

# Underlag för beslut i regionerna tilläggsanalys

## Hälsoekonomisk bedömning av Kyprolis (karfilzomib)

Pulver till infusionsvätska

### Utvärderad indikation

Kyprolis i kombination med lenalidomid och dexametason för behandling av multipelt myelom hos vuxna patienter som tidigare har fått en behandling, men inte fler.

Datum för beslut av underlag: 2020-11-02

# Klinikläkemedelsuppdraget

---

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

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

---

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Jan Wahlström (medicinsk utredare), Stefan Odeberg (senior hälsoekonom) och Minna Klintz Syrén (jurist)

Kliniska experter: Per Ljungman, Överläkare, professor (em.) Experten har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av expertens ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Under utredningens gång har TLV inhämtat synpunkter från Läkeemedelsverket.

Företag: Amgen

Diarienummer: 421/2020

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm  
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm  
Telefon: 08 568 420 50  
[www.tlv.se](http://www.tlv.se)

---

## Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

### Inom förmånen

<b>Ansökt/fastställt AIP<sup>1</sup> eller AUP<sup>2</sup></b>	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt.  Begreppet listpris används inte.
<b>Kostnaden för läkemedlet efter återbäring</b>	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.
<b>Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel</b>	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
<b>Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel</b>	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
<b>Behandlingskostnad</b>	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

<b>Apotekens försäljningspris</b>	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

<b>Avtalat pris</b>	Begreppet används när regionerna har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt).  Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
<b>Företagets pris</b>	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.

<sup>1</sup> Apotekets inköpspris

<sup>2</sup> Apotekets utförsäljningspris



## TLV:s bedömning och sammanfattning

---

- Detta underlag är en tilläggsanalys till tidigare underlag med diarienummer 1068/2019. TLV gjorde då en hälsoekonomisk utvärdering av kombinationsbehandlingen Kyprolis (karfilzomib) – Revlimid (lenalidomid) – dexametason (KRd) jämfört med Revlimid – dexametason (Rd) för behandling av multipelt myelom hos vuxna patienter som tidigare har fått minst en behandling.
- Detta beslutsunderlag berör behandling specifikt i andra linjen (dvs patienter som tidigare har fått en behandling, men inte fler). Behandling med KRd jämförs liksom i föregående utredning med Rd.
- Myelom (multipelt myelom), är en malign tumörsjukdom i benmärgen. Sjukdomen är idag inte möjlig att bota. 600 nya fall av myelom diagnostiseras i Sverige varje år. Medianålder vid diagnos är 72 år. Effekten av behandling med KRd vid relapserande eller refraktärt multipelt myelom har jämförts med behandling med Rd i en öppen, randomiserad fas III-studie (ASPIRE).
- Företaget har inkommit med en post-hoc subgruppsanalys av patienter i ASPIRE-studien behandlade i andra linjen.
- Resultaten visade att behandling med KRd hade bättre effekt än behandling med Rd avseende progressionsfri överlevnad och total överlevnad.
- Företaget har gjort en hälsoekonomisk analys för att utvärdera kostnader och effekter i samband med behandling med KRd jämfört med Rd i andra linjen. Företaget baserar den på en kostnad per cykel (28 dagar) som är 51 000 kronor cykel 1, 54 000 kronor cykel 2–12 och 36 000 kronor cykel 13–18. Till detta tillkommer en kostnad för Revlimid om 47 000 kronor per cykel och för dexametason om 500 kronor per cykel.
- Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) för behandling med KRd jämfört med behandling med Rd är med ovanstående priser 1,7 miljoner kronor i företagets grundscenario. TLV har få invändningar mot företagets analys och estimerar en kostnad per vunnet QALY mellan 1,6 miljoner kr och 1,9 miljoner kronor.

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

# Innehållsförteckning

---

<b>1</b>	<b>Bakgrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Medicinskt underlag.....</b>	<b>1</b>
2.1	Jämförelsealternativ.....	1
2.2	Klinisk effekt och säkerhet från ASPIRE-studien.....	2
<b>3</b>	<b>Hälsoekonomi .....</b>	<b>9</b>
3.1	Effektmått .....	9
3.2	Kostnader och resursutnyttjande .....	12
<b>4</b>	<b>Resultat .....</b>	<b>15</b>
4.1	Företagets grundscenario .....	15
4.2	TLV:s grundscenario.....	16
4.3	Budgetpåverkan .....	19
4.4	Samlad bedömning av resultaten .....	20

# 1 Bakgrund

---

TLV har tidigare utvärderat Kyprolis i kombination med Revlimid och dexametason (KRd) för behandling av multipelt myelom hos vuxna patienter som tidigare fått minst en behandling, dnr. 3759/2015, 1068/2019. NT-rådets<sup>3</sup> rekommendation till följd av dessa utvärderingar var att avstå från angiven trekombinationsbehandling med Kyprolis. Denna utvärdering avser endast patienter som behandlas för multipelt myelom i andra linjen.

Endast nytillkommet material beskrivs; för ytterligare information om sjukdomen, läkemedlet, indikation, behandlingsriktlinjer, jämförelsealternativ och kliniska studier hänvisas till tidigare beslutsunderlag.

Kyprolis har ytterligare en indikation i kombination med endast dexametason. Denna indikation har tidigare utvärderats av TLV inklusive en tilläggsanalys, båda med dnr. 2018/2016.

