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Företag: Amgen

Diarienummer: 3759/2015

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 7, 4 trappor, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50

www.tlv.se

TLV:s bedömning och sammanfattning

- Multipelt myelom är en malign tumörsjukdom i benmärgen. Skelettsmärter är den viktigaste sjukdomsmanifestationen och det vanligaste debutsymtomet. Ytterligare följder kan vara anemi, återkommande bakteriella infektioner och trötthet. 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 5,83 år för patienter 60-69 år och 3,55 år för patienter 70-79 år.
- Kyprolis tillhör gruppen proteasomhämmare och är i kombination med lenalidomid och dexametason indicerat för behandling av multipelt myelom hos vuxna patienter som fått minst en tidigare behandling.
- TLV gör bedömningen att svårighetsgraden av sjukdomen är mycket hög.
- TLV anser att kombinationen lenalidomid+dexametason är ett rimligt jämförelsealternativ.
- Kyprolis har undersökts i en huvudstudie på 792 patienter med multipelt myelom vars sjukdom tidigare behandlats men nu åter blivit terapikrävande. I denna studie jämfördes Kyprolis i kombination med lenalidomid och dexametason med lenalidomid och dexametason. Median progressionsfri överlevnad var 26,3 månader för Kyprolisarmen jämfört med 17,6 månader för patienter som fick enbart lenalidomid och dexametason.
- Företaget har till TLV inlämnat en hälsoekonomisk modell som bygger på huvudstudien. Priset för Kyprolis som används i den hälsoekonomiska modellen är 11 470 kronor per förpackning (60 mg). Med kassation i beaktning kostar Kyprolis därmed 69 000 per cykel (28-dagars period) under de första tolv behandlingscyklerna. Under cykel 13-18 kostar Kyprolis 46 000 kronor per cykel. Utan kassation blir kostnaden 55 000 kronor den inledande behandlingscykeln, 60 000 kronor cykel 2-12 och 40 000 kronor cykel 13-18. Till detta kommer en kostnad för lenalidomid om drygt 50 000 kronor per behandlingscykel fram till progression. Med företagets modell och antaganden är kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår 860 000 kronor.
- TLV har flera invändningar mot företagets antaganden. Framför allt rör det extrapoleringen av överlevnadseffekten.
- TLV bedömer att kostnaden per vunnet QALY för tilläggsbehandling med Kyprolis jämfört med behandling med enbart lenalidomid och dexametason med de relevanta antagandena uppgår till 2,5 miljoner kronor i företagets modell.

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

Innehållsförteckning

1	Medicinskt underlag	1
1.1	Multipelt myelom	1
1.2	Läkemedlet.....	1
1.3	Behandling och svårighetsgrad.....	2
1.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	4
2	Hälsoekonomi Kyprolis	8
2.1	Effektmått	8
2.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	12
3	Resultat	14
3.1	Resultat i företagets grundscenario	14
3.2	Företagets känslighetsanalyser.....	14
3.3	Resultat av TLV:s granskning av företagets modell	15
3.4	Budgetpåverkan.....	18
4	Utvärdering från myndigheter i andra länder	18
5	Den etiska plattformen	19

1 Medicinskt underlag

1.1 Multipelt myelom

Delar av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtade från de nationella riktlinjerna för myelom¹.

Myelom (multipelt myelom), är en malign tumörsjukdom i benmärgen orsakad av tillväxt av plasmaceller. Tumörcellerna producerar ett monoklonalt immunoglobulin som kan detekteras i serum eller urin, en så kallad M-komponent. Myelomcellerna producerar vissa cytokiner som orsakar nedbrytning av skelettet, vilket leder till skelettsmärtor som är den viktigaste sjukdomsmanifestationen och det vanligaste debutsymtomet. Ytterligare en följd är en störd blodnybildning, vilket kan leda till anemi. En annan konsekvens är nedsättning av immunförsvaret, vilket kan orsaka återkommande bakteriella infektioner. Trötthet, som också är ett vanligt symptom, kan bero på anemi, försämrad njurfunktion eller elektrolytrubbning.

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 prevalens på cirka 3 procent hos individer över 50 år. Ungefär 1 procent av personer med MGUS utvecklar myelom eller någon annan närbesläktad sjukdom varje år. Det finns för närvarande inga kända metoder som kan hindra eller fördröja övergång av MGUS till myelom.

Myelom är efter lymfom den vanligaste hematologiska tumörsjukdomen med en incidens på 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 incidensen ökar snabbt med stigande ålder. Medianålder vid diagnos är 71 år (70 år för män och 73 år för kvinnor)². Sjukdomen upptäcks inte sällan av en slump i samband med annan provtagning. 14 procent av myelompatienterna har asymtomatiskt myelom vid diagnos.

Myelomsjukdomens naturalförlopp har ofta karaktären av en kronisk sjukdom. Sjukdomen är idag inte möjlig att bota, men patienter kan leva många år med myelom, med olika typer av behandling i perioder. Behandlingen av myelom har förbättrats kraftigt under de senaste 15 åren, med tillkomst av flera nya moderna läkemedel i behandlingsarsenalen. Detta har lett till att överlevnaden vid myelom har förbättrats. Medianöverlevnaden efter diagnos är 5,83 år för patienter 60-69 år och 3,55 år för patienter 70-79 år² (både asymtomatiska och symptomatiska myelom inkluderade). Totalprevalensen var år 2011 1651 män och 1362 kvinnor³, men prevalensen kan förväntas öka de närmaste åren till följd av användningen av nya effektiva läkemedel.

1.2 Läkemedlet

Läkemedlet Kyprolis (pulver till infusionsvätska, lösning) innehåller den aktiva substansen karfilzomib och godkändes av EMA⁴ för nedanstående indikation den 19 november 2015. Eftersom antalet patienter med multipelt myelom är litet betraktas sjukdomen som sällsynt. Kyprolis är därför klassificerat som säräkemedel.

¹ Myelom. Nationella riktlinjer 2013-04-25. www.sfhem.se/Files.aspx?f_id=91555

² Myelom. Nationell rapport för anmälningar 2008-2013 och ett-årsuppföljning av 2008-2012 från nationellt kvalitetsregister för myelom. December 2015. <https://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/myelom/arsrapport-myelom-2013.pdf>

³ <https://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/19108/2013-6-5.pdf>

⁴ European Medicines Agency

1.2.1 Indikation

Kyprolis i kombination med lenalidomid och dexametason är indicerat för behandling av multipelt myelom hos vuxna patienter som fått minst en tidigare behandling.

1.2.2 Verkningsmekanism

Den aktiva substansen i Kyprolis, karfilzomib, är en proteasomhämmare. Den blockerar proteasomet, ett system inuti cellerna som bryter ned proteiner när de inte längre behövs. Cancerceller har ett större behov av att producera och bryta ner proteiner eftersom de förökar sig snabbt. Om proteinerna i cancercellerna inte bryts ner av proteasomet ansamlas de i cellerna, som till sist dör. Därmed hämmas cancers tillväxt.

1.2.3 Dosering/administrering

Kyprolis administreras intravenöst som en 10 minuter lång infusion, under två på varandra följande dagar, varje vecka i tre veckor (dag 1, 2, 8, 9, 15 och 16), vilket följs av en 12 dagar lång återhämtningsperiod (dag 17-28). Varje 28 dagars behandlingsperiod betraktas som en behandlingscykel. Kyprolis administreras med en startdos på 20 mg per m² (max 44 mg) dag 1 och 2 i cykel 1. Om denna dos tolereras ökas dosen därefter till 27 mg per m² (max 60 mg) från och med dag 8 i cykel 1. Från och med cykel 13 ska Kyprolisdoserna på dag 8 och 9 uteslutas. Behandlingen kan fortgå tills sjukdomen progredierar eller tills patienten drabbas av oacceptabel toxicitet. Behandling med Kyprolis i kombination med lenalidomid (Revlimid) och dexametason i mer än 18 cykler ska grundas på en individuell bedömning av nytta mot eventuell risk för patienten med fortsatt behandling, eftersom data avseende karfilzomibs tolerabilitet och toxicitet efter 18 cykler är begränsad. I kombination med Kyprolis administreras lenalidomid 25 mg peroralt på dag 1-21 och dexametason i dosen 40 mg (peroralt eller intravenöst) på dag 1, 8, 15 och 22 i 28-dagarscyklerna. I dagsläget finns Kyprolis i en förpackningstorlek; 60 mg, men mindre flaskor i storlekarna 10 mg och 30 mg är planerade.

