



Kyprolis (karfilzomib) vid multipelt myelom NT-rådets yttrande till regionerna 2021-03-31

Rekommendation och sammanvägd bedömning

NT-rådets rekommendation till regionerna är:

- att Kyprolis kan användas i kombination med dexametason
- att Kyprolis kan användas i kombination med lenalidomid och dexametason i **andra linjen**
- att inte använda Kyprolis i kombination med lenalidomid och dexametason i övriga linjer
- att inte använda Kyprolis i kombination med daratumumab och dexametason

NT-rådet har tidigare lämnat ett yttrande gällande Kyprolis i kombination med lenalidomid och dexametason, samt för Kyprolis i kombination med enbart dexametason. NT-rådet har efter samråd med NAC (nationella arbetsgruppen för cancerläkemedel) beställt en kompletterande hälsoekonomisk utvärdering av TLV som är specifik för andra linjens behandling med Kyprolis i kombination med lenalidomid och dexametason, vilket ligger till grund för uppdateringen av denna rekommendation.

Tillståndets svårighetsgrad är hög.

Åtgärdens effektstorlek är måttlig.

Tillståndet är mindre vanligt.

Tillförlitligheten i den vetenskapliga dokumentationen är måttlig.

Tillförlitligheten i den hälsoekonomiska värderingen är hög för Kyprolis i kombination med lenalidomid och dexametason och liten för behandling med Kyprolis och dexametason.

Nationella förhandlingar har genomförts med företaget vilket har resulterat i ett avtal som innebär återbäring av en del av kostnaden till regionerna. Avtalet gör att användningen av Kyprolis kan bejakas vid följande indikationer:

- Kyprolis i kombination med dexametason
- Kyprolis i kombination med lenalidomid och dexametason i **andra linjen**

NT-rådet rekommenderar regionerna att inte använda Kyprolis i kombination med lenalidomid och dexametason i övriga linjer. Indikationen Kyprolis i kombination med daratumumab och dexametason godkändes av europeiska läkemedelsmyndigheten i slutet av 2020 och hälsoekonomisk utvärdering saknas. NT-rådet rekommenderar därför regionerna att inte använda Kyprolis i kombination med daratumumab och dexametason.



Om läkemedlet

Kyprolis (karfilzomib) är en proteasomhämmare, som binder selektivt och irreversibelt till proteasom 20S, en proteinnedbrytande kärnpartikel i 26S-proteasomen. Proteasomer är ett system inuti cellerna som bryter ner proteiner som inte längre behövs. Eftersom cancerceller förökar sig snabbt har de ett ökat behov av att producera och bryta ner proteiner. När en proteasomhämmare blockerar proteasomens nedbrytning av proteiner ansamlas dessa istället i cancercellerna, som till sist dör.

Indikation enligt produktresumé:

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

Läkemedlet blev godkänt för försäljning 2015-11-19.

Aktuell ICD 10-kod är C90.0 Multipelt myelom

Kyprolis är ett rekvisitionsläkemedel, och ges som intravenös infusion.

NT-rådets bedömning gällande läkemedlet

Den sammanvägda bedömningen gällande läkemedlet baseras på en värdering utifrån den etiska plattformen för prioriteringar och dess tre principer: människovärdesprincipen, behovs-solidaritetsprincipen och kostnadseffektivitetsprincipen. Plattformen har operationaliserats i fyra relevanta dimensioner: Tillståndets svårighetsgrad, Åtgärdens effektstorlek, Tillståndets sällsynthet och Åtgärdens kostnadseffektivitet.

Tillståndets svårighetsgrad

Tillståndets svårighetsgrad är hög (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög). Sjukdomen går inte att bota. Medianöverlevnaden efter diagnos är omkring 5 år och efter progress efter första linjens behandling kortare (cirka 3 år).

Åtgärdens effektstorlek

Kyprolis i kombination med lenalidomid och dexametason

Effekten bedöms som måttlig (på en skala av liten, måttlig, stor och mycket stor).

