

## Underlag för beslut i landstingen

# Ribovact (bendamustin)

### **Utvärderad indikation**

*Förstahandsbehandling av multipelt myelom (Durie-Salmon stadium II med progress eller stadium III) i kombination med prednison för patienter äldre än 65 år som inte bedöms lämpliga för autolog stamcellstransplantation och som har klinisk neuropati vid diagnostillfället, vilket utesluter användning av talidomid- eller bortezomib-innehållande behandling.*

# Klinikläkemedelsprojektet

---

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har fått i uppdrag av regeringen att i form av en försöksverksamhet genomföra hälsoekonomiska bedömningar av utvalda läkemedel som används inom slutenvården. Inom ramen för uppdraget kommer TLV *inte* att fatta några beslut, utan ta fram hälsoekonomiska kunskapsunderlag.

NLT-gruppen (Nya Läkemedelsterapier) initierar vilka läkemedel som ska bedömas i klinikläkemedelsprojektet och ger rekommendationer till landstingen baserat på det hälsoekonomiska kunskapsunderlaget.

Uppdraget ingår som en del av den nationella läkemedelstrategin för att utveckla en långsiktigt hållbar prissättnings-, prioriterings- och finansieringsmodell för samtliga läkemedel.

Under utredningens gång har TLV inhämtat synpunkter från Läkemedelsverket, SBU och Socialstyrelsen. Synpunkter från myndigheterna har arbetats in i texten i kunskapsunderlaget.

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



Sofia Wallström  
Generaldirektör

---

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Kajsa Corcoran (medicinsk utredare, anställd på TLV t.o.m oktober 2014), Martin Johannsen (hälsoekonom) och Ulrika Ternby (jurist)

Kliniska experter: Professor Anders Österborg, Hematologiskt Centrum, Karolinska Universitetssjukhuset och professor/överläkare Gunnar Juliusson, VO Hematologi och kärl, Skånes universitetssjukhus/Stamcellscentrum, Lunds Universitet.

Företag: Mundipharma AB

Diarienummer: 1857/2014

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm  
Besöksadress: Fleminggatan 7, 4 trappor, Stockholm  
Telefon: 08 568 420 50  
[www.tlv.se](http://www.tlv.se)

---

## Sammanfattning

---

- Multipelt myelom (MM) är en cancerform i benmärgen som utgår från en typ av vita blodkroppar som kallas plasmaceller. Myelom går inte att bota men det går att kontrollera sjukdomen med hjälp av olika behandlingar. Varje år diagnostiseras runt 600 nya fall av myelom i Sverige. Sjukdomen är ovanlig före 40 års ålder och de flesta patienter är över 60 år när de får sin diagnos.
- Ribovact innehåller bendamustin och är godkänt att användas som förstahandsbehandling av multipelt myelom
- Bendamustin används inte i första linjen, som det är godkänt för, utan det används till patienter som fått återfall. I dessa fall är läkemedlen bortezomib, talidomid och lenalidomid relevanta jämförelsealternativ.
- Företaget anser att det saknas skillnad i effekt mellan olika läkemedel vid andra och tredje linjens behandling. De kliniska experter som TLV anlitat anger att generellt minskar andelen patienter som svarar på behandling samt hur länge behandlingen har effekt i senare linjers behandling. Några systematiska studier som värderar resultat i olika sekvenser av behandlingar har dock inte genomförts. För närvarande används bendamustin huvudsakligen vid bristande effekt eller befarad/konstaterad toxicitet av tidigare behandling.
- Företaget anser att med anledning av ovanstående räcker det att göra en ren prisjämförelse mellan de olika läkemedlen.
- En behandling med bendamustin kostar cirka 15 000 kronor per månad, medan kostnaden för de övriga läkemedlen är ungefär tre gånger högre (45 000 – 52 000 kronor per månad).

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>Medicinskt underlag</b> .....	<b>1</b>
1.1	Multipelt myelom (MM).....	1
1.2	Läkemedlet .....	1
1.3	Aktuella behandlingsrekommendationer, jämförelsealternativ och svårighetsgrad .....	2
1.4	Klinisk effekt och säkerhet .....	4
<b>2</b>	<b>Hälsoekonomi</b> .....	<b>5</b>
<b>3</b>	<b>Referenser</b> .....	<b>6</b>

# 1 Medicinskt underlag

---

## 1.1 Multipelt myelom (MM)

Multipelt myelom (MM) är en cancerform i benmärgen. Myelom utgår från en typ av vita blodkroppar som kallas plasmaceller. Deras normala funktion är att tillverka antikroppar (immunglobuliner) som utgör en väsentlig del av immunförsvaret. Myelom utgörs av tumöromvandlade klonala celler som vanligen endast hittas i benmärgen, men som också kan skada annan vävnad.