1.3 Behandling och svårighetsgrad

1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Behandlingsrekommendationerna nedan är, om inget annat anges, tagna från Nationella riktlinjerna för myelom (2013)⁵.

Kyprolis ska enligt indikation användas i andra linjen och senare, det vill säga vid relaps (återfall) och refraktär sjukdom.

Behandling vid relaps och refraktär sjukdom

I första hand rekommenderas deltagande i kliniska studier.

Valet av behandlingsregim vid relaps och refraktär sjukdom är beroende av flera faktorer; bland andra patientens ålder och samsjuklighet, respons på och eventuella biverkningar av tidigare behandling samt hur aggressiv relapsen är. I riktlinjerna nämns talidomid-, bortezomib- och lenalidomidbaserade behandlingar, bendamustin samt kombinationer av dessa.

Första relaps med långsam M-komponentstegring

- Lång första platåfas – Avvakta med behandling men följ patient månatligen, tills patienten utvecklar begynnande organpåverkan eller symptom, starta sedan med samma behandling som i första linjen om den var vältolererad. Om patienten tidigare genomgått ASCT och stamceller sparats kan man genomföra ny efter att sjukdomen stabiliserats.
- Kort första platåfas, som ovan, men byt behandling*.

⁵ Myelom. Nationella riktlinjer 2013-04-25. www.sfhem.se/Files.aspx?f_id=91555

Första relaps med snabb M-komponentstegring

- Snabb utveckling av symtom eller snabb stegring av M-komponent – starta behandling snabbt. Välj kombinationsbehandling, t.ex. bortezomib tillsammans med högdossteroider. Vid lång platåfas efter första högdos kan man genomföra ny högdos efter att sjukdomen stabiliserats.
- Kort första platåfas, som ovan, men byt behandling*.
- Vid tidigt återfall och snabb kinetik bör underhållsbehandling övervägas.

*Välj annan behandling än den som gavs vid första linjen t.ex. MPV till patient som tidigare erhållit MPT, lenalidomid (R) + kortison (RD) till patient som genomgått ASCT efter bortezomibbaserad initial behandling. Bendamustin är också ett alternativ i denna situation. Om det rör sig om en ung välmotiverad patient kan man överväga allogen transplantation.

Senare relaps

- Man kan med fördel upprepa tidigare framgångsrik behandling. Hos patienter som erhållit flertalet behandlingslinjer och där sjukdomen är avancerad, ska fokus ligga på livskvalitet. Ge kombinationsbehandling, ompröva behandlingen tidigt och byt preparatgrupp.

Underhållsbehandling

Underhållsbehandling bör övervägas till patienter med tidig och eller snabb progress.

4-länsgruppens bedömningsrapport⁶

4-länsgruppens bedömningsrapport för Kyprolis vid denna indikation anger följande vad gäller dagens behandling vid relaps och refraktär sjukdom.

Behandling vid relaps och refraktär sjukdom

”Relaps definieras som att ”sjukdomen progredierat och åter blivit symptomgivande efter att patienten tidigare svarat på behandling med god sjukdomskontroll”. Optimal behandling efter första progress av sjukdomen är betydelsefull eftersom tiden efter progression statistiskt är patienternas längsta överlevnadsfas. Det finns ett antal behandlingsstrategier och flera nya läkemedel har introducerats under det senaste decenniet, vilket ökat överlevnaden, men generellt saknas fas III-studier där nya läkemedel jämförs mot standardbehandling. De nya immunomodulerarna (talidomid och lenalidomid) samt bortezomib vid relaps är studerat framför allt på patienter som inte fått dessa preparat vid primärbehandlingen. Det finns dock studier som visar att patienter som relapserat kan svara igen på samma behandling.

Talidomid+dexametason samt bortezomib+dexametason är behandlingsregimer vid relapserande myelom. Kombinationen lenalidomid+dexametason förefaller ha något större behandlingseffekt (response rate cirka 60 procent) och utgör idag standardbehandling vid relaps. Trippelbehandlingar med bortezomid+talidomid+dexametason eller bortezomib+lenalidomid+dexametason är effektiva kombinationer som sannolikt kan öka response rate och överlevnad ytterligare. Pomalidomid (godkänd 2013) är en immunomodulerare närbesläktad med talidomid och lenalidomid, som är godkänd för behandling av relapserande/refraktärt myelom där behandlingsregimer med lenalidomid och bortezomib redan prövats. Användningen av pomalidomid är än så länge liten.”

⁶ http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Carfilzomib-vid-myelom-tidig-bedomningsrapport-151007.pdf

1.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget jämför i sitt grundscenario Kyprolis i kombination med lenalidomid (Revlimid) och dexametason (KRD) med kombinationen lenalidomid och dexametason (RD). De anger följande motivering.

”Behandling av patienter med multipelt myelom är individuell och baseras på en klinisk bedömning av patientens tillstånd och tidigare behandlingar. Enligt behandlingsriktlinjer rekommenderas vid återfall att initiera behandling när sjukdomen blir symptomatisk. Om den tidigare behandlingsplatån var lång, rekommenderas samma behandling som tidigare (om den tolereras), medan byte av behandlingskombination rekommenderas om tidigare behandlingsplatån var kort. De vanligast förekommande behandlingarna hos patienter som erhållit minst en tidigare behandling är kombinationer innehållande lenalidomid (Revlimid) eller bortezomib (Velcade). En svensk marknadsundersökning indikerade att ungefär en tredjedel av patienternas i andra eller senare linjer får Velcade-baserad terapi, en tredjedel får Revlimid-baserad och den återstående tredjedelen får andra typer av behandlingar.”

TLV:s bedömning:

TLV anser att kombinationen lenalidomid+dexametason är ett rimligt jämförelsealternativ, vilket stöds av både nationella riktlinjer, företagets marknadsundersökning, beskrivningen av dagens behandling i 4-länsgruppens bedömningsrapport samt vår kliniska expert. Dock kan även kombinationer (framför allt trippelkombinationer) baserade på bortezomib ses som relevanta jämförelsealternativ. Någon sådan utvärdering omfattas dock inte av denna rapport.

1.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s bedömning:

Multipelt myelom är en form av cancer som drabbar celler i benmärgen. Sjukdomen leder till komplikationer i flera olika organ, till exempel blodbrist, smärtor, infektionskänslighet, och njurpåverkan. Risken för nedsatt livskvalitet och förtida död för patienter med multipelt myelom är stor. Medianöverlevnaden efter diagnos är 5,83 år för patienter 60-69 år och 3,55 år för patienter 70-79 år⁷ (både asymtomatiska och symtomatiska myelom inkluderade)⁷. Det finns ingen botande behandling. Målet med behandlingen är att kontrollera sjukdomen, öka livskvaliteten och förlänga överlevnaden. TLV gör bedömningen att svårighetsgraden av sjukdomen är mycket hög.