Ett tillägg av Kyprolis till kombinationen lenalidomid och dexametason (KRd) har i en öppen, randomiserad multicenterstudie (ASPIRE) med 792 patienter visat en bättre effekt på median progressionsfri överlevnad (PFS) än kombinationen lenalidomid och dexametason (Rd) hos patienter med relapserande eller refraktärt multipelt myelom (26,3 månader för patienter som fick tillägg av Kyprolis jämfört med 17,6 månader i kontrollgruppen; HR = 0,69, 95 % KI: 0,570–0,834, 1-sidigt p-värde <0,0001). I en slutlig analys baserad på längre uppföljningstid var median PFS 26,1 månader för KRd jämfört med 16,6 månader för Rd (HR =0,659, 95% KI: 0,553–0,784). Vid tidpunkt för slutlig analys var median OS 48,3 månader (95% KI: 42,4–52,8 månader) för KRd jämfört med 40,4 månader (95% KI: 33,6–44,4 månader) för Rd. Detta motsvarar en förlängd total överlevnad för medianen om 7,9 månader vid behandling med KRd (HR=0,79, 95% KI: 0,67–0,95, 1-sidigt p-värde = 0,0045) jämfört med Rd.

Kyprolis i kombination med lenalidomid och dexametason – i andra linjen

Effekten bedöms som måttlig (på en skala av liten, måttlig, stor och mycket stor).

TLV har gjort en tilläggsanalys som berör behandling specifikt i andra linjen (dvs patienter som tidigare har fått en behandling, men inte fler). Totalt 341 patienter (KRd 184, Rd 157) inkluderades i andra linjens post hoc subgruppsanalys av ASPIRE-studien. Justering har gjorts för obalanser i baslinjekarakteristika mellan studiens båda armar. Median PFS var 29,6 månader för KRd (95% KI: 23,2–37,9) jämfört med 15,9 månader för Rd (95% KI: 13,9–19,5) (HR = 0,67, 95% KI: 0,51–0,88 för justerad analys). Median OS var 48,3 månader för KRd (95% KI: 39,9–60,3) jämfört med 35,7 månader för Rd (95% KI: 28,4–44,5) (HR = 0,76, 95% KI: 0,59–0,995 för justerad analys).

Kyprolis i kombination med dexametason

Effekten bedöms som måttlig (på en skala av liten, måttlig, stor och mycket stor).

Kyprolis i kombination med dexametason har undersökts i en huvudstudie (ENDEAVOR) på 929 patienter med multipelt myelom, vars sjukdom tidigare behandlats men som nu åter var i behov av behandling. I denna studie jämfördes Kyprolis i kombination med dexametason med Velcade (bortezomib) och dexametason. Median PFS var 18,7 månader för Kyprolis-armen jämfört med 9,4 månader i Velcade-armen (HR=0,533, 95% KI: 0,437–0,651, 1-sidigt p-värde <0,0001). Median OS hade vid tiden för utvärderingen ännu inte uppnåtts (HR=0,805, 95% KI: 0,646–1,003). Skillnaden mellan behandlingsarmarna i progressionsfri medelöverlevnad baserad på extrapolering av data var 1,6 mån. Motsvarande skillnad i medelöverlevnad var 10 månader.

Tillförlitlighet i den vetenskapliga dokumentationen

Tillförlitligheten är måttlig (på en skala av låg, måttlig, hög och mycket hög).

De pivotala studierna är öppna, randomiserade fas III studier med 792 respektive 929 patienter.

Förekomst av tillståndet

Tillståndet är mindre vanligt (på en skala av mycket sällsynt, sällsynt, mindre vanligt, och vanligt).

Ungefär 150-200 patienter, eventuellt något fler per år uppskattas vara aktuella för behandling vid de aktuella indikationerna.

