

Underlag för beslut i landstingen

Ribovact[®] (bendamustin)

Pulver till koncentrat till infusionsvätska

Förstahandsbehandling av en kronisk form av blodcancer hos patienter för vilka kombinationsbehandling med ett specifikt cellgift inte är lämpligt.

Utvärderad indikation

Skrivning i produktresuméen: Förstahandsbehandling av kronisk lymfatisk leukemi (Binet stadium B eller C) hos patienter för vilka kombinationskemoterapi med fludarabin inte är lämplig.

Datum för expediering av underlag: 2014-09-18

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: Laila Straubergs (medicinsk utredare), Ellen Wolff (hälsoekonom) och Ulrika Ternby (jurist)

Kliniska experter: Gunnar Juliusson professor, överläkare och Martin Höglund, docent, överläkare. De har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Företag: Mundipharma

Diarienummer: 1314/2013

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

- Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) är en typ av cancer som utgår ifrån benmärgen och de vita blodkropparna (lymfocyterna).
- Ribovact® (bendamustin) har flera indikationer. Den indikation som utvärderas i detta kunskapsunderlag är: förstahandsbehandling av kronisk lymfatisk leukemi (Binet¹ stadium B eller C) hos patienter för vilka kombinationskemoterapi med fludarabin inte är lämplig.
- TLV bedömer att svårighetsgraden för de patienter som är aktuella för behandling med bendamustin bedöms ligga i gränslandet mellan medelhög och hög², på grupp-nivå.
- TLV ser att klorambucil är ett av flera relevanta jämförelsealternativ. Av skäl beskrivna i kunskapsunderlaget jämförs bendamustin endast mot klorambucil i detta kunskapsunderlag.
- I den studie som ligger till grund för marknadsgodkännandet uppvisar bendamustin en signifikant bättre progressionsfri överlevnad än klorambucil (21,1 månader jämfört med 8,8 månader). Vid den senaste publicerade uppföljningen efter 54 månader hade inte mediantiden för den totala överlevnaden i bendamustingruppen ännu uppnåtts.
- Viktiga faktorer för kostnadseffektiviteten:
 - Den valda tidshorisonten
 - Priset på bendamustin
- Priset för bendamustin som används i den hälsoekonomiska modellen är 34,25 kronor per milligram
- Osäkerheten i resultaten är medelhög och ligger främst i extrapolering av studiedata.
- Kostnaden per vunnet QALY för bendamustin jämfört med klorambucil beräknas vara ungefär 100 000 kronor i TLV:s grundscenario.

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

¹ En klinisk stadiindelning av KLL bland annat utifrån antalet involverade lymfknutor och blodvärden

² Skala låg-medelhög-hög

Innehållsförteckning

1	Medicinskt underlag	1
1.1	Kronisk lymfatisk leukemi (KLL)	1
1.2	Läkemedlet	1
1.3	Aktuella behandlingsrekommendationer, jämförelsealternativ och svårighetsgrad	1
1.4	Klinisk effekt och säkerhet	3
2	Hälsoekonomi	8
2.1	Effektmått	9
2.2	Kostnader och resursutnyttjande	12
3	Resultat	15
3.1	TLV:s grundscenario	15
3.2	TLV:s känslighetsanalyser	16
3.3	Företagets grundscenario	17
3.4	Företagets känslighetsanalyser	17
3.5	Osäkerhet i resultaten	18
3.6	Budgetpåverkan	18
4	Subvention och prisnivåer andra länder	19
5	Den etiska plattformen	19
6	Sammanvägning	19
7	Referenser	20
8	Bilagor	21
8.1	Binet-stadium	21

1 Medicinskt underlag

1.1 Kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) är en typ av cancer som utgår ifrån benmärgen och de vita blodkropparna (lymfocyterna). Enkelt uttryckt har patienter med KLL canceromvandlade B-lymfocyter. Dessa ackumuleras med tiden i lymfsystemet, vilket bland annat leder till svullna lymfkörtlar. Normalt fungerande B-lymfocyter tillverkar immunoglobuliner (antikroppar) och hjälper på så vis till att skydda kroppen mot infektioner och sjukdomar. Vartefter de omogna lymfocyterna ackumuleras påverkar de även bildandet av andra blodkroppar såsom röda blodkroppar och blodplättar. Detta leder till att personer med KLL förutom en ökad mottaglighet för infektioner ofta även drabbas av anemi (blodbrist), blåmärken eller blödningar. Cirka 500 patienter nydiagnostiseras med KLL i Sverige varje år [1].