Tumörcellerna i benmärgen kan leda till att benet bryts ner vilket ger smärtor i skelettet. Det påverkar även immunförsvarets funktion och blodbildningen. Skelettsmärtan sitter ofta i ryggen eller bröstkorgen och är det vanligaste symptomet som leder patienten till vården. Andra symtom kan vara trötthet som kan bero på att blodvärdet är lågt. Ett försämrat immunförsvaret ger ökad risk för infektioner i övre luftvägar och lungor. När skelettet bryts ner kan det leda till att man lättare råkar ut för benbrott (frakturer). Nedbrytningen gör också att kalkhalten i blodet ökar vilket kan ge njurpåverkan och ibland även förvirring om det inte behandlas. Vissa typer av myelom kan också leda till njurskador.

Varje år diagnostiseras över 500 nya fall av myelom i Sverige. Sjukdomen är ovanlig före 40 års ålder och de flesta patienter är över 60 år när de får sin diagnos. Myelom går inte att bota och sjukdomens förlopp skiljer sig mycket mellan olika personer. Det går dock att kontrollera sjukdomen med hjälp av olika behandlingar. Dessa behandlingar ger också många patienter en bättre livskvalitet. [1]

## 1.2 Läkemedlet

Ribovact innehåller det aktiva ämnet bendamustinhydroklorid (bendamustin) och fick marknadsgodkännande i september 2011.

### 1.2.1 Indikation

Förstahandsbehandling av multipelt myelom (Durie-Salmon stadium II med progress eller stadium III) i kombination med prednison för patienter äldre än 65 år som inte bedöms lämpliga för autolog stamcellstransplantation och som har klinisk neuropati vid diagnostillfället, vilket utesluter användning av talidomid- eller bortezomib-innehållande behandling.

### 1.2.2 Verkningsmekanism

Bendamustin påverkar tumörcellens DNA vilket leder till att nya tumörceller inte kan bildas.

### 1.2.3 Dosering/administrering

Läkemedlet ska ges som intravenös infusion under 30–60 minuter.

Vid behandling av multipelt myelom ges bendamustin i doser om 120–150 mg/m<sup>2</sup> kroppsytan dag 1 och 2, tillsammans med prednison 60 mg/m<sup>2</sup> kroppsytan intravenöst eller peroralt dag 1 till 4; var 4:e vecka. Vid behandling i senare skede av sjukdomen rekommenderas reducerade doser.

Behandlingen ska upphöra eller skjuts upp om antalet vita eller röda blodkropparna sjunker för mycket. Behandlingen kan fortsätta när antalet blodkroppar har återställts. (för exakta värden se Produktresumén) [2]

## 1.3 Aktuella behandlingsrekommendationer, jämförelsealternativ och svårighetsgrad

### 1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Behandlingen anpassas efter vilket stadium sjukdomen befinner sig i samt patientens ålder och allmäntillstånd. Behandlingen ges med en kombination av olika läkemedel till dess att man fått bort så mycket som möjligt av myelomcellerna. Därefter görs uppehåll i behandlingen tills patienten åter får symptom. Tiden för behandlingsuppehållet varierar mycket mellan olika patienter, från månader till flera år i vissa fall.[1]

Valet av behandling baseras i första hand på patientens ålder eftersom detta visat sig ha stor betydelse för möjligheten att nå framgångsrika resultat med cellgifter i höga doser. Patienter som inte har några symptom och där det saknas tecken på att sjukdomen håller på att accelerera, ska inte behandlas med cellgifter [3]. Inga studier av dagens terapier har visat att behandling med cellgifter vid diagnos av symptomfri sjukdom förbättrar prognosen på sikt jämfört med behandling insatt vid symptomgivande sjukdom.[4]

I övrigt ger Svensk förening för Hematologi (SFH), mycket kortfattat, följande rekommendationer för behandling av myelom[5]:

SFH anger att data från fas III randomiserade prövningar stödjer användningen av en kombination bestående av bortezomib plus dexametason plus ett immunmodulerande läkemedel eller alkylator eller antracyclin. En översikt av läkemedelskombinationerna visas i tabell 1.