1.4 Klinisk effekt och säkerhet

1.4.1 Kliniska studier

Metod

*ASPIRE*⁸

Säkerhet och effekt av Kyprolis utvärderades i en randomiserad, öppen multicenterstudie med 792 patienter med relapserande eller refraktärt multipelt myelom, där kombinationen Kyprolis med lenalidomid (Revlimid) och dexametason (KRD) utvärderades i förhållande till behandling med enbart lenalidomid och dexametason (RD) med randomiseringen 1:1. Patienter med följande exkluderades: kreatininclearance < 50 ml/min, hjärtsvikt med NYHA klass III till IV eller hjärtinfarkt inom de senaste 4 månaderna, sjukdomsprogression under behandling med en bortezomibinnehållande regim, eller progression under de första 3

⁷ Myelom. Nationell rapport för anmälningar 2008-2013 och ett-årsuppföljning av 2008-2012 från nationellt kvalitetsregister för myelom. December 2015. <https://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/myelom/arsrapport-myelom-2013.pdf>

⁸ Stewart et al. Carfilzomib, Lenlidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. N Engl J Med 2015;372:142-52 <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1411321>

månaderna efter insättning av behandlingen med lenalidomid och dexametason eller progression någon gång under behandlingen med lenalidomid och dexametason om detta var försökspersonens senaste behandlingslinje. Studiens urvalskriterier tillät rekrytering av ett litet antal patienter med myelom refraktärt mot bortezomib (N = 118) eller lenalidomid (N = 57). Rekryterade patienter definierades som refraktära mot en behandling om de uppfyllde något av följande tre kriterier: svarade inte (< minimal respons) på någon behandlingsregim; progression under någon behandlingsregim; eller progression inom 60 dagar efter att någon behandlingsregim avslutats. Denna studie utvärderade inte nytta-riskförhållandet i den bredare refraktära populationen.

Behandling med Kyprolis administrerades i högst 18 cykler om den inte avbröts tidigare på grund av progression eller oacceptabel toxicitet. Administrering av lenalidomid och dexametason kunde fortgå fram till progression eller oacceptabel toxicitet.

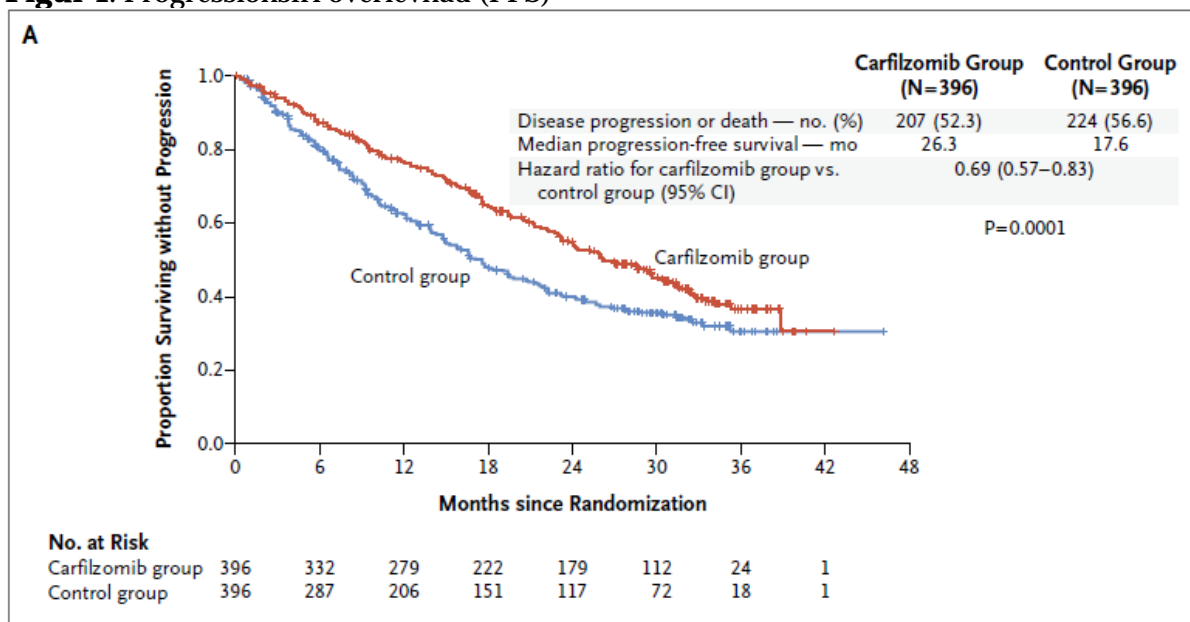
Sjukdomsstatus och andra basnivåparametrar var välmatchade mellan de två armarna, vad gäller ålder (64 år, intervall 31–91 år), kön (56 % män) och ECOG-funktionsstatus⁹ (48 % med funktionsstatus 1) med flera. Försökspersonerna hade tidigare erhållit 1 till 3 behandlingslinjer (median var 2), däribland tidigare behandling med bortezomib (66 %), talidomid (44 %) och lenalidomid (20 %).

Resultat

En interimanalys utfördes efter en median uppföljningstid på 32,3 månader i KRD-armen och 31,5 månader i RD-armen. 29,8 procent av patienterna som fick KRD stod då kvar på behandling. Motsvarande siffra för RD-armen var 21,7 procent.

Patienter som fick Kyprolis, lenalidomid och dexametason (KRD) uppvisade en median progressionsfri överlevnad (PFS) på 26,3 månader jämfört med 17,6 månader hos dem som fick lenalidomid och dexametason (RD), (HR = 0,69, 95 % CI: 0,570–0,834, 1-sidigt p-värde <0,0001), vilket motsvarar 31 procent sänkning av risken fastställt med standardiserade objektiva responskriterier¹⁰ av en oberoende granskningskommitté (IRC). Se figur 1.

Figur 1. Progressionsfri överlevnad (PFS)



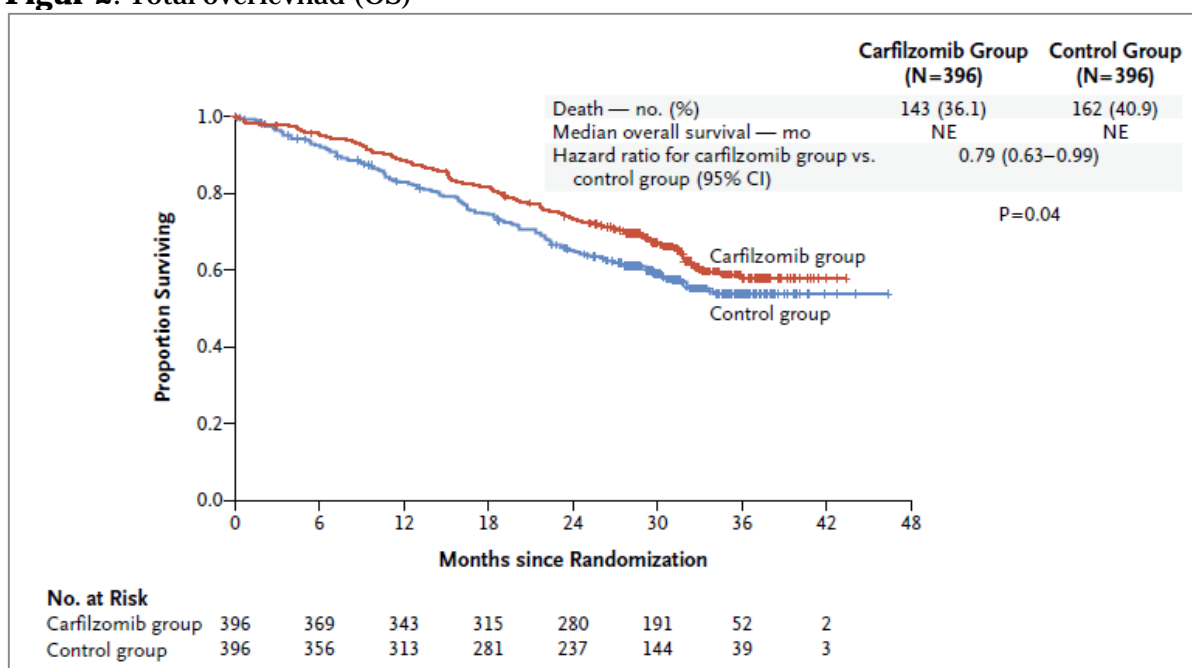
⁹ ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) funktionsstatus. En femgradig skala som beskriver hur påverkad patienten är av sin sjukdom. Från 0 (=fullt aktiv och kapabel att fortsätta med samtliga aktiviteter utan restriktioner) till 5 (=död).