1.2 Läkemedlet

Läkemedlet Ribovact® innehåller den aktiva substansen bendamustin och fick marknads-godkännande i Sverige 2011.

1.2.1 Indikation

Ribovact® har flera indikationer. Den indikation som utvärderas i detta kunskapsunderlag är: förstahandsbehandling av kronisk lymfatisk leukemi (Binet³ stadium B eller C) hos patienter för vilka kombinationskemoterapi med fludarabin inte är lämplig.

1.2.2 Verkningsmekanism

Bendamustin binder till cellernas DNA och påverkar bland annat celldelningen. Detta leder till att (tumör)cellerna inte kan dela sig och tumöraktiviteten/tillväxten avtar.

1.2.3 Dosering/administrering

Vid monoterapi för kronisk lymfatisk leukemi ges bendamustin som en infusion med doseringen 100 mg/m² kroppsytta dag 1 och 2, var 4:e vecka.

1.3 Aktuella behandlingsrekommendationer, jämförelsealternativ och svårighetsgrad

1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Det finns inga nationella riktlinjer för behandling av KLL hos Socialstyrelsen eller Läkemedelsverket.

I de nationella riktlinjerna för utredning och behandling vid KLL från svenska KLL-gruppen [2] rekommenderas som primärbehandling, till patienter utan 17p-deletion⁴ /TP53-mutation, val av terapi utifrån behandlingsmål, ålder samt andra samtida sjukdomar, rekommenderas val av terapi utifrån behandlingsmål, ålder samt andra samtida sjukdomar, Tabell 1. Ur tabellen framgår att beroende av annan samsjuklighet eller funktionsnedsättningar av andra organ rekommenderas:

³ En klinisk stadiindelning av KLL bland annat utifrån antalet involverade lymfknutor och blodvärden (se stycke 8.1)

⁴ 17p-deletion är en genmutation där en del av kromosomen saknas. Den ses hos 5-7 procent av alla patienter med KLL i ett tidigt sjukdomsstadium och hos 40-50 procent hos patienter med fludarabinrefraktär sjukdom. Patienter med denna mutation har en sämre progressionsfri överlevnad/överlevnad än personer utan denna mutation [2].

- Bendamustin i kombination med rituximab (MabThera®) om behandlingsmålet är att uppnå god remission⁵ eller förlänga den progressionsfria⁶ överlevnaden.
- Bendamustin i monoterapi (ensamt) kan användas för att förlänga den progressionsfria överlevnaden eller för att kontrollera symptom.
- Klorambucil (Leukeran®) i monoterapi rekommenderas om målet med behandlingen är att kontrollera symptomen.

Tabell 1 Behandlingsrekommendationer enligt svenska KLL-gruppen [2]

	FCR	FC	BR	B	KLB
Behandlingsmål	CR, Förlängd OS	Uppnå god remission, Förlängd PFS	Uppnå god remission, Förlängd PFS	Förlängd PFS, Symptomkontroll	Symptomkontroll
Komorbiditet	ingen	liten	liten-måttlig	måttlig	betydande
Njurfunktion	Ges ej vid clearance <30ml/min Dosreduktion av F vid clearance <70ml/min	Ges ej vid clearance <30ml/min Dosreduktion av F vid clearance <70ml/min	nedsatt	nedsatt	nedsatt
Risk för myelotoxicitet	+++	++	+(+)	+	+
Enbart peroral behandling	nej	ja	nej	nej	ja
Fördel vid subgrupp av KLL	11qdel	-	-	-	-

F= fludarabin, C=cyklofosamid, R=Rituximab, K=klorambucil. Röda krysset= ej aktuellt, innehåller fludarabin.

1.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget bedömer att klorambucil i monoterapi är det bästa jämförelsealternativet.

TLV:s bedömning: Val av terapi rekommenderas utifrån behandlingsmål, ålder samt andra samtidiga sjukdomar. TLV ser därför klorambucil som ett av flera relevanta jämförelsealternativ. Av skäl beskrivna nedan jämförs bendamustin endast mot klorambucil i detta kunskapsunderlag.