## 2 Medicinskt underlag

---

Företaget motiverar behandling med KRd i andra linjen med att det är viktigt att använda effektiva behandlingar så tidigt som möjligt efter relaps för att förebygga eller förlänga tiden till framtida relaps och sjukdomsprogression. Patienter med multipelt myelom som relapserat uppvisar minskade svarsfrekvenser och minskad livskvalitet med varje successiv behandlingslinje, på grund av sjukdomens naturalförlopp och utveckling av terapiresistens. I andra linjen har trippelbehandlingar högst sannolikhet att förebygga relaps, samtidigt som patienter i andra linjen har bäst förmåga att tolerera en sådan aggressiv behandling.

Trenden i Sverige och internationellt är att använda trippelbehandlingar tidigare i behandlingen av multipelt myelom. Trippelbehandlingar ger synergieffekter genom att via olika verkningsmekanismer rikta in sig på flera cellulära signaleringsvägar, vilket resulterar i en starkare och mer långvarig behandlingseffekt.

### 2.1 Jämförelsealternativ

#### TLV:s diskussion

I TLV:s förra utredning av KRd (dnr. 1068/2019) ingår en detaljerad diskussion angående möjliga jämförelsealternativ och motivering till valet av Rd. Sedan dess har inget förändrats i det nationella vårdprogrammet för multipelt myelom<sup>4</sup> och TLV har inte gjort någon ny hälsoekonomisk bedömning angående multipelt myelom. Nytillkommet i ärendet är att NT-rådet 2020-06-25 rekommenderade kombinationsbehandlingen DVd (Darzalex/daratumumab – Velcade/bortezomib – dexametason) för vuxna patienter med multipelt myelom som tidigare genomgått minst en behandling.

Då detta är en tilläggsanalys till den tidigare utredningen används dock även här Rd som enda jämförelsealternativ.

---

<sup>3</sup> Regionernas råd för nya terapier

<sup>4</sup> Rekommendationer utarbetade av nationell arbetsgrupp och fastställda av Regionala cancercentrum i samverkan. TLV baserade sin bedömning på remissversionen av vårdprogrammet som publicerades 2020-01-09, d.v.s. månaden efter TLV:s beslutsunderlag.

## 2.2 Klinisk effekt och säkerhet från ASPIRE-studien

Effekt och säkerhet för behandlingskombinationen karfilzomib–lenalidomid-dexametason (KRd) utvärderades i den randomiserade, öppna multicenterstudien ASPIRE där KRd jämfördes med lenalidomid-dexametason (Rd). Detta var en fas III-studie som inkluderade 792 patienter med relapserat eller refraktärt multipelt myelom. Patienterna randomiserades 1:1 till respektive behandlingsarm och stratifierades för  $\beta$ 2-mikroglobulinnivå i serum, tidigare behandling med bortezomib respektive med lenalidomid. För detaljerad information om studien hänvisas till TLV:s tidigare beslutsunderlag (dnr 1068/2019).

### 2.2.1 Resultat för andra linjens patienter

Fokus för denna tilläggsanalys är de patienter som behandlas i andra linjen. Underlaget för denna subgrupp kommer från en post-hoc subgruppsanalys från ASPIRE-studien. Företaget argumenterar med stöd i flera vetenskapliga publikationer för att antalet föregående behandlingslinjer är en viktig prognostisk och prediktiv faktor för såväl total överlevnad (OS)<sup>5</sup> som progressionsfri överlevnad (PFS)<sup>6</sup>. En analys av behandlingsresultat för KRd jämfört med Rd för patienter specifikt i andra linjen är därför påkallad. Antalet föregående behandlingslinjer var dock inte en stratifieringsfaktor vid randomiseringen av patienter till ASPIRE. En ojusterad subgruppsanalys skulle därför resultera i obalanser vad gäller prognostiska faktorer mellan behandlingsarmarna.

För att minimera ovan nämnda problem genomfördes därför en justerad subgruppsanalys, där obalanser i baslinjekarakteristika balanserades genom justering/viktning av grupperna med hänsyn till kovariater som var prognostiska faktorer. För att identifiera vilka kovariater som var prognostiska faktorer för multipelt myelom tillfrågades tre kliniska experter, vilka kom fram till följande lista:

- Ålder (<65 vs  $\geq$ 65 år)
- ECOG performance status<sup>7</sup> (PS) (0, 1 eller 2)
- Kreatininclearance (<50, 50-80, eller  $\geq$ 80 mL/min)
- Tid från diagnos (kontinuerlig variabel)
- Tid sedan senaste relaps (kontinuerlig variabel)
- ISS<sup>8</sup> stadium (I, II eller III)
- Föregående stamcellstransplantation
- $\beta$ 2-mikroglobulinnivå i serum (<3,5 eller  $\geq$ 3,5 mg/L)
- Refraktär mot senaste behandling
- Cytogenetisk riskstatus (hög, standard eller okänd/saknas)
- Föregående behandling med lenalidomid eller bortezomib

En Cox proportional hazards model användes för att göra en stegvis selektion av vilka av ovanstående variabler man skulle justera för. Därefter användes en "inverse probability weighted" (IPW)-metod för att justera patientdata för kovariaterna av intresse. I första steget justeras kovariatfördelningen genom att vikta om patienterna med logistisk regression. I andra steget anpassas semi-parametriska och parametriska överlevnadsmodeller till de omviktade patientdata.