¹⁰ IMWG-URC. International Myeloma Working Group Uniform Response Criteria.

PFS-nytta med KRd observerades konsekvent i samtliga undergrupper, vilket innefattar patienter ≥ 75 år (N = 96), patienter med genetiska mutationer med hög risk (N = 100) eller okänd risk (N = 375) och patienter med kreatininclearance vid behandlingsstart på $30 \leq 50$ ml/min (N = 56).

Total överlevnad (OS) och total svarsfrekvens (ORR)¹¹ var sekundära effektmått. OS uppnådde inte den förspecificerade tidiga stoppgränsen för interimanalysen, även om resultatet visar en klart positiv trend till fördel för KRd (HR=0.79 [95% CI: 0,63-0,99]; log-rank p=0.0182), med fler dödsfall i kontrollarmen vid tidpunkten för cut-off (143 [36,1%] jämfört med 162 [40,9%]). Median OS nåddes inte i någon av armarna och analyser vid 12, 18, 24, 30 och 36 månader visar en numeriskt bättre överlevnad för KRd-armen vid varje tidpunkt. Vid 24 månader var överlevnaden 73,3 % (95 % CI: 68,6 % till 77,5 %) i KRd-armen och 65,0 % (95 % CI: 59,9 % till 69,5 %) i RD-armen. Interimanalysen gjordes med 60% av antalet händelser i den planerade finala analysen. EMA konstaterar att trots att KRd visar en klar trend i OS-nytta så är data fortfarande omogna. Företaget rekommenderades därför skicka in data till myndigheten när de är tillgängliga. Den finala analysen för OS planeras efter 510 dödsfall, vilket förväntas inträffa under andra halvåret 2017.

Figur 2. Total överlevnad (OS)



Behandling med KRd resulterade i en bättre ORR jämfört med RD (87,1% vs 66,7%, $p < 0,0001$). Mycket bra partiell respons (VGPR) eller bättre uppnåddes av 69,9 procent i KRd-armen och 40,4 procent i RD-armen ($p < 0,001$). Motsvarande siffror för komplett respons (CR) eller bättre var 31,8 procent respektive 9,3 procent ($p < 0,001$).

Patienter som behandlades med KRd rapporterade förbättrad övergripande hälsostatus med numeriskt högre poäng för övergripande hälsostatus/livskvalitet (QoL) jämfört med RD under 18 behandlingscykler. Minimal important difference (MID), som var satt till minst 5 poäng på skalan, uppnåddes dock endast vid behandlingscykel 12.

¹¹ Overall Response Rate, definierat som andelen patienter vars bästa svar under studietiden var partiell respons (PR) eller bättre, enligt IMWG-URC.

Biverkningar enligt produktresumén

De vanligaste biverkningarna som orsakas av Kyprolis (kan uppträda hos fler än 1 av 5 personer) är anemi, trötthet, diarré, trombocytopeni (lågt antal blodplättar), illamående, feber, dyspné (andningsproblem), luftvägsinfektion, hosta och perifert ödem (svullnad, särskilt av fotleder och fötter).

De allvarligaste biverkningarna är toxiska effekter på hjärta, lungor och lever, hypertoni, pulmonell hypertension, dyspné, akut njursvikt, tumörlyssyndrom (en komplikation orsakad av nedbrytningen av cancerceller), reaktioner på infusionen, trombocytopeni, PRES (ett tillstånd som drabbar hjärnan och som är reversibelt), samt TTP/HUS (en sjukdom som påverkar blodkoagulationen). Trots att biverkningar, även allvarliga sådana, uppträder oftare (59,9% vs 54%) när Kyprolis kombineras med lenalidomid och dexametason, ansågs de av EMA vara acceptabla och hanterbara.

TLV:s bedömning:

Ett tillägg av Kyprolis till kombinationen lenalidomid och dexametason har i en öppen, randomiserad multicenterstudie visat bättre effekt på PFS än kombinationen lenalidomid och dexametason hos patienter med relapserande eller refraktärt multipelt myelom. Vad gäller effekten på OS konstaterar EMA att det finns en tydlig positiv trend till fördel för KRd.

2 Hälsoekonomi Kyprolis

Företaget har till TLV skickat en hälsoekonomisk modell för att utvärdera kostnader och effekter i samband med behandling med Kyprolis+lenalidomid+dexametason (KRD) mot multipelt myelom. Jämförelsealternativ i analysen är behandling med enbart lenalidomid och dexametason (RD).

Analysen bygger på en partition-survival-modell. Vid varje tidsperiod avläser modellen hur stor andel av patienterna som är progressionsfria, har progredierat eller avlidit. Det är modellens tre tillstånd.

Modellens cykler är fyra veckor långa, vilket avspeglar uppföljningsintervallen i ASPIRE-studien.

Patientkaraktäristika är tagna från ASPIRE. Patienterna är 64 år, har till 90 procent ECOG 0-1. Drygt hälften av patienterna (57 procent) har tidigare genomgått två eller tre behandlingslinjer. De resterande har endast en tidigare behandling.

Tidsperspektivet är patientens livstid eller som mest 30 år.

TLV:s bedömning:

TLV har inga invändningar mot modellstruktur eller övergripande modelleringsteknik.

Åldern i modellen kan förefalla låg. Enligt aktuella data från det Nationella kvalitetsregistret för myelom är medelåldern vid diagnos 70 år i Sverige (median 71 år)¹². Eftersom Kyprolis inte är en förstahandsbehandling är Kyprolis inte aktuellt förrän ett eller några år efter symtomdebut. Enligt TLV:s expert är dock många äldre patienter (över 70 år) inte aktuella för trippelbehandling. TLV bedömer därför åldern i modellen som rimlig.

2.1 Effektmått

2.1.1 Klinisk effekt

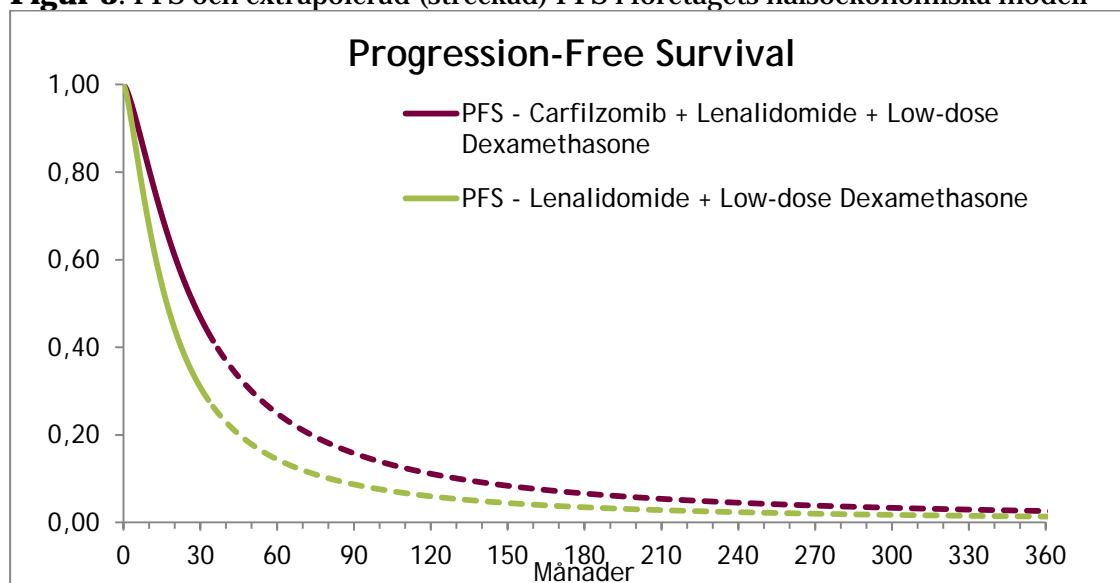
Effektdata kommer från primäranalysen av ASPIRE (juni 2014). Både progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS) extrapoleras över modellens hela tidshorisont.