TLV anser att även jämförelsen bendamustin gentemot kombinationen bendamustin och rituximab är ett relevant jämförelsealternativ. Den jämförelsen utvärderar dock effekten av rituximab och inte bendamustin varför den analysen inte är aktuell i detta kunskapsunderlag.

Även en ny substans, obinutuzumab (Gazyvaro®), har nyligen godkänts med en indikation som gör den till ett tänkbart behandlingsalternativ till bendamustin för vissa patienter. TLV

⁵ Remission=ett medicinskt begrepp för främst kroniska tillstånd när symptomen avtagit eller helt försvunnit.

⁶ Progressionsfri=sjukdomen fortskrider (progredierar) inte.

gör parallellt med detta kunskapsunderlag en utvärdering av obinutuzumab och hänvisar till det underlaget för en utvärdering av obinutuzumab mot bendamustin i monoterapi eller kombinationen bendamustin+rituximab. Vid tidpunkten för denna utredning fanns ingen praktisk möjlighet för Mundipharma att ta fram detta underlag på grund av att obinutuzumab ännu inte var godkänt.

Samtidigt som obinutuzumab blev godkänt fick även ett annat läkemedel ofatumumab (Arzerra®) en ny utökad indikation⁷. Den nya indikationen gör att även ofatumumab går in som ett behandlingsalternativ till bendamustin samt kombinationen bendamustin+rituximab. TLV ser därför att även ofatumumab är ett relevant jämförelsealternativ men för att inte försena denna utredning och ge båda företagen samma förutsättningar föreslår TLV att en utredning av ofatumumab nya indikation görs separat.

1.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s bedömning: Utifrån den kunskap TLV:s experter bidragit med och de synpunkter företaget kommit in med bedömer TLV att svårighetsgraden för den aktuella patientpopulationen, ligger mellan medelhög och hög,⁸ på gruppnivå.

Svårighetgraden för KLL kan delas in och bedömas på flera olika sätt till exempel utifrån hur behandlingskrävande sjukdomen är eller beroende på vilket Binetstadie sjukdomen har.

Vissa patienter som är aktuella för behandling med bendamustin har en påverkan på blodprover och ofta kraftigt förstörade lymfkörtlar i en kombination med en viss risk för komplikationer, svårighetsgraden för dessa bedöms som medelhög. De patienter som blir behandlingskrävande efter en tidigare behandling bedöms ha en sämre prognos med en högre risk för komplikationer, invaliditet och död, dessa anses ha en hög svårighetsgrad. Detta skulle kunna ses som en indikationsglidning eftersom den godkända indikation för bendamustin är förstahandsalternativ. TLV förståelse är dock att bendamustin i praktiken även används till patienter som tidigare fått behandling men vars sjukdom åter blir behandlingskrävande.

Om man skulle anta att verkligheten helt speglas i den studie som ligger till grund för marknadsgodkännandet och svårighetsgraden strikt skulle delas in utifrån Binet-stadium⁹ bedömer TLV svårighetsgraden som medelhög eftersom omkring 70 procent av patienterna i studien hade Binetstadium B.

Enligt blodcancerregistrets rapport i maj 2014 har 65,5 procent av patienterna ett Binetstadium A vid tidpunkten för diagnos [1]. Det i kombination med att drygt 30 procent av patienterna aldrig blir behandlingskrävande bedömer TLV svårighetsgraden som låg i de fall alla patienter med KLL skulle slås samman och bedömas i en och samma grupp.

1.4 Klinisk effekt och säkerhet

1.4.1 Kliniska studier

Den studie som ligger till grund för marknadsgodkännandet för indikationen KLL ligger även till grund för den hälsoekonomiska modellen. Det var en öppen, randomiserad, fas-3, multicenterstudie som avsåg att utvärdera effekt och säkerhet hos bendamustin, jämfört med klorambucil, hos personer som tidigare inte fått någon behandling för KLL. [3] [4]

⁷ Ny indikation ofatumumab: i kombination med klorambucil eller bendamustin är indicerat för behandling av patienter med KLL som inte har fått tidigare behandling och som inte är lämpade för fludarabinbaserad behandling

⁸ Skala låg-medelhög-hög

⁹ Binetstadium = En stadieindelning av KLL utifrån antalet involverade lymfknotor och blodvärden (se stycke 8.1)

Metod

Studien inkluderade patienter upp till 75 år och med en tidigare obehandlad KLL, i behov av behandling och ett Binetstadium B eller C. Patienterna skulle även ha en funktionsstatus 0-2 enligt WHO:s preformance status¹⁰ och en förväntad överlevnad på minst tre månader.