---

<sup>5</sup> Overall survival

<sup>6</sup> Progression-free survival. Tiden från randomisering till antingen död oavsett orsak eller sjukdomsprogression

<sup>7</sup> Skala från 0 – 5 över individens förmåga att sköta sina dagliga aktiviteter. 0 innebär att patienten klarar all normal aktivitet utan begränsning och 5 innebär avliden patient.(ECOG =Eastern Cooperative Oncology Group).

<sup>8</sup> International Staging System



Företaget anger följande motivering för den valda analysmetoden, och design och genomförande:

- Vetenskapliga publikationer som visar på relevansen av antal föregående behandlingslinjer som prognostiska och prediktiva variabler för PFS och OS.
- Ett liknande tillvägagångssätt användes vid en tidigare subgruppsanalys i multipelt myelom (NICE/UK, TA457).
- Användande av metodrekommendationer för extrapoleringar framtagna av motsvarigheten till TLV i Storbritannien.
- Att den pivotala studien ASPIRE uppnådde sitt primära effektmål.
- Att det förelåg små skillnader vad gäller behandlingsresultat i subgruppsanalysen jämfört med hela studiepopulationen.

Totalt 341 patienter (KRD 184, Rd 157) inkluderades i andra linjens post hoc subgruppsanalys av ASPIRE-studien. Baslinjekarakteristika redovisas i tabell 1. Det finns skillnader i baslinjekarakteristika mellan studiens båda armar vilka motiverar den justerade analysen, exempelvis andelen patienter över 75 år, med ECOG score 0, med föregående lenalidomidbehandling och med sjukdom refraktär mot senaste behandling.

**Tabell 1.** Patientkaraktistika vid start i ASPIRE-studien (andra linjens subgrupp, d.v.s. de som erhållit endast en tidigare behandling).

Uppgifterna i tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Uppgifterna i tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

### **Progressionsfri överlevnad (PFS)**

Subgruppsanalysen baseras på PFS skattad av behandlande läkare med opublicerade data per 5:e december 2017. Median PFS var [----] månader för KRd (95% KI: [-----]) jämfört med [---] månader för Rd (95% KI: [-----]) (HR = [----], 95% KI: [-----]) för ojusterad analys och HR = [----], 95% KI: [-----] för justerad analys). I figuren nedan (figur 1) visas Kaplan-Meierkurvor för PFS enligt behandlande läkare (justerad analys).

**Figur 1.** Kaplan-Meier-kurvor över PFS enligt behandlande läkare i ASPIRE (justerad analys enligt IPW-metoden, andra linjens behandling)

Uppgifterna i figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

### **Total överlevnad (OS)**

Företagets analys av data som hämtats 5:e december 2017 omfattar den längsta tillgängliga uppföljningstiden av OS i ASPIRE-studien, med en medianuppföljningstid på [---] månader. Median OS var [---] månader för KRd (95% KI: [-----]) jämfört med [---] månader för Rd (95% KI: [-----]) (HR = [-----], 95% KI: [-----] för ojusterad analys och HR = [-----], 95% KI: [-----] för justerad analys). I figuren nedan (figur 2) visas Kaplan-Meierkurvor för OS (justerad analys).

**Figur 2.** Kaplan-Meier-kurvor över OS i ASPIRE (justerad analys enligt IPW-metoden, andra linjens behandling)

Uppgifterna i figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

## Överlevnad bortom progression

[-----]

**Figur 3.** Överlevnad bortom progression

Uppgifterna i figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

### TLV:s diskussion

TLV konstaterar att företagets subgruppsanalys av patienter med multipelt myelom i andra linjen visar att behandling med KRd hade bättre effekt än behandling med Rd avseende progressionsfri överlevnad och total överlevnad.

Det finns dock några osäkerheter vad gäller resultatens relevans för svenska förhållanden, och TLV:s kliniska expert lyfter särskilt fram följande två faktorer;

Stadiefördelningen enligt ISS är en viktig prognostisk faktor. I subgruppsanalysen av andra linjens patienter i ASPIRE var nästan [--] procent i stadium I vid baslinjen. I senaste myelomrapporten från Blodcancerregistret var mellan 15–20 procent av patienterna i stadium I vid diagnos. Att stadiefördelningen i studien avviker från vad som observeras i svensk vård är något som påpekas av den kliniska experten, som dock även framhåller att stadium vid diagnos och vid andra linjens behandling sannolikt skiljer sig åt men det gör det svårt att göra en korrekt jämförelse mot svenska förhållanden. Eftersom fördelningen av stadier är jämn mellan grupperna så spelar dock detta sannolikt mindre roll för resultaten vad gäller relativ behandlingseffekt, enligt TLV:s kliniska expert.

En annan prognostisk faktor är föregående stamcellstransplantation. I ASPIRE-studien har nästan [--] procent av patienterna i andra linjen genomgått autolog stamcellstransplantation. Experten har tillfrågats om hur denna siffra förhåller sig till motsvarande andel i ett svenskt patientmaterial och uppskattar att det rör sig om ca [--] procentenheter fler stamcellstransplanterade i studien än i senaste rapporten från Blodcancerregistret. Det noteras dock att siffrorna inte är helt jämförbara eftersom andelen patienter redovisas för olika åldersspann i ASPIRE jämfört med svensk statistik över stamcellstranplanterade patienter med multipelt myelom. Experten bedömer dock att detta inte är någon tyngre invändning.