Åtgärdens kostnadseffektivitet

Kyprolis i kombination med lenalidomid och dexametason

TLV:s värdering av kostnadseffektiviteten per vunnet QALY för Kyprolis som tillägg till dexametason och lenalidomid är på en nivå som överstiger NT-rådets betalningsvilja i denna situation. Även med relativt stora prissänkningar på Kyprolis är kostnaden per vunnet QALY hög med TLV:s antaganden. Det beror till stor del på att fortsatt behandling med Revlimid har ett högt pris.

Kyprolis i kombination med lenalidomid och dexametason – i andra linjen

TLV:s värdering av kostnaden per vunnet QALY för behandling med Kyprolis som tillägg till dexametason och lenalidomid **i andra linjen** är på en nivå som NT-rådet kan acceptera givet tillståndets svårighetsgrad och nationellt förhandlat avtal.

Kyprolis i kombination med dexametason

TLV:s värdering av kostnaden per vunnet QALY för Kyprolis och dexametason är mycket hög jämfört med Velcade och dexametason. Kostnaden förklaras i stor utsträckning av den högre dosen av



Kyprolis. NT-rådets samlade bedömning är dock att behandlingen kan betraktas som kostnadseffektiv med nationellt förhandlat avtal.

Nationella förhandlingar har genomförts med företaget vilket har resulterat i ett avtal som innebär återbäring av en del av kostnaden till regionerna. Avtalet gör att användningen av Kyprolis kan bejakas vid följande indikationer:

- Kyprolis i kombination med dexametason
- Kyprolis i kombination med lenalidomid och dexametason **i andra linjen**

NT-rådet rekommenderar regionerna att inte använda Kyprolis i kombination med lenalidomid och dexametason i övriga linjer. Indikationen Kyprolis i kombination med daratumumab och dexametason godkändes i slutet av 2020 och hälsoekonomisk utvärdering saknas. NT-rådet rekommenderar därför regionerna att inte använda Kyprolis i kombination med daratumumab och dexametason.

Tillförlitlighet i den hälsoekonomiska bedömningen

Kyprolis i kombination med lenalidomid och dexametason

Tillförlitligheten i den hälsoekonomiska värderingen är hög för Kyprolis i kombination med lenalidomid och dexametason. TLV anser att den långa uppföljningstiden i den nya utvärderingen (december 2019) innebär säkrare resultat än i den förra utvärderingen av KRd. Det finns dock osäkerhet om överlevnad bortom uppföljningens tidsram.

Kyprolis i kombination med lenalidomid och dexametason – i andra linjen

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

Kyprolis i kombination med dexametason

Tillförlitligheten i den hälsoekonomiska värderingen är liten för behandling med Kyprolis i kombination med dexametason. Den höga osäkerheten beror framför allt 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.

Tidpunkter för revision av yttrandet

Detta yttrande ersätter yttrandet från 2020-02-11. En kompletterande hälsoekonomisk utvärdering av TLV, specifik för andra linjens behandling med Kyprolis i kombination med lenalidomid och dexametason, ligger till grund för uppdateringen.

Referenser

TLV:s hälsoekonomiska värderingar:

[Kyprolis i kombination med lenalidomid och dexametason](#)

[Kyprolis i kombination med lenalidomid och dexametason i andra linjen](#)

[Kyprolis i kombination med dexametason](#)

[EPAR \(produktresumé\)](#)



Länkar till mer information

[Assessment report \(effekt och säkerhet\)](#)

[ASPIRE](#)

[ENDEAVOR](#)

Närvarande vid beslut

Gerd Lärfars, ordförande NT-rådet; Maria Palmetun Ekbäck, Uppsala/Örebro sjukvårdsregion; Anna Lindhé, Västra regionen; Maria Landgren, Södra regionen; Mårten Lindström, Sydöstra sjukvårdsregionen; Anders Bergström, Norra sjukvårdsregionen, Torbjörn Söderström, sjukvårdsregion Stockholm-Gotland.

Ingen ledamot deklarerade någon intressekonflikt för det aktuella ärendet.