Exempel på exklusionskriterier var immun hemolys (immunologiskt orsakad nedbrytning av rödabloodkroppar), Richter's syndrom¹¹, och nedsatt lever- eller njurfunktion. Även personer med svåra betydande andra medicinska (eller psykiska) tillstånd exkluderades.

Patienterna randomiserades i förhållande 1:1 och grupperna delades in utifrån Binetstadium och studiecenter till:

- Bendamustin, dag 1 och 2 var 4:e vecka, 30 minuters infusion, 100mg/m²/dag. (n=162)
- Klorambucil, dag 1 och 15 var 4:e vecka, tabletter, 0,8 mg/kg¹², alternativt kunde halva dosen ges dag 1 och 2 respektive 15 och 16. (n=157)

Behandlingen kunde skjutas upp vid allt för låga blodvärden¹³. Dosjusteringar var tillåtna vid tecken på hematologisk toxicitet. Förebyggande behandling mot höga urinsyranivåer för att förebygga njurskador då tumörcellerna bryts ner (acid induced nephropaty) var rekommenderad.

Patienterna utvärderades efter tre behandlingscykler. Till patienter med en fullständig (complete response, CR) eller partiell respons (PR)¹⁴ rekommenderades ytterligare två behandlingscykler. Maximalt rekommenderades sex cykler. Patienter med oförändrad sjukdom kunde få fortsatt behandling upp till sex cykler utifrån behandlande läkares bedömning. För de patienter vars sjukdom fortskridit avbröts behandlingen. Efter sista behandlingen följdes patienterna upp var tredje månad. Den sista responsutvärderingen genomfördes av en oberoende kommitté. Alla dosjusteringar och effektanalyser gjordes utifrån National Cancer Institute Working Group:s riktlinjer.

Primärt effektmål i studien var total respons (overall respons rate, ORR¹⁵) och progressionsfri överlevnad. Sekundära effektmål inkluderade tid till progression¹⁶, tid i remission¹⁷ och total överlevnad. Även oönskade händelser och antalet infektioner utvärderades.

Resultat

Patientdemografin presenteras i Tabell 2. I genomsnitt hade de patienter som fick klorambucil haft sin sjukdom längre (24,6 månader) jämfört med bendamustingruppen (18,8 månader) men skillnaden var inte signifikant (p=0,12). Majoriteten av patienterna hade funktionsstatus 0 (69,8 procent i bendamustin- och 65 procent i klorambucilgruppen) och mer än 90 procent hade funktionsstatus 0 eller 1.

¹⁰ En skala som mäter funktionsstatusen mellan 0-5 där 0 är fullt funktionsduglig och 5 är död (Se stycke 8.1)

¹¹ Richter's syndrom = KLL omvandlas till en annan cancertyp

¹² Dosering enligt Broca's vikt=längden i cm minus 100 = normalvikt för patienten

¹³ trombocyter <20x10⁹/L, hemoglobin 7g/dL(=70g/L) eller ett neutrofilantal <0,5x10⁹/L.

¹⁴ Responskriteriet enligt National Cancer Institute Sponsored Working Group guidelines for CLL skulle vara uppnådda under minst 8 veckor.

¹⁵ ORR=andelen patienter med en fullständig (CR) plus andelen partiell respons (PR) P med fortsatt lymfkörtel-engagemang (Nodular partial response) på cancerbehandlingen

¹⁶ Progression=sjukdomen fortskrider/försämras

¹⁷ Remission=ett medicinskt begrepp för främst kroniska tillstånd när sjukdomen avtagit eller helt försvunnit.