Sammanfattningsvis finner TLV med stöd av den kliniska experten att subgruppsanalysen totalt sett verkar relevant för en svensk population även om det tycks föreligga en något lägre risk för sjukdomsprogression/relaps i studien än i uppgifter från myelomregistret.

TLV har även konsulterat Läkemedelsverket för att bedöma det statistiska metodvalet för subgruppsanalys. Verket påpekar inledningsvis att post-hoc subgruppsanalyser riskerar att ge falskt positiva resultat och att överskatta behandlingseffekter. Läkemedelsverket påpekar att eftersom den aktuella subgruppen inte var pre-specifierad i studiens design föreligger en risk att den valts på grund av de observerade resultaten.

Läkemedelsverket finner IPW-metoden lämplig för syftet att justera för multipla prognostiska kovariater. Läkemedelsverket påpekar dock att det kan finnas kvarvarande confounding som det inte har justerats tillräckligt för, orsakat av icke inkluderade confounders eller subgruppsvalet. De semi-parametriska (Cox proportional hazards model) eller parametriska överlevnadsmodellerna finns i princip lämpliga under förutsättning att deras antaganden har uppfyllts. Dessa ingick ej i det redovisade materialet.

Läkemedelsverket finner skillnaderna i baslinjekarakteristika mellan patienter i de två behandlingsarmarna måttliga. Skillnaderna i uppskattningen av behandlingseffekt på PFS och OS mellan justerade och ojusterade analyser är små. De justerade analyserna resulterade i lägre HR-värden, det vill säga en större effekt av behandlingen.

Läkemedelsverkets sammanfattande bedömning lyder: "Även om de statistiska metoderna anses som välmotiverade och ändamålsenliga, kvarstår en risk för falskt positiva slutsatser och en överskattning av behandlingseffekt i subgruppsanalyser som inte är pre-specifierade. Dock, med hänsyn till att ASPIRE studien visade statistisk signifikans avseende det primära utfallsmåttet i den totala populationen och de små skillnaderna i behandlingseffekt i jämförelse med subgruppen, anses resultaten i subgruppen som tillräckligt robusta för en bedömning av klinisk relevans."

**TLV:s bedömning:**

TLV finner att patienturvalet i subgruppsanalysen i huvudsak är relevant för en svensk population. De statistiska metoderna är acceptabla i det här fallet, även om en viss risk för överskattning av behandlingseffekten föreligger.

TLV bedömer att studieresultaten visar att behandling med KRd hade bättre effekt än behandling med Rd avseende progressionsfri överlevnad och total överlevnad.

## 3 Hälsoekonomi

---

Företaget har gjort en hälsoekonomisk analys för att utvärdera kostnader och effekter i samband med behandling med Kyprolis-lenalidomid-dexametason (KRd) mot multipelt myelom i andra linjen. Jämförelsealternativ i analysen är behandling med enbart lenalidomid och dexametason (Rd).

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

Tidsperspektivet omfattar patienternas livstid.

### 3.1 Effektmått

#### 3.1.1 Klinisk effekt

Effektdata är hämtad från post-hoc subgruppsanalys av studien ASPIRE med data cut off vid december 2017. Både PFS och OS extrapoleras över modellens hela tidshorisont.

Företaget extrapolerar PFS för båda behandlingsarmarna separat med en statistisk fördelning. Den log-logistiska fördelningen var lämpligast utifrån statistisk passform till data från ASPIRE. Den ansågs dock av företaget ge en för positiv prognos av det långsiktiga utfallet. De valde istället att vid den statistiska extrapoleringen av data använda den generaliserade gammafördelningen med motiveringen att det var en skattning i mitten av de olika fördelningarna som hade prövats, men åt det konservativa hållet.

**Figur 4.** PFS (heldragen; enligt prövare) och extrapolerad (streckad) PFS i företagets hälsoekonomiska modell

Uppgifterna i figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Företaget anser att OS lämpligast extrapoleras med en generaliserad gammafördelning med motiveringen att den ger ett kliniskt sannolikt förlopp och är en skattning i mitten av de olika fördelningarna som hade prövats.

**Figur 5.** OS och extrapolerad (streckad) OS i företagets hälsoekonomiska modell

Uppgifterna i figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

### **TLV:s diskussion**

Företaget kan ha varit alltför konservativa vid extrapolering av PFS. Som framgår av figur 4 överskattas PFS i Rd-armen under en period. Dessutom antas risken för en händelse vara betydligt högre i KRd-armen än i Rd-armen under den period då data inte finns. Detta leder till att behandlingsarmarna korsar varandra.