PFS extrapoleras för båda armarna med statistiska funktioner. Den loglogistiska funktionen var lämpligast utifrån AIC och BIC¹³. Den valdes av företaget att vara den bästa förutsägelsen av utvecklingen av progression.

¹² Regionala cancercentrum i samverkan *Myelom. Nationell rapport för anmälningar 2008-2013 och ett års uppföljning av 2008-2012*, tabell 3, sidan 15.

¹³ AIC = Akaike's information criterion. BIC = Bayesian information criterion. Metoder för att estimeras en statistisk funktions anpassning till data.

Figur 3. PFS och extrapolerad (streckad) PFS i företagets hälsoekonomiska modell



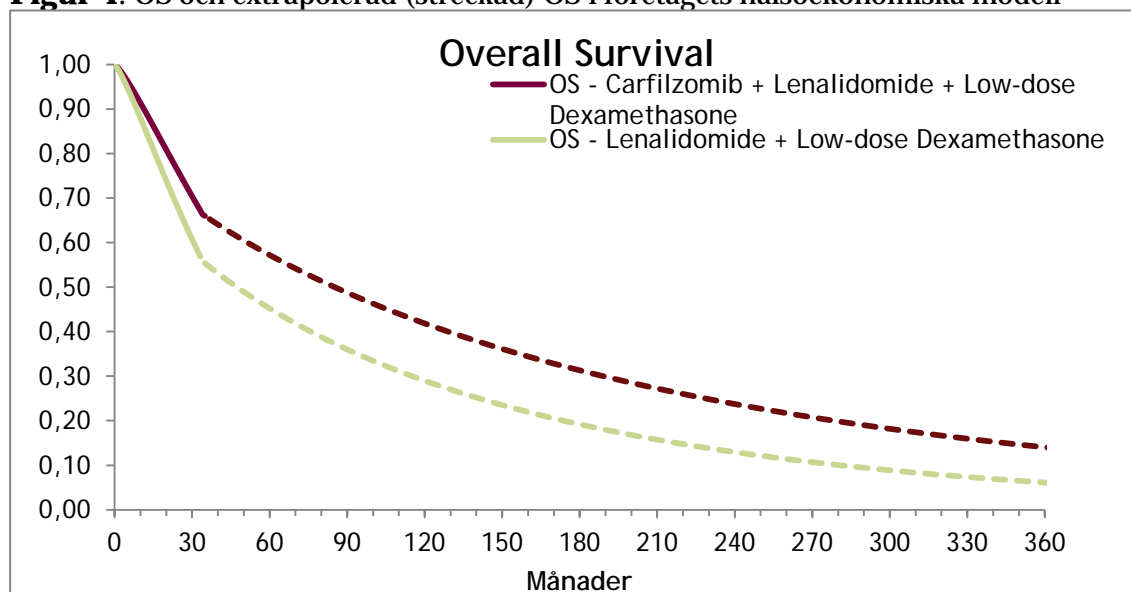
OS extrapoleras för båda armarna med registerdata enligt figur 4 nedan. Efter 36 månader inleds extrapolering¹⁴. För det ändamålet använder företaget det brittiska registret Clinical Practice Research Datalink (CPRD) med uppgifter från 1987-2014. Uppgifterna i registret matchas avseende kön, ålder och tid sedan diagnos av multipelt myelom för att passa populationen i ASPIRE. Dödligheten enligt registret justeras ned med tanke på lägre dödlighet idag till följd av bland annat modernare terapier. Det görs genom att i registermaterialet statistiskt skatta i vilken utsträckning tidpunkten för diagnos (fram till 1993, mellan 1994 och 2003, efter 2004) inverkar på dödligheten. Som validering gjorde företaget en liknande matchning med det amerikanska registret Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER). Dödligheten var större i det amerikanska registret. Skillnaden mot det brittiska registret var dock inte stor. Företaget har också jämfört sina data med en bearbetning som företaget har gjort med en svensk observationsstudie¹⁵ som grund. Enligt företaget leder den bearbetningen till resultatet att dödligheten är underskattad i företagets grundscenario.

Ett mycket centralt antagande som företaget gör är att det finns en behandlingseffekt av Kyprolis med avseende på både PFS och OS under hela modellens tidsperiod. Det betyder att den momentana risken att progrediera eller avlida är lägre vid varje tidpunkt under hela tidshorisonten om patienten har fått tillägg av Kyprolis.

¹⁴ I placeboarmen är endast 10 procent av patienterna "at risk" vid 36 månader.

¹⁵ Liwing J et al *Improved survival in myeloma patients: starting to close in on the gap between elderly patients and a matched normal population* Br J Haemat 2014; 164:684-693

Figur 4. OS och extrapolerad (streckad) OS i företagets hälsoekonomiska modell



Som framgår av figur 4 är det en mycket stor del av behandlingens vinst (ytan mellan kurvorna) med avseende på OS som utgörs av den extrapolerade delen. Medianöverlevnaden i företagets modell är drygt 7 år för de som behandlas med KRD och knappt 4 år för dem som behandlas med RD. Med tanke på att kurvorna planar ut så kraftigt vid tidpunkten där studiedata upphör är medelöverlevnaden i modellen betydligt längre än medianöverlevnaden (drygt 11 år för dem som har behandlats med KRD och 8 år för dem som har fått behandling med RD).

TLV:s bedömning:

En grundläggande tveksamhet kring modelleringen av OS är att EMA inte har kunnat dra slutsatsen att den adderade effekten med Kyprolis innebär en överlevnadsfördel. Den föreliggande interimanalysen uppfyllde inte den protokollspecifierade tidiga stoppgränsen för total överlevnad ($p=0,0051$). En klar positiv trend till fördel för tillägg av Kyprolis är EMA:s slutsats. Skillnaden i OS mellan behandlingsarmarna var dock statistiskt signifikant på 5 % signifikansnivå. Dessutom har en företagssponsrad metaanalys baserad på 153 studier funnit ett statistiskt samband mellan PFS och OS¹⁶ inom multipelt myelom. TLV bedömer att det sannolikt finns en överlevnadsfördel vid tillägg av Kyprolis. Det är dock svårt att bedöma hur stor den är.

Hasardkvoten för behandlingseffekten är annorlunda i den hälsoekonomiska modellen än i publikationen och EMA:s utvärderingsrapport beroende på en statistisk bearbetning med fler kontrollvariabler som företaget har gjort. För PFS är den 0,64 i företagets analys och 0,69 i publikationen och utvärderingsrapporten. För OS är den 0,70 i företagets analys och 0,79 i publikationen och utvärderingsrapporten. TLV finner det lämpligast att utgå från hasardkvoterna i publikationen och utvärderingsrapporten, eftersom de har genomgått en offentlig kvalitetsgranskning.

¹⁶ Félix J et al *Time-dependent endpoints as predictors of overall survival in multiple myeloma* BMC Cancer 2013;13:122

Det är svårt att bedöma validiteten i användandet av det brittiska registret för att extrapolera överlevnad. Ett stort frågetecken är vad det finns för belägg för att kurvorna kraftigt planar ut i slutet av Kaplan-Meier-perioden när extrapoleringen inleds. Det leder till att den inkrementella överlevnaden förlängs. En långtidsuppföljning av en klinisk studie av lenalidomid och dexametason uppvisar inte ett sådant mönster¹⁷. Överlevnaden i modellen förefaller vara lång. Det går starkt att ifrågasätta att så många som 15 procent av de som har använt Kyprolis lever 30 år efter behandling.