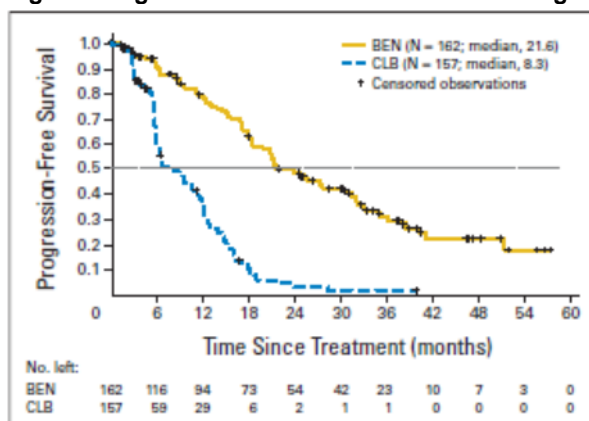
Tabell 2 Patientdemografi

	Bendamustin (n=162)	Klorambucil (n=157)
Medelålder/medianålder	63±7,5/63	63,6±8,8/66
Andel män	63 (n=102)	60,5 (95)
Binet B/C	71,6 (116) / 28,4 (46)	70,7 (111) / 29,3 (46)
Medeltid från diagnos (månader) (p=0,12)	18,8	24,6

I median fick patienterna sex behandlingscykler. I genomsnitt fick varje patient 4,9 cykler oavsett behandlingsgrupp. I bendamustingruppen hade 34 procent (n=54) minst en dos-sänkning jämfört med 31 procent (n=46) i klorambucilgruppen. Den vanligaste orsaken till dossänkningar var neutropeni eller trombocytopeni.

Total respons (ORR) på behandlingen var högre för bendamustingruppen (68 procent, n=110) jämfört med klorambucil (31 procent, n=48)(p<0,0001).

Patienter i bendamustingruppen hade en signifikant längre progressionsfri överlevnad än klorambucilgruppen (21,6 mot 8,3 månader¹⁸, p<0,0001, Figur 1)

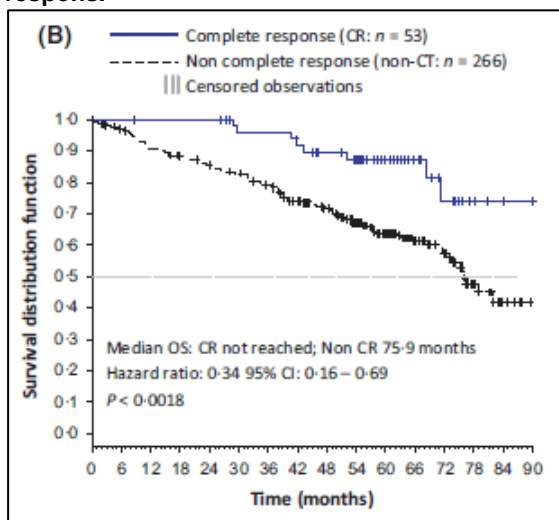
Figur 1 Progressionsfri överlevnad bedömd enligt oberoende bedömningskommitté

Ingen skillnad i total överlevnad kunde påvisas under studiens gång [3]. Inte heller vid uppföljningsanalys med en median uppföljningstid på 54 månader hade den totala överlevnaden i mediantid för bendamustingruppen uppnåtts (78,8 månader i klorambucilgruppen, HR klorambucil/bendamustin: 1,30 KI 95 procent 0,89-1,91) [4].

Inte heller den totala överlevnaden (median) för de patienter som fått en fullständig respons (CR) hade uppnåtts vid uppföljningen. Den totala överlevnaden i median för patienter som inte fått en fullständig respons var 75,9 månader, Figur 2. Inga signifikanta skillnader sågs mellan grupperna oavsett åldersgrupp, äldre eller yngre än 65 år. Man såg heller inga skillnader i livskvalitet mellan grupperna vare sig vid baslinjen eller vid behandlingens slut.

¹⁸ 21,2 respektive 8,8 månader p<0,0001 vid 54 månaders uppföljning (HR klorambucil/bendamustin 2,83, KI 95 procent 2,16–3,71) [4]

Figur 2 Total överlevnad vid uppföljningen. Patienter med fullständig respons gentemot icke fullständig respons.



31 personer i bendamustingruppen och 41 i klorambucilgruppen avled under uppföljningstiden, dödsorsak ej specificerad. Av dessa avled 13 patienter i bendamustingruppen och 21 patienter i klorambucilgruppen av sin KLL.