Tabell 1: Läkemedelskombinationer

Förkortning	substanser
VCD	bortezomib, cyklofosamid, dexametason
VTD	bortezomib, talidomid, dexametason
RVD	lenalidomid, bortezomib, dexametason
CTD	cyklofosamid, talidomid, dexametason
MPT	melfalan, prednisolon, talidomid
MPV	melfalan, prednisolon, bortezomib

SFH rekommenderar i fallande ordning VCD, VTD, CTD

Behandlingen ges vanligen under en kort period om tre eller fyra cykler hos patienter som planeras för högdosbehandling med autolog stamcellstransplantation. Byte av behandling rekommenderas endast om sjukdomen inte svarar på vald kombination eller vid svåra biverkningar. Man kan då överväga lenalidomid som bas.

För patienter under 65 år som inte har annan sjukdom är högdosbehandling följt av autolog stamcellstransplantation (ASCT)<sup>1</sup> fortsatt standard. Även patienter över 65 år med gott allmäntillstånd kan i viss mån ha nytta av ASCT. För patienter som inte är aktuella för

<sup>1</sup> Autolog stamcellstransplantation – transplantation av patientens egna benmärgsceller.

högdosbehandling förlängs ofta primärbehandlingen tills god sjukdomskontroll och symptomfrihet uppnåtts, till totalt ofta 6-18 månaders behandling.

I Sverige finns idag mest erfarenhet av behandlingarna MPT och VMP till äldre patienter. CTD har i en randomiserad studie visat sig bättre än MPT vid nedsatt njurfunktion hos äldre. Vid val av behandling är det viktigt att ta hänsyn till patientens ålder, andra förekommande sjukdomar och läkemedlens olika biverkningsprofil och administrationsätt.

Bortezomib, talidomid, lenalidomid och bendamustin nämns som alternativ till patienter som fått återfall efter en första behandling. Det är rekommenderat att välja en annan kombination än den man provade i första behandlingen om sjukdomskontrollen efter avslutad behandling var kortare än ett år. Vid senare återfall kan det vara ett möjligt alternativ att upprepa första behandlingen (primärterapi).

### 1.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget anser att det är svårt att hitta det bästa jämförelsealternativet för bendamustin vid multipelt myelom. En av anledningarna är att den mycket begränsade indikationen för bendamustin som första behandling är mycket snäv, medan preparaten huvudsakligen används i senare skeden av sjukdomen.

Den idag godkända indikationen för bendamustin är i första linjen tillsammans med prednisolon. När studien som låg till grund för läkemedlets godkännande planerades, var behandling med kombinationen melfalan och prednisolon standard. Numera ger man i Sverige nästan alltid en kombination innehållande bortezomib eller talidomid i första linjen (se ovan).

Företaget menar att riktlinjerna från SFH ger en bild av att vid en behandling som inte är första linjen, och där patienterna lider av antingen njursvikt eller neurotoxicitet är bortezomib, talidomid eller lenalidomid lämpliga jämförelsealternativ. Se figur 1 nedan

Figur 1:

10.3 Riktlinjer för val av behandling vid olika komplikationer	
I stort sett är det aldrig indikation för att använda något medel som singeldrog. Nedanstående råd gäller alltså vilket medel som skall användas som bas. Detta skall i nästan alla fall kombineras med steroider och i utvalda fall också konventionell kemoterapi alternativt ytterligare ett basläkemedel. <b>Komplikation</b>	<b>Lämpligt basläkemedel</b>
Njursvikt	Bortezomib, talidomid, bendamustin
Trombocytopeni	talidomid
Neutropeni	Bortezomib, talidomid
Neurotoxicitet	Lenalidomid, bendamustin
Problem med parenteral behandling	

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att bortezomib, talidomid och lenalidomid är relevanta jämförelsealternativ till bendamustin. Det framgår tydligt i riktlinjerna från Svensk Förening för Hematologi att bendamustin inte huvudsakligen används som godkänd indikation anger, utan främst i senare skeden av sjukdomen. De experter som TLV anlitat delar denna uppfattning.