Ett annat sätt att förutsäga utvecklingen än med hjälp av register är att extrapolera den befintliga datan med en parametrisk funktion. Det behöver inte vara mer rätt, men noterbart är att kostnadseffektkvoten påtagligt stiger med en sådan metod.

TLV kan i detta fallet inte utgå från att det finns en hasardkvot till fördel för Kyprolis under hela modellens tidshorisont (30 år). EMA framför i sin utvärderingsrapport under rubriken "Discussion on clinical efficacy" vad gäller PFS att "The assessment of proportional hazards assumption for treatment over time, revealed the lack of benefit beyond the 18 months, which reflects the duration of treatment." Mot bakgrund av ovanstående bör, enligt TLV:s mening, hasardkvoten vad gäller både PFS och OS inte extrapoleras bortom studiens uppföljningstid.

2.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Genom en publicerad algoritm har företaget omvandlat data från ASPIRE över det cancer-specifika måttet EORTC QLQ till EQ-5D med nedanstående resultat.¹⁸ I den publicerade algoritmstudien utgörs underlaget av patienter med multipelt myelom. Efter progression finns i ASPIRE endast uppgifter för ett mindre antal patienter (66 stycken från KRD-armen och 40 stycken från de som endast fick RD). Minskningen av den hälsorelaterade livskvaliteten relaterad till progression (0,05) subtraheras från genomsnittet av den hälsorelaterade livskvaliteten före progression i de båda armarna.

Tabell 1. Nyttovikter i modellen

	Progressionsfri					Post progression
	Baseline	Cykel 4	Cykel 6	Cykel 12	Cykel 18	
KRD	0,73	0,737	0,747	0,757	0,767	0,689
RD	0,73	0,719	0,728	0,737	0,747	0,672

Även nyttoförluster till följd av biverkningar ingår i modellen.

TLV:s bedömning:

Det var endast under cykel 12 som MID (minimal important difference) vad gäller EORTC QLQ-C30 uppnåddes. Skäl finns därför att enbart utgå från att det i övrigt inte finns några skillnader mellan behandlingsgrupperna vid progressionsfrihet eller efter progression. I synnerhet gäller det antagandet att patienterna i Kyprolisarmen skulle ha en högre hälsorelaterad livskvalitet livet ut. Fördelen för Kyprolis i form av senare progression och högre hälsorelaterad livskvalitet mellan cykel 12 och 17 under progressionsfrihet kvarstår emellertid.

Nyttovikten som uppmättes i ASPIRE efter progression har patienten livet ut i modellen. TLV ifrågasätter det antagandet med tanke på att den hälsorelaterade livskvaliteten i allmänhet sjunker i takt med att patienterna blir äldre.

¹⁷ 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

¹⁸ Proskorovsky I et al *Mapping EORTC QLQ-C30 and QLQ-MY20 to EQ-5D in patients with multiple myeloma* Health and Quality of Life Outcomes 2014;12:35

2.2 Kostnader och resursutnyttjande

2.2.1 Kostnader för läkemedlet

Priset som används i utvärderingen för Kyprolis är 11 470,77 kronor per förpackning (60 mg). Med tanke på användningen i ASPIRE innebär det en kostnad per cykel (4 veckor) om 55 100 kronor den första cykeln, 59 700 kronor cykel 2-12 och 39 300 kronor cykel 13-18. Företaget har i sin beräkning inte räknat med någon kassation.

Kostnaden för Revlimid och dexametason, vilka administreras till båda behandlingsarmarna i lika stor omfattning är mellan 52 000 kronor och 53 000 kronor respektive 500 kronor per behandlingscykel. Till följd av senare progression blir den totala kostnaden för Revlimid och dexametason högre i KRd-armen.

TLV:s bedömning:

Kyprolis är en infusionslösning som doseras efter kroppsstorlek. Allt oanvänt innehåll ska kasseras efter varje infusion. För närvarande finns flaskan endast i en storlek (60 mg). Det motsvarar drygt underhållsdosen vid en kroppsytta som är 2,2 m² eller större. Genomsnittlig kroppsytta är 2,02 m² för män och 1,75 m² för kvinnor. De två initialdoserna är 20 mg per m². Underhållsdos är 27 mg per m². Det är tydligt att det kommer att innebära en viss kassation. Flaskor av mindre storlek (30 mg och 10 mg) lanseras enligt företaget i november år 2016. Enligt företaget kommer priset per mg att vara detsamma som för den stora flaskan. Kassation kommer då sannolikt att kunna undvikas.

2.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Annan läkemedelsbehandling efter progression på KRd eller RD ingår som en kostnad i modellen. Omfattningen av denna utgår från ASPIRE där 74 procent av patienterna gavs efterföljande behandling under i genomsnitt 17 månader. Efterföljande behandling ges i lika hög utsträckning i de båda behandlingsarmarna.

Det tillkommer administreringskostnader för Kyprolis. Företaget har estimerat dem till 1 109 kronor per administrering. Den uppgiften kommer från Södra sjukvårdsregionens prislista 2014, Hematologi, åtgärd DT016 Läkemedelstillförsel, intravenös¹⁹.

Monitoreringskostnaderna bygger på en undersökning som företaget har gjort i Kanada om vilka vårdresurser som används pre- och postprogression. Svenska landstingsprislistor har sedan utgjort bas för enhetskostnaden. De är inte högre eller lägre per tidsenhet beroende på vilken behandling man får. Kostnaden i KRd-armen blir dock högre till följd av den senarelagda progression och ökade överlevnad som modellen ger som resultat.

Kostnader för behandling av biverkningar av grad 3 och 4 ingår i modellen. Enhetskostnaderna är hämtade från landstingsprislistor. Kostnaderna för biverkningar är högre i KRd-armen, men inte i sådan omfattning att det påverkar resultaten i någon nämnvärd utsträckning.

TLV:s bedömning:

Enligt modellens resultat är de efterföljande vårdkostnaderna efter progression högre för jämförelsealternativet än för alternativet med Kyprolis. Det är svårt att förstå med tanke på att patienterna som ges Kyprolis, enligt företagets analys, lever längre efter progression.

¹⁹ Södra Regionvårdsnämnden *Regionala priser och ersättningar för södra sjukvårdsregionen 2014*

Administreringskostnaden bygger på en inaktuell uppgift. För år 2016 är priset för åtgärden i den av företaget använda prislistan höjt till 2 434 kronor²⁰. Det kan också vara relevant att inkludera kostnaden för beredning av läkemedlet. Den enda uppgiften som finns om beredning i Södra sjukvårdsregionens sjukvårdslista inom hematologi är cytostatikaberedning, H451 (sidan 51), som uppgår till 653 kronor.

2.2.3 Indirekta kostnader

Inga indirekta kostnader ingår i den hälsoekonomiska modellen.

²⁰ Södra Regionvårdsnämnden *Regionala priser och ersättningar för södra sjukvårdsregionen 2016, sidan 50*

3 Resultat

3.1 Resultat i företagets grundscenario

I företagets grundscenario är kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår 860 000 kronor. Se tabell 2 för mer detaljer kring företagets beräkningar. Beräkningarna är gjorda med ett livstidsperspektiv (max 30 år) för en patient som i utgångsläget är 64 år.

Tabell 2. Resultat i företagets grundscenario, diskonterat där inte annat framgår

	KRD	RD	Skillnad
Läkemedelskostnad Kyprolis	691 415	0	691 415
Övriga vårdkostnader	3 274 083	2 546 760	727 322
Kostnader, totalt	3 965 498	2 546 760	1 418 737
Levnadsår (odiskonte- rat)	11,179	8,008	3,171
Kvalitetsjusterade levnadsår (qalys)	6,05	4,415	1,656
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (ICER)			856 856

3.2 Företagets känslighetsanalyser

Företaget har bifogat följande känslighetsanalyser.