Oönskade händelser i de kliniska studierna

Totalt 23 patienter (18 i bendamustin- och 5 i klorambucilgruppen) avbröt behandlingen. De vanligaste orsakerna till att avbryta behandlingen med bendamustin var överkänslighetsreaktioner.

De vanligaste oönskade händelserna som förekom mer ofta i bendamustingruppen var av hematologisk karaktär (neutropeni 27 gentemot 14 procent, trombocytopeni 25 gentemot 21 procent och anemi 22 gentemot 14 procent). Den största skillnaden i grad 3/4 biverkningar sågs för neutropeni 23 procent gentemot 10,6 procent). Allvarliga infektioner förekom hos 8 procent i bendamustingruppen jämfört med 3 procent i klorambucilgruppen. Även illamående, kräkningar och diarré var mer vanligt i bendamustingruppen. Tumörlyssyndrom rapporterades hos två patienter i bendamustingruppen i samband med första behandlingscykeln. Ingen av patienterna behövde dock avbryta behandlingen.

Biverkningar enligt produktresumén

Utöver de biverkningar som rapporterades i studien anges kärlekskramp, arytmier, håravfall och förhöjda levervärden som vanliga biverkningar för bendamustin.

TLV:s bedömning: Bendamustin uppvisar en signifikant bättre progressionsfri överlevnad än klorambucil (21,1 månader jämfört med 8,8 månader). Vid den senaste publicerade uppföljningen efter 54 månader hade inte mediantiden för den totala överlevnaden i bendamustingruppen (Ribovact) ännu uppnåtts. Inte heller hade mediantiden för de personerna med en fullständig respons uppnåtts vid tiden för uppföljning.

Inkluderade patienter hade en medianålder i den grupp som fick bendamustin på 63 år och 66 år i den grupp som fick klorambucil vilket är något yngre än medianåldern för diagnos i Sverige (cirka 70år, andelen under 65 år är cirka 30 procent [2]). Även funktionsstatusen för inkluderade patienter var förhållandevis god. Skillnaden var inte statistiskt signifikant men det är värt att poängtera att patienterna i klorambucilgruppen hade haft sin sjukdomsdiagnos nästan 6 månader längre än patienterna i bendamustingruppen (24,6 månader gentemot 18,8 månader). Det är dock för TLV inte möjligt att avgöra om detta kan ha haft någon påverkan på resultaten eller inte.

Enligt TLV:s experter speglar studien både den aktuella patientpopulationen (<65 år) och de behandlingsprinciper som var aktuella när studien planerades och genomfördes på ett korrekt sätt. Idag är det dock mer vanligt att kombinationen bendamustin+rituximab används framför monoterapi med bendamustin. Även den använda doseringen av klo-rambucil i studien är något annorlunda och högre än brukligt idag.