Som framgår av figur 3 [-----]. Det är viktigt att vid modellering av PFS och OS ta hänsyn till detta. Med den konservativa generaliserad gammafördelning i båda behandlingsarmarna vid skattning av PFS blir vunna progressionsfria levnadsår påtagligt färre än totala vunna levnadsår (0,67 vs 0,98). Om risken för en PFS-händelse i stället antas vara lika hög i KRd-armen som i Rd-armen från år fem blir skillnaden i progressionsfria levnadsår 0,99, vilket i princip är liktydigt med OS-vinsten i företagets grundscenario. TLV har inga invändningar mot företagets val av den statistiska fördelningen generaliserad gamma vid extrapolering av OS. Den enda statistiska fördelning som ger lägre OS-vinst ger orimliga resultat. Med generaliserad gammafördelning utjämnas dock risken att avlida successivt under en relativt lång period. Skulle risken att avlida vara lika stor i de båda behandlingsarmarna vid uppföljningstidens slut (6 år) reduceras antalet vunna kvalitetsjusterade levnadsår till 0,82. Ett alternativ för modellering av PFS är att välja Weibullfördelning. Den ger en skillnad i progressionsfria levnadsår om 0,87, vilket inte är långt från vunna levnadsår vid antagande om att risken att avlida är lika stor i behandlingsarmarna vid år 6. Enligt ovanstående resonemang antar TLV ett spann för OS-vinst vars övre del är samma som företagets OS-vinst (figur 5) och med en nedre delen som framgår av figur 6.



**Figur 6** TLV:s antaganden om OS vid nedre delen av spann för OS-vinst

Uppgifterna i figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Företaget anser att det är ett alltför konservativt scenario att anta att sannolikheten att avlida är lika stor i de två behandlingsarmarna från år 6 enligt figur 6. Ett argument företaget anför är att med antagande om att PFS tar form av generaliserad gammafördelning följer att fler patienter är progressionsfria i KRd-armen än i Rd-armen vid år 6. TLV vill mot det framhålla dels att skillnaden i progressionsfrihet vid antagande om generaliserad gammafördelning vid år 6 är begränsad till knappt 6 procentenheter, dels att någon skillnad i progressionsfrihet vid år 6 inte föreligger i Kaplan-Meier med mycket få patienter vid risk (se figur 1). Ett annat argument som företaget framhåller är att med antagande om generaliserad gammafördelning i OS är hasardkvoten 0,84 innan år 6 inträder, vilket enligt företaget skulle göra det mindre troligt att sannolikheten att avlida är lika stor från år 6 (hasardkvot=1). TLV vill betona att generaliserad gammafördelning för OS är ett antagande och att det inte finns stöd i studier för att det skulle finnas någon skillnad i sannolikheten att avlida bortom år 6. Det är i sammanhanget värt att ha i åtanke att några kostnader för behandling med Kyprolis bortom 1½ år inte är beaktade. Ett antagande om ingen skillnad i sannolikheten att avlida från år 6 som en nedre del av spann för OS-vinst är mot ovanstående bakgrund rimligt att anta.

**TLV:s bedömning:**

TLV bedömer att antalet vunna levnadsår är i intervallet 0,82–0,98 och att vunna progressionsfria levnadsår är av samma omfattning, på grund av att någon OS-vinst efter progression inte har observerats i ASPIRE.

### 3.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Data över hälsorelaterad livskvalitet från ASPIRE används i analysen. Genom en publicerad algoritm<sup>9</sup> har företaget omvandlat data från cancerspecifika måttet EORTC QLQ till EQ-5D

<sup>9</sup> I Proskorovsky, P Lewis, CD Williams, K Jordan, C Kyriakou, J Ishak, *et al.*, "Mapping EORTC QLQ-C30 and QLQ-MY20 to EQ-5D in patients with multiple myeloma," *Health and Quality of Life Outcomes*, vol. 12, p. 35, 2014/03/11 2014.

med nedanstående resultat. I den publicerade algoritmstudien utgörs underlaget av patienter med multipelt myelom.

**Tabell 2.** Nyttovikter i modellen

	Pre-progression cykel 1 och 2	Pre-progression cykel 3-11	Pre-progression cykel 12+	Post-progression
<b>KRd</b>	0,738	0,736	0,753	0,690
<b>Rd</b>	0,738	0,736	0,736	0,690

**TLV:s bedömning:**

TLV har inga invändningar mot företagets användningar av nyttovikter i modellen.

## 3.2 Kostnader och resursutnyttjande

### 3.2.1 Kostnader för läkemedlet

Företagets pris som används i utvärderingen för Kyprolis är 5 394 kronor per förpackning om 30 mg och 1 829 kronor per förpackning om 10 mg. Företaget utgår från en genomsnittlig användning om 1 förpackning om 30 mg och 1 förpackning om 10 mg de första två administreringarna i den första cykeln och 1 förpackning om 30 mg och 2 förpackningar om 10 mg i resterande administreringar. Den relativa dosintensiteten var i ASPIRE i genomsnitt 91 procent. Sammantaget innebär detta i företagets beräkning en läkemedelskostnad för Kyprolis om

50 700 kronor den första cykeln, 54 300 kronor cykel 2–12 och 36 200 kronor cykel 13–18. En cykel omfattar 28 dagar.

Kostnaderna för Revlimid och dexametason baseras på AUP. För Revlimid var den relativa dosintensiteten i ASPIRE 81 procent i KRd-armen och 80 procent i Rd-armen, vilket innebär en beräknad kostnad för Revlimid om 46 800 kronor i KRd-armen och 46 900 kronor i Rd-armen per cykel. Kostnaden för dexametason är 500 kronor per behandlingscykel. Till följd av senare progression blir den totala kostnaden för Revlimid och dexametason högre i KRd-armen.

Extrapolering av data över TTD<sup>10</sup> (tid till avslutad behandling) från ASPIRE är gjord med exponentialfördelning.