Tabell 3. Företagets känslighetsanalyser, kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår, SEK

	Ändrat antagande	Kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår, kr
	<i>Företagets grundscenario</i>	<i>860 000</i>
1	Ingen inkrementell kostnad för lenalidomid och dexametason i Kyprolisarmen.	650 000
2	Avtagande effekt på OS. Efter 3,5 år sätts hasardkvoten till 0,85. Efter 7 år är hasardkvoten 1.	1 210 000
3	Tidshorisont 25 år istället för 30 år.	910 000
4	PFS modellerad och extrapolerad med Weibullfördelning.	900 000
5	Antagande nr 4 och avtagande effekt med avseende på PFS. Efter 3,5 år sätts hasardkvoten till 0,85. Efter 7 år är hasardkvoten 1.	910 000
6	Antagande nr 4 och endast effekt på PFS i 18 månader, HR=0,537 i stället för 0,634.	900 000

TLV:s bedömning:

1. Det som i företagets känslighetsanalyser kraftigast avviker från företagets grundscenario är om de ökade kostnaderna för främst lenalidomid exkluderas. Till följd av senare progression är kostnaderna för lenalidomid högre för de patienter som behandlas med KR. I ASPIRE var användningen av lenalidomid påtagligt högre i KR-armen. Det är logiskt, eftersom behandling med lenalidomid pågår ända till progression. Den kostnaden är en realitet och måste därför beaktas såsom i företagets grundscenario.

2. Ändringen av tidsperspektivet är ett sätt att i viss mån tillmötesgå TLV:s önskan att göra känslighetsanalys med avseende på ålder. Förkortningen av modellens tidsperspektiv med fem år innebär dock inte att levnadsåldern i modellen ökar med fem år. Även överlevnadskurvornas lutning påverkas av en förändring av startåldern i modellen. Enligt TLV:s expert är dock modellens startålder rimlig.

3. Vi kan inte idag veta om det finns en långtidseffekt vad gäller OS. Att utgå från ett scenario som förutsätter att den momentana risken att avlida är lägre vid varje tidpunkt under sju år om patienten har fått tillägg av Kyprolis är därför ett starkt antagande.

4-6. Ändringen av statistisk funktion för modellering av PFS har viss påverkan på resultatet. Att därutöver anta avtagande effekt efter 3,5 år eller helt upphörande effekt efter 18 månader har ingen nämnvärd påverkan på kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår. Det beror på att det finns två effekter som går i olika riktning vid antagande om avtagande effekt. Dels minskar den inkrementella hälsovinsten för KRD-armen, dels minskar den inkrementella kostnaden för lenalidomid för KRD-armen.

3.3 Resultat av TLV:s granskning av företagets modell

I tabellen nedan har vi ett i taget justerat antaganden för att visa vilken effekt det har på företagets grundscenario. Vidare förklaringar till känslighetsanalyserna finns under tabellen.

Tabell 4. Känslighetsanalyser, kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår, SEK

Ändrat antagande		Kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår, kr
	<i>Företagets grundscenario</i>	860 000
1	Använda den hasardkvot som rapporterades för OS i EMA:s utvärderingsrapport. (0,79 istället för 0,7 som i företagets modell).	970 000
2	Ingen ökad överlevnad med KRD. Längre tid till progression med Kyprolis men motsvarande kortare livslängd efter progression.	4 720 000
3	Längre överlevnad med KRD i lika hög utsträckning som senarelagd progression. Lika lång överlevnad efter progression.	1 320 000
4	Ingen behandlingseffekt vad gäller ökad överlevnad efter månad 42 (uppföljningstid i ASPIRE).	1 340 000
5	Parametrisk extrapolering av överlevnadskurvorna i stället för att använda brittiskt register.	1 300 000
6	Dos med kassation för Kyprolis (1 flaska per administreringstillfälle).	930 000
7	Nyttovikt lika hög för båda behandlingsarmarna efter progression.	900 000
8	Nyttovikt lika hög för båda behandlingsarmarna under det progressionsfria stadiet bortsett från cykel 12-17	890 000
9	Uppdaterad administreringskostnad och inklusion av beredningskostnad (3 087 kr istället för 1 109 kr).	940 000
Effekt på överlevnad upp till 42 månader; med kassation (1+4+6+7+8+9)		2 470 000
Effekt på överlevnad upp till 42 månader; utan kassation (1+4+7+8+9)		2 270 000

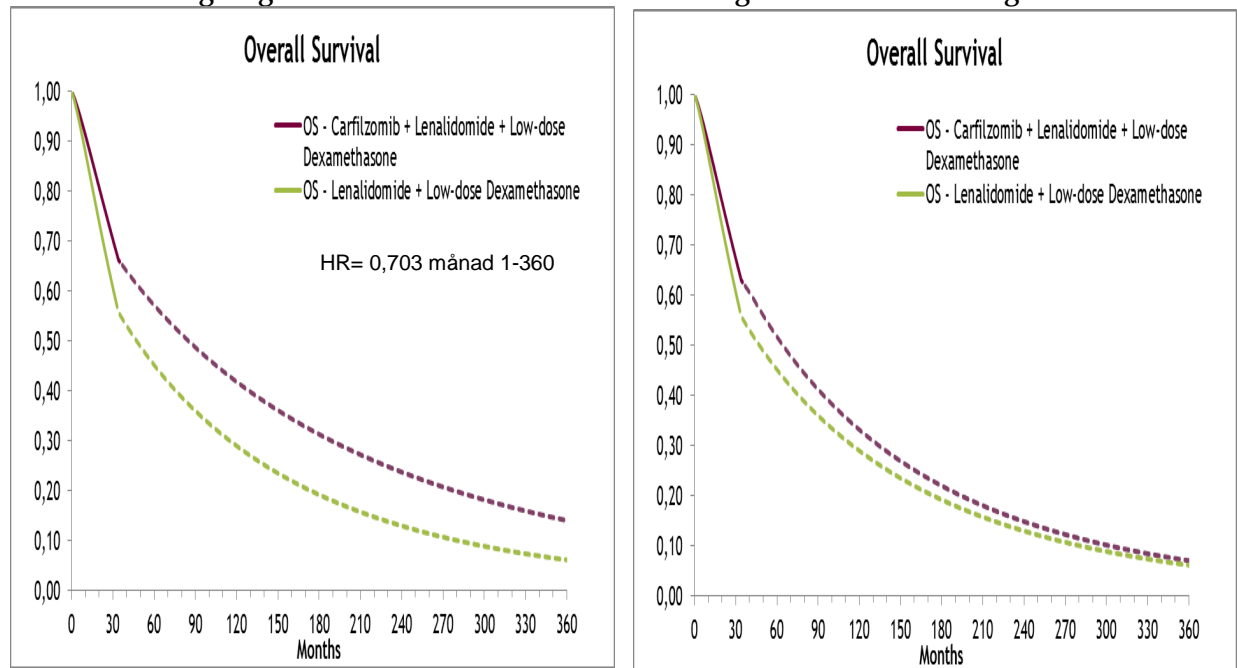
1. TLV föredrar att använda hasardkvoterna för PFS och OS såsom de är rapporterade i EMA:s utvärderingsrapport och publikationen. Den statistiska bearbetning som företaget har gjort i efterhand har inte genomgått en offentlig granskning. I modellen är det för TLV inte tekniskt möjligt att ändra PFS till den av EMA bedömda hasardkvoten. Däremot är det möjligt att göra motsvarande ändring av OS. Det leder till en ganska stor ökning av kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår.