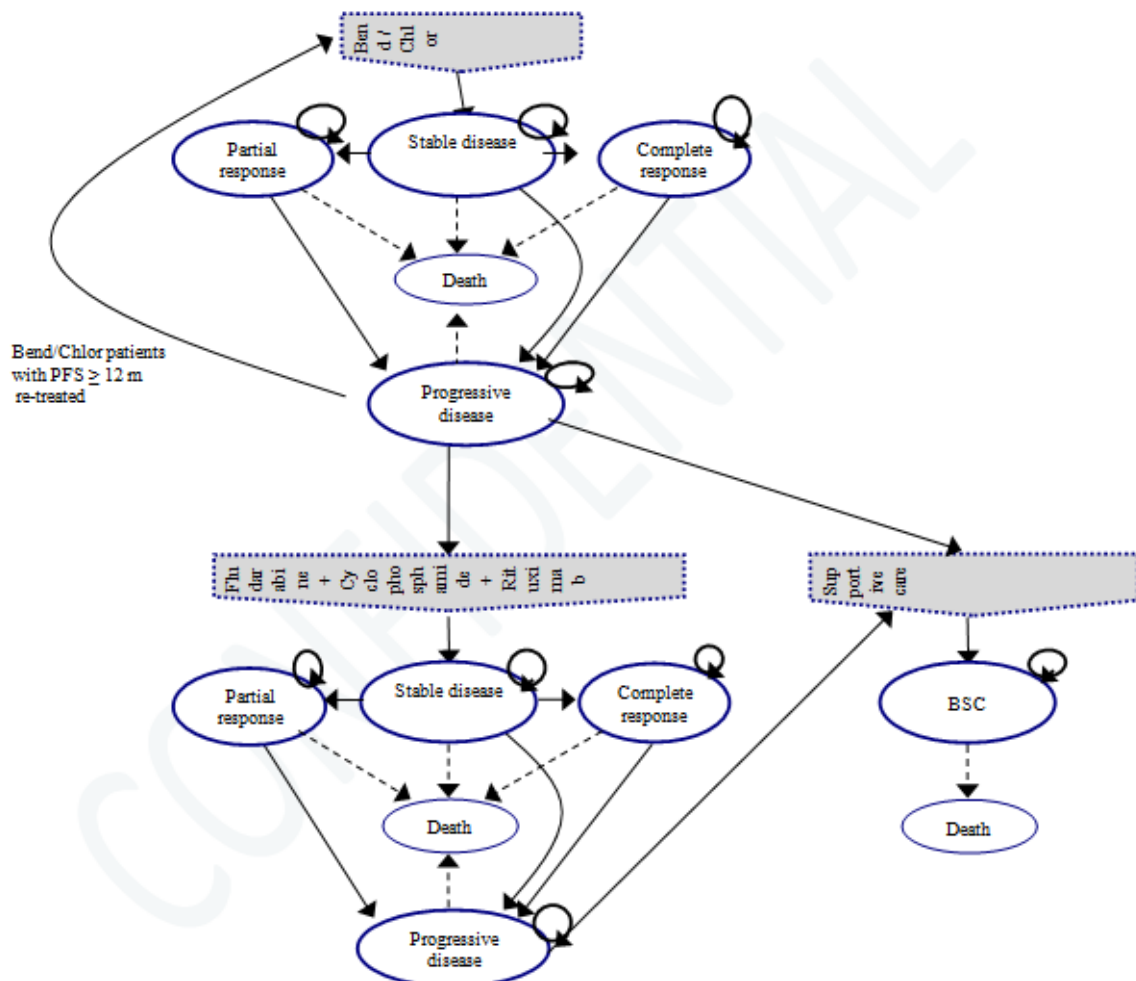
2 Hälsoekonomi

Företaget har inkommit med en Markovmodell för att beräkna behandlingseffekt och kostnad för bendamustin gentemot klorambucil vid behandling för Kronisk Lymfatisk Leukemi (KLL)¹⁹.

Den hälsoekonomiska modellen består av olika hälsostadier mellan vilka patienterna kan förflytta sig med vissa övergångssannolikheter. Alla patienter träder in i modellen i ett hälsostadie med stabil sjukdom och förflyttar sig inom den första cykeln till respektive responskategori: stabil sjukdom (SD), partiell respons (PR), komplett respons (CR) eller progredierad sjukdom (PD), samt död. Cyklerna i modellen är tre månader, och modellen har en 35-årig tidshorisont i företagens grundscenario.

Patientpopulationen i modellen består av KLL-patienter (Binet stadie B eller C) som inte anses lämpliga för behandling baserad på fludarabin. Behandlingskostnader och livskvaliteter tillskrivs de olika tillstånden i modellen, vilka diskonteras med tre procent. Vid modellens början är patienterna 63 år gamla och 37 procent är kvinnor i företagens grundscenario.

Figur 3 Modellöversikt



¹⁹ Den hälsoekonomiska modellen är utvecklad av Oxford Outcomes, för att utvärdera bendamustin som första linjens behandling vid KLL (Binet stadie B eller C) för patienter som inte kan/bör ta fludarabin i kombination med kemoterapi.

Patienter påbörjar behandling med antingen bendamustin eller klorambucil. Patienter som progredierar inom 12 månader efter första linjens behandling har en 50 procentig sannolikhet att få andra linjens behandling med antingen en FCR²⁰-baserad behandling eller BSC²¹. Patienter som får återfall 12 månader efter avslutad primär behandling med bendamustin eller klorambucil antas bli återbehandlade med samma läkemedel och dosering som tidigare. Patienter med BSC antas inte få någon aktiv behandling, och patienter som progredierar på FCR-behandling går över till BSC. Figur 3 ovan är en modellöversikt för den hälsoekonomiska modellen som företaget konstruerade för ansökan till NICE²². Modellen har anpassats efter svenska riktlinjer.