<sup>10</sup> Time to treatment discontinuation

**Figur 7.** TTD (time to treatment discontinuation) i företags hälsoekonomiska modell

Uppgifterna i figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

#### **TLV:s bedömning:**

TLV bedömer att företags beräkning av läkemedelskostnad är rimligt utförd med en genomsnittlig användning av 1 förpackning om 30 mg och 2 förpackningar om 10 mg per administrering.

TLV bedömer att generaliserad gamma är ett lämpligare val av fördelning för modellering av behandlingens längd med Kyprolis. Anledningen till det är att den ger något, men tydligt, bättre visuell passform än vad exponentialfördelning gör. Även för Revlimid bedömer TLV att generaliserad gamma är aningen lämpligare. Det har dock sammantaget ytterst marginell påverkan på behandlingens kostnad.

Trepartsöverläggningar har tidigare ägt rum mellan TLV, regionerna och företaget som marknadsför Revlimid. Inom ramen för dessa överläggningar har företaget och regionerna kommit överens om att teckna en sidoöverenskommelse. Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning av Revlimid inom läkemedelsförmånerna. Genom sidoöverenskommelsen åtar sig företaget att betala en del av kostnaden för användningen av Revlimid till regionerna. Sidoöverenskommelsen innebär således att kostnaderna för användning minskar. Uppgiften om nivån på återbäringen är dock belagd med sekretess. TLV genomför känslighetsanalyser där priset på Revlimid varieras (liksom priset på Kyprolis).

### **3.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande**

Annan läkemedelsbehandling efter progression på KRd eller Rd ingår som en kostnad i modellen. Omfattningen av denna utgår från ASPIRE där 70 procent av de progredierande patienterna i KRd-armen och 74 procent i Rd-armen gavs efterföljande behandling under i genomsnitt 17 månader.

Företaget har lagt till administreringskostnader för Kyprolis på 2 400 kronor. Företaget är dock av uppfattningen att det är en hög kostnad med tanke på den tid det tar att administrera Kyprolis.

Monitoreringskostnaderna bygger på en undersökning som företaget har gjort bland svenska läkare. Utöver laboratorietester omfattar de hematologbesök i följande frekvens per månad: under behandling, 0,68; efter behandling men före progression, 0,38; efter progression, 0,9. Regionala prislistor har sedan utgjort bas för enhetskostnaden. Det är ingen skillnad beroende på vilken behandling man får.

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

**TLV:s bedömning:**

TLV anser, i likhet med företaget, att den betydligt mindre tidsåtgången vid administrering av Kyprolis jämfört med många andra cancerläkemedel bör avspeglade sig i ett antagande om lägre administreringskostnad än vad som förekommer i andra TLV-utvärderingar. Enligt TLV är 2 400 kronor en rimlig kostnad för detta. Övriga ovan redovisade antaganden om vårdkostnader påverkar resultaten i mycket begränsad utsträckning.

### **3.2.3 Indirekta kostnader**

Inga indirekta kostnader ingår i den hälsoekonomiska modellen.

## 4 Resultat

Enligt TLV:s bedömning och med företagets pris blir den bästa uppskattningen av kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) mellan 1,6 och 1,9 miljoner kronor för patientpopulationen som har behandlats med en tidigare linje.

Företagets grundscenario och känslighetsanalyser redovisas i avsnitt 4.1.

TLV:s grundscenario och känslighetsanalyser redovisas i avsnitt 4.2.

### 4.1 Företagets grundscenario

#### 4.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

- PFS-data i den hälsoekonomiska analysen bygger på ett datauttag från december 2017 gjord av provvare. OS-data baseras på datauttag vid samma tillfälle
- Både PFS och OS extrapoleras med en generaliserad gammafördelning.
- Nyttovikter kommer från ASPIRE. Nyttovikten är lika hög för båda behandlingsarmarna under det progressionsfria stadiet bortsett från cykel 12–18.
- Administreringskostnaden är 2 400 kronor per tillfälle.

#### 4.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

**Tabell 3.** Resultat i företagets grundscenario, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	KRd	Rd	Ökning
Läkemedelskostnad, Kyprolis	657 230	0	657 230
Läkemedelskostnad, Revlimid	1 400 326	1 170 946	229 385
Administering, Kyprolis	168 421	0	168 421
Övriga sjukvårdskostnader	381 973	372 734	9 239
<b>Kostnader, totalt</b>	<b>2 607 949</b>	<b>1 543 675</b>	<b>1 064 274</b>
Progressionsfria levnadsår (odiskonterat)	3,64	2,95	0,69
Levnadsår (odiskonterat)	5,27	4,29	0,98
<b>Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)</b>	<b>3,40</b>	<b>2,78</b>	<b>0,62</b>
Kostnad per vunnet levnadsår			1 334 474
<b>Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår</b>			<b>1 709 234</b>