2. Utan en förlängd överlevnad är kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår odiskutabelt mycket hög. Tiden till progression är längre med KRd. Detta scenario innebär därmed att livslängden efter progression är motsvarande kortare om man har använt KRd jämfört med den andra behandlingsarmen. TLV bedömer att det sannolikt finns en överlevnads fördel vid tillägg av Kyprolis, varför detta scenario är konservativt.
3. Kyprolis förlänger den progressionsfria överlevnaden. Scenario 3 innebär ett antagande att överlevnaden efter progression är lika lång för båda behandlingsarmarna och att behandlingkostnaderna är lika höga efter progression.
4. Företagets alla scenarier utgår från att det finns en behandlingseffekt på OS bortom uppföljningstiden med en i varje tidpunkt lägre risk att avlida för de patienter som har använt KRd. EMA har framfört: "The assessment of proportional hazards assumption for treatment over time, revealed the lack of benefit beyond the 18 months, which reflects the duration of treatment.". Det uttalandet syftar enligt företagets och TLV:s tolkning på PFS. Utan fortsatt behandlingseffekt på PFS finns det inte anledning att utgå från att det finns en behandlingseffekt på OS om inget annat stöder det. Att det är just efter månad 42 som TLV inte längre antar en hasardkvot som är till fördel för Kyprolis grundar sig i studiens uppföljningstid på vilken hasardkvoten är beräknad.
5. Det är noterbart att en enkel parametrisk extrapolering ger en betydligt mindre överlevnadsvinst och högre kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår än extrapolering med det brittiska registret.
6. Företaget har i sin beräkning inte räknat med någon kassation. Kyprolis är en infusionslösning som doseras efter kroppsstorlek. Allt oanvänt innehåll ska kasseras efter varje infusion. För närvarande finns flaskan endast i en storlek (60 mg). Det motsvarar drygt underhållsdosen vid en kroppsytta som är 2,2 m² eller större. Genomsnittlig kroppsytta är 2,02 för män och 1,75 för kvinnor. De två initialdoserna är 20 mg per m². Underhållsdos är 27 mg per m². Det är tydligt att det kommer att innebära en viss kassation. Flaskor av mindre storlek (30 mg och 10 mg) kommer dock att lanseras i november 2016. Enligt företaget kommer priset per mg att vara detsamma som för den stora flaskan. Kassation kommer då sannolikt att kunna undvikas. TLV har i detta scenario utgått från att en flaska (60 mg) används per administrering. Beroende på prissättning kan de mindre flaskorna dock i en framtid innebära en lägre kostnad vid initieringsdos. Att inkludera kassation innebär en högre kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår.
7. Det är ett mycket starkt och ostyrkt antagande att patienter som har behandlats med KRd har högre livskvalitet resten av livet till följd av behandlingen. Lika livskvalitet efter progression innebär högre kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår.
8. Vid mättillfällena i ASPIRE nådde inte skillnaden i hälsorelaterad livskvalitet mellan behandlingsarmarna upp till MID (minimal important difference) vecka 4, 6 och 18. Därför är det rimligt att enbart vecka 12-17 utgå från en skillnad i hälsorelaterad livskvalitet mellan behandlingsarmarna, utöver den skillnad som är betingad av längre tid i progressionsfritt tillstånd.
9. Vid läkemedelsbehandling som administreras i form av infusion är det lämpligt att inkludera aktuell uppgift för administreringskostnad samt beredningskostnad.

1+4+(6)+7+8+9.

Vid användning av den hasardkvot för OS som är bedömd av EMA, att det inte finns någon skillnad i risken att avlida vid ett visst tillfälle efter månad 42, beaktande av kassation samt ett antagande om att livskvaliteten är densamma i de båda behandlingsarmarna bortsett från när det finns stöd för en kliniskt relevant skillnad blir kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår i företagens modell 2,5 miljoner kronor. Utan kassation blir motsvarande uppgift 2,3 miljoner kronor. Även i dessa fall är skillnaden mellan behandlingsarmarna vad gäller PFS större än vad hasardkvoten från EMA:s utvärdering visar. Se figur 5 nedan för att se skillnaderna vad gäller överlevnad mellan företagens grundscenario och TLV:s grundscenario.

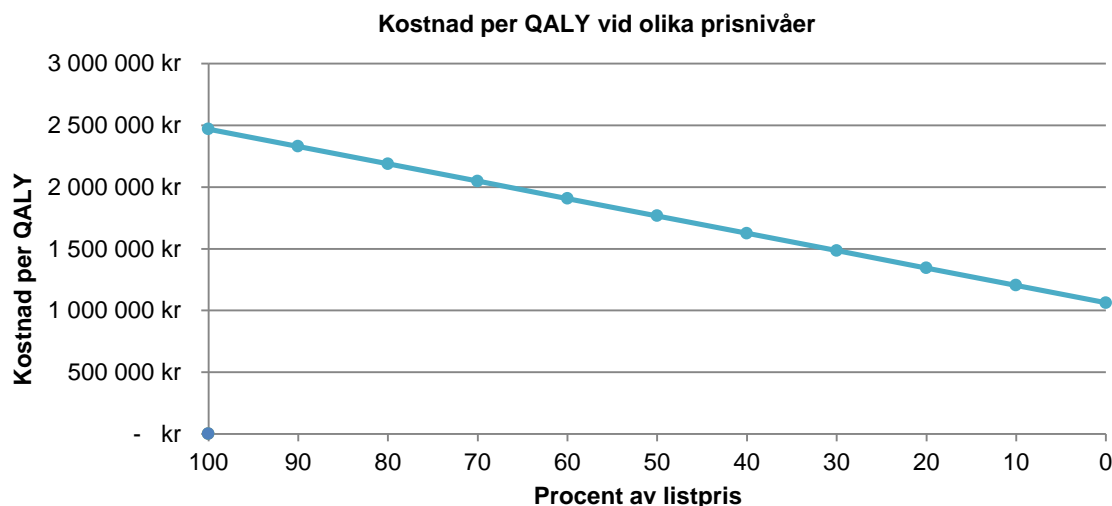
Figur 5. OS (heldragen) och extrapolerad (streckad) OS i företagens hälsoekonomiska modell. Företagens grundscenario till vänster och TLV:s grundscenario till höger.



3.3.1 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

I figur 6 presenteras kostnaden per QALY vid olika prisnivåer. Med de antaganden om bland annat ökad överlevnad vid tilläggsbehandling med Kyprolis som TLV har gjort leder företagens modell till resultat som uppvisar en mycket hög kostnad per QALY även vid mycket låga prisnivåer på Kyprolis. Anledningen till det är ökade kostnader för andra läkemedel, främst lenalidomid, som en följd av senarelagd progression samt administreringskostnader.

Figur 6. Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer (kassation inräknad)



3.3.2 Osäkerhet i resultaten

Osäkerheten i modellen är hög. Det beror i allt väsentligt på att vi har liten kunskap om framtida överlevnadseffekter.

3.4 Budgetpåverkan

Företaget anger att följande antal patienter kommer bli aktuella för behandling med Kyprolis, samt att försäljningen uppgår till ca 45 miljoner efter 5 år.

Tabell 5. Antal beräknade patienter som förväntas behandlas med Kyprolis

	2015	2016	2017	2018	2019
Antal nya patienter med myelom	634	634	634	634	634
Antal nya behandlingar i andra linjen eller senare per år*	729	729	729	729	729
Antal av dessa som idag behandlas med Revlimid (1 av 3)**	243	243	243	243	243
Antal som förväntas behandlas med Kyprolis	[-]	[-]	[-]	[-]	[-]

*En europeisk marknadsundersökning indikerar att ca 61%, 38% och 16% av patienter får behandling i 2:a, 3:e och 4:e eller senare linjen. ** Data on file

TLV:s bedömning:

TLV:s expert bedömer att den förväntade användningen kan vara underskattad.

4 Utvärdering från myndigheter i andra länder

Det finns ingen tillgänglig utvärdering av kostnadseffektiviteten från myndighet i annat land.

5 Den etiska plattformen

TLV:s bedömningar utgår från en etisk plattform med tre grundläggande principer: *människovärdesprincipen* - att vården ska respektera alla människors lika värde, *behovs- och solidaritetsprincipen* – att de som har de största medicinska behoven ska ha mer av vårdens resurser än andra patientgrupper samt *kostnadseffektivitetsprincipen* – att kostnaderna för att använda ett läkemedel ska vara rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter.

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.