### 1.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

**TLV:s bedömning:** Multipelt myelom är en obotlig sjukdom. Sjukdomen kan variera kraftigt mellan olika individer och över tid. I de tidiga stadierna av sjukdomen, då patienten saknar symtom och det inte finns några tecken på att sjukdomen förvärras bedöms svårighetsgraden som låg<sup>2</sup>, men – detta utgör en liten del av patientpopulationen. Symptomgivande sjukdom medför definitionsmässigt komplikationer i olika organ av sjukdomen och senare av givna behandlingar. Här bedöms svårighetsgraden som medelhög. Vid senare linjers behandling sjunker patienternas livskvalitet och risken för komplikationer i olika organ samt risken för död ökar. I dessa senare stadier bedömer vi svårighetsgraden som hög.

## 1.4 Klinisk effekt och säkerhet

### 1.4.1 Kliniska studier

Effekten av bendamustin i kombination med prednison (BP) har jämförts med behandling med melfalan och prednison (MP) i en prospektiv, randomiserad, öppen multicenterstudie på 131 patienter med tidigare obehandlat multipelt myelom (Durie-Salmon stadium II med progress eller stadium III). Behandlingstiden berodde på hur väl patienterna svarade och var i genomsnitt 6,8 cykler i BP-gruppen och 8,7 cykler i MP-gruppen.

Patienter som fick BP-behandling hade numeriskt längre mediantid för progressionsfri överlevnad än patienter som fick MP (15 [95 % KI 12–21] mot 12 [95 % KI 10–14] månader) ( $p=0,0566$ ). Mediantiden till behandlingssvikt var 14 månader med BP-behandling och 9 månader med MP-behandling. Tiden innan patienten fick återfall i sjukdomen var 18 månader med BP-behandling och 12 månader med MP-behandling. Det var ingen signifikant skillnad i total överlevnad (35 månader med BP mot 33 månader med MP).

Företaget anger i sitt underlag att det inte finns någon säkerställd skillnad i effekt mellan olika läkemedel när man kommer så långt ner som till tredje eller fjärde linjens behandling, då sådana studier saknas, även för de nyare läkemedel som är registrerade på denna indikation. De kliniska experter som TLV anlitat anser att företagets bedömning kan antas stämma.

### Biverkningar enligt produktresumén

Den vanligaste biverkningen var huvudvärk. Andra vanliga biverkningar var blodpåverkan (leukopeni, trombopeni), allergiska reaktioner (främst i huden), feber, illamående och kräkningar.

**TLV:s bedömning:** Det är alltid önskvärt med en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie. Ibland, som i detta fall är detta inte möjligt på grund av olika administreringsätt.

I den studie som har utförts visar patienterna som behandlas med BP en numeriskt längre progressionsfri överlevnad. Denna skillnad var inte statistiskt signifikant. Patienterna som fick BP hade en längre tid till behandlingssvikt och en längre tid innan återfall i sjukdomen. TLV har inte tagit del av uppgifter om detta är statistiskt eller kliniskt signifikant. Det var

<sup>2</sup> På en skala låg-medelhög-hög



ingen skillnad i totalöverlevnad mellan de två grupperna. TLV:s förståelse är att jämförelsen mot behandling med melfalan-prednison inte längre är ett så aktuellt jämförelsealternativ.

## **2 Hälsöekonomi**

---

Företaget har valt att inte lämna in en hälsoekonomisk analys med motiveringen att effektskillnader mellan jämförelsealternativen saknas. De anser därför att det räcker med en prisjämförelse mellan bendamustin, bortezomib, talidomid och lenalidomid. I en sådan prisjämförelse är behandlingskostnaden per månad cirka 15 000 kronor för bendamustin jämfört med 45 000 till 50 000 kronor med de andra läkemedlen.

### 3 Referenser

---

- [1] Cancerfonden. (2014). *Cancersjukdomar - Myelom*. Available: <http://www.cancerfonden.se/sv/cancer/Cancersjukdomar/Myelom/>
- [2] "Ribovact Summary of Product characteristics," ed, 2011.
- [3] Björkstrand B. Österborg A, "Expertrådsutlåtande. Onkologiska och Hematologiska sjukdomar. Riktlinjer för behandling av multipelt myelom. ," Karolinska Universitetssjukhuset2005.
- [4] M. Hjorth, L. Hellquist, E. Holmberg, B. Magnusson, S. Rodjer, and J. Westin, "Initial versus deferred melphalan-prednisone therapy for asymptomatic multiple myeloma stage I--a randomized study. Myeloma Group of Western Sweden," *Eur J Haematol*, vol. 50, pp. 95-102, Feb 1993.
- [5] Diagnosgruppen för plasmacellssjukdomar, "Myelom Utredning och behandling," 2013.