### 4.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Tabell 4. Företagets känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser (antagande i grundscenari inom parentes i vänsterkolumn)		+/- Kostnader (SEK)	+/- QALYs	Kostnad/QALY (SEK)
<i>Grundscenari</i>	<i>Känslighetsanalys</i>	1 064 274	0,62	1 709 234
Effektdata justerat med hänsyn till skillnad i patientkaraktistika	Effektdata ojusterad	1 027 249	0,49	2 085 142
OS-extrapolering (enligt ASPIRE med generaliserad gammafördelning)	Enligt ASPIRE med Weibullfördelning	1 058 213	0,64	1 655 549
	Enligt ASPIRE med log-logistisk fördelning	1 082 476	0,80	1 359 791
	Enligt fransk registerdata från månad 48, men relativeffekt halverad mellan månad 72-144, ingen effektskillnad därefter	1 068 254	0,63	1 700 425
	Enligt Myeloma Toul från månad 72, men relativeffekt halverad mellan månad 72-144, ingen effektskillnad därefter	1 077 912	0,69	1 563 349
	Kaplan-Meier de första fem åren, därefter generaliserad gamma	1 064 258	0,71	1 500 586
PFS-extrapolering (generaliserad gammafördelning)	Weibullfördelning	1 056 511	0,63	1 687 378
	Log-logistisk fördelning	1 020 780	0,65	1 573 600
	Exponentialfördelning	1 028 489	0,64	1 611 281
	Exponentialfördelning enbart för KRd	1 058 546	0,63	1 693 375
	Samma PFS-risk för KRd som för Rd från år 5	1 047 101	0,64	1 648 382
TTD-extrapolering för Rd (exponentialfördelning)	Generaliserad gammafördelning	1 036 954	0,62	1 665 603
	Log-logistisk fördelning	884 449	0,62	1 420 379
Tidshorisont (30 år)	10 år	1 040 152	0,51	2 025 666
	20 år	1 063 270	0,61	1 729 878
	40 år	1 064 327	0,62	1 708 015
Nyttovikter (från ASPIRE)	Litteraturbaserade nyttovikter	1 064 274	0,58	1 835 461
Kassation (kassation antas)	Ingen kassation	1 012 613	0,62	1 509 291

## 4.2 TLV:s grundscenari

Viktiga antaganden i TLV:s grundscenari:

- OS-vinsten är i samma storleksförhållande som PFS-vinsten.
- I ett scenari för kostnad per vunnet QALY är OS extrapolerat i enlighet med företagets grundscenari (övre delen av spann för OS-vinst). Även PFS är extrapolerat i enlighet med företagets antagande bortsett från att risken att progrediera är lika mellan behandlingsarmarna från år fem.
- I ett annat scenari för kostnad per vunnet QALY är OS extrapolerat i enlighet med företagets grundscenari men med antagandet att sannolikheten att avlida är lika stor

i KRd- som i Rd-armen från år sex när uppföljningsdata inte längre finns (nedre delen av spann för OS-vinst) och PFS extrapolerat med Weibullfördelning.

- TTD är extrapolerad med generaliserad gammafördelning.

#### 4.2.1 Resultatet i TLV:s grundscenario

**Tabell 5.** Resultat i TLV:s grundscenario 1, övre delen av spann för OS-vinst, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	KRd	Rd	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad, Kyprolis	672 885	0	672 885
Läkemedelskostnad, Revlimid	1 413 370	1 209 639	203 731
Administrering, Kyprolis	172 415	0	172 415
Övriga sjukvårdskostnader	365 832	375 123	-9 290
<b>Kostnader, totalt</b>	<b>2 624 502</b>	<b>1 584 762</b>	<b>1 039 741</b>
Progressionsfria levnadsår (odiskonterat)	3,94	2,95	0,99
Levnadsår (odiskonterat)	5,27	4,29	0,98
<b>Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)</b>	<b>3,41</b>	<b>2,78</b>	<b>0,63</b>
Kostnad per vunnet levnadsår			1 303 712
<b>Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår</b>			<b>1 637 402</b>

**Tabell 6.** Resultat i TLV:s grundscenario 2, nedre delen av spann för OS-vinst, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	KRd	Rd	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad, Kyprolis	672 885	0	672 885
Läkemedelskostnad, Revlimid	1 413 352	1 204 264	209 088
Administrering, Kyprolis	172 415	0	172 415
Övriga sjukvårdskostnader	390 097	398 424	-8 327
<b>Kostnader, totalt</b>	<b>2 648 749</b>	<b>1 602 688</b>	<b>1 046 061</b>
Progressionsfria levnadsår (odiskonterat)	3,46	2,60	0,87
Levnadsår (odiskonterat)	5,11	4,29	0,82
<b>Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)</b>	<b>3,32</b>	<b>2,77</b>	<b>0,55</b>
Kostnad per vunnet levnadsår			1 517 646
<b>Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår</b>			<b>1 897 763</b>

TLV:s scenarion är relativt lika företagets grundscenario. TLV finner därför inte behov av att göra egna känslighetsanalyser. TLV:s två scenarier och företagets känslighetsanalyser ger en uppfattning om spridningen av resultaten.



#### 4.2.2 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

I nedanstående tabell framgår hur kostnaden per vunnet QALY påverkas av att priset är lägre för Kyprolis eller för Revlimid eller för båda två.

**Tabell 7.** Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer, övre delen av spann för OS-vinst (uttryckt i miljoner SEK)

		Procent av företagets pris Kyprolis										
		100%	90%	80%	70%	60%	50%	40%	30%	20%	10%	0%
Procent av fastställt AUP Revlimid	100%	1,64	1,53	1,43	1,32	1,21	1,11	1,00	0,90	0,79	0,68	0,58
	90%	1,61	1,50	1,39	1,29	1,18	1,08	0,97	0,86	0,76	0,65	0,55
	80%	1,58	1,47	1,36	1,26	1,15	1,05	0,94	0,83	0,73	0,62	0,52
	70%	1,54	1,44	1,33	1,23	1,12	1,02	0,91	0,80	0,70	0,59	0,49
	60%	1,51	1,41	1,30	1,20	1,09	0,98	0,88	0,77	0,67	0,56	0,46
	50%	1,48	1,38	1,27	1,17	1,06	0,95	0,85	0,74	0,64	0,53	0,42
	40%	1,45	1,35	1,24	1,14	1,03	0,93	0,82	0,71	0,61	0,50	0,39
	30%	1,42	1,32	1,21	1,10	1,00	0,89	0,79	0,68	0,58	0,47	0,36
	20%	1,39	1,29	1,18	1,07	0,97	0,86	0,76	0,65	0,54	0,44	0,33
	10%	1,36	1,26	1,15	1,04	0,94	0,83	0,73	0,62	0,51	0,41	0,30
	0%	1,33	1,22	1,12	1,01	0,91	0,80	0,70	0,59	0,48	0,38	0,27

**Tabell 8.** Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer, nedre delen av spann för OS-vinst (uttryckt i miljoner SEK)

		Procent av företagets pris Kyprolis										
		100%	90%	80%	70%	60%	50%	40%	30%	20%	10%	0%
Procent av fastställt AUP Revlimid	100%	1,90	1,78	1,65	1,53	1,41	1,29	1,17	1,04	0,92	0,80	0,68
	90%	1,86	1,74	1,62	1,50	1,37	1,25	1,13	1,01	0,88	0,76	0,64
	80%	1,82	1,70	1,58	1,46	1,34	1,21	1,09	0,97	0,85	0,73	0,60
	70%	1,79	1,67	1,54	1,42	1,30	1,18	1,06	0,93	0,81	0,69	0,57
	60%	1,75	1,63	1,51	1,39	1,26	1,14	1,02	0,90	0,78	0,65	0,53
	50%	1,72	1,59	1,47	1,35	1,23	1,11	0,98	0,86	0,74	0,62	0,49
	40%	1,68	1,56	1,44	1,31	1,19	1,07	0,95	0,82	0,70	0,58	0,46
	30%	1,64	1,52	1,40	1,28	1,15	1,03	0,91	0,79	0,67	0,54	0,42
	20%	1,61	1,48	1,36	1,24	1,12	1,00	0,87	0,75	0,63	0,51	0,39
	10%	1,57	1,45	1,33	1,20	1,08	0,96	0,84	0,72	0,59	0,47	0,35
	0%	1,53	1,41	1,29	1,17	1,05	0,92	0,80	0,68	0,56	0,43	0,31

Som framgår av tabell 7 och 8 är kostnaden per vunnet QALY i TLV:s scenario mycket hög även vid betydande prissänkningar på någon av produkterna. Även i företagets grundscenario är kostnaden per vunnet QALY mycket hög vid mindre prisreduktioner.

Till och med vid relativt stora kostnadsreduktioner på båda produkterna är kostnaden per vunnet QALY hög i scenarierna. Anledningen till det är de höga priserna på produkterna i utgångsläget och att Kyprolis är förknippat med relativt frekventa administreringar, särskilt under det första året.

#### 4.2.3 Osäkerhet i resultaten

Den långa uppföljningstiden innebär att denna utvärdering ger säkrare resultat än många andra utvärderingar som TLV har gjort. Osäkerhet om överlevnad bortom uppföljningens tidsram finns dock.

### 4.3 Budgetpåverkan

Vid fullskalig försäljning uppskattar företaget en behandlingskostnad för KRd i andra linjen om [--] miljoner kronor per år.

Enligt företaget kommer behandling med KRd att innebära minskad behandling med Kd, då behandling med Kyprolis inte återupprepas i senare linjer om det används i tidigare behandlingslinjer.

#### 4.4 Samlad bedömning av resultaten

Den kliniska studien har lång uppföljningstid och visar på en tydligt påvisad bättre effekt på progressionsfri överlevnad och total överlevnad för KRd i jämförelse med Rd. Med TLV:s antaganden är den genomsnittliga skillnaden i OS mellan behandlingsarmarna mellan 0,82 och 0,98 år. Det är i det närmaste identiskt med den genomsnittliga skillnaden i progressionsfria levnadsår i analysen, [-----]. Det leder med företagets pris till en kostnad per vunnet QALY på mellan 1,6 och 1,9 miljoner kronor. Även vid betydande prissänkningar av Kyprolis resulterar modellen i höga kostnader per vunnet QALY. Anledningen till det är merkostnader för Revlimid till följd av senare progression och administreringskostnader för infusion av Kyprolis. Trepartsöverläggningar har tidigare ägt rum mellan TLV, regionerna och företaget som marknadsför Revlimid. Inom ramen för dessa överläggningar har företaget och regionerna kommit överens om att teckna en sidoöverenskommelse. Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning av Revlimid inom läkemedelsförmånerna. Genom sidoöverenskommelsen åtar sig företaget att betala en del av kostnaden för användningen av Revlimid till regionerna. Sidoöverenskommelsen innebär således att kostnaderna för användning minskar. Uppgiften om nivån på återbäringen är dock belagd med sekretess. TLV genomför känslighetsanalyser där priset på Revlimid varierar (liksom priset på Kyprolis). Även vid betydande sänkningar av kostnaden för Revlimid kvarstår emellertid kostnaden per vunnet QALY på en relativt hög nivå.