Hälsostadier som representerar nästa linjes behandling är inkluderade i modellen, eftersom patienters livskvalitet är beroende av vilken behandling som ges. När en patient har progredierat efter behandling med bendamustin eller klorambucil kan patienten alltså förflytta sig från hälsostadiet med progredierad sjukdom till behandling med FCR eller BSC. Patienternas hälsorelaterade livskvalitet och varaktigheten av respons beror på vilken kategori av respons (hälsotillstånd) som patienten befinner sig i.

TLV:s bedömning: Den modell som företaget skickade in till TLV hade vissa tekniska problem, vilket innebar att TLV inte själva kunde göra stresstester av modellen eller ändra antagandena i modellen. Detta innebar att företaget fick genomföra analysen, med TLV:s antaganden, i TLV:s grundscenario såväl som i företagets. Att modellen inte har kunnat valideras av TLV bidrar till en hög grad av osäkerhet.

Bendamustin har, bland annat, indikation för förstahandsbehandling av kronisk lymfatisk leukemi (Binet stadium B eller C) hos patienter för vilka kombinationskemoterapi med fludarabin inte är lämplig. Givet detta är det märkligt att patienter som progredierat på bendamustin kan gå över till FCR-behandling i modellen. Företaget menar dock att en ny riskbedömning görs efter progression och att det då kan bedömas lämpligt med FCR-behandling trots tidigare bedömning.

Den patientgrupp som ingår i den hälsoekonomiska modellen baseras på de patienter som ingick i den kliniska studien. Enligt TLV:s bedömning och TLV:s kliniska experter skulle förmodligen den patientpopulationen idag erhålla annan behandling innan behandling med bendamustin skulle vara aktuell. I TLV:s grundscenario är därför patientpopulationen äldre än i företagets grundscenario vid modellens början (70 år istället för 63).

I TLV:s grundscenario används en 15-årig tidshorisont istället för den 35-åriga tidshorisonten som antas i företagets grundscenario, eftersom detta är vad som vanligen tillämpas i cancermodeller. En lång tidshorisont ökar osäkerheten i modellen väsentligt.

2.1 Effektmått

2.1.1 Klinisk effekt

Eftersom behandlingseffekter och kostnader vid behandling med bendamustin respektive klorambucil estimeras utöver den tidshorisont som det finns studiedata för, är extrapolering av behandlingseffekten nödvändig. Modellen extrapoleras för att uppskatta tid till progression och total överlevnad med hjälp av parametriska överlevnadskurvor eftersom alla patienter inte har upplevt detta under studiens uppföljning.

Alla patienter börjar modellen med stabil sjukdom och förflyttas sedan till respektive hälsostadie. Företaget har antagit halvcykelskorrektion i modellen, vilket innebär att

²⁰ Fludrabin+cyklofosamid+rituximab

²¹ Best Supportive Care – Bästa Stödjande Vård

²² Englands motsvarighet till TLV

patienter i den första modellykeln kategoriseras efter deras totala respons efter ungefär 1,5 månader; stabil sjukdom, komplett respons, partiell respons, samt progredierad sjukdom. Parametriska överlevnadsanalyser (sannolikhetsfördelningar²³) anpassas till data från o2CLLIII-studien för att uppskatta tid till progression för patienter med komplett/partiell respons och stabil sjukdom. För risken att avlida genomfördes en separat analys. Vilken sannolikhetsfördelning som valdes för extrapolering av tid till progression grundade företaget på Akaike Information Criterion (AIC²⁴) samt visuell inspektion av empiriska överlevnadskurvor. Baserat på detta valdes följande sannolikhetsfördelningar för tid till progression för de olika hälsotillstånden i modellen; log-logistisk för patienter med stabil sjukdom, log-normal för patienter med partiell respons samt log-normal för patienter med komplett respons.

För patienter med stabil sjukdom är det inte någon skillnad i tid till progression för de patienter som erhållit behandling med bendamustin respektive klorambucil. Vad gäller patienter med partiell respons ökar behandling med bendamustin mediantid till progression med 69 procent enligt modellen jämfört med patienter som behandlas med klorambucil. För patienter med komplett respons ökar behandling med bendamustin mediantid till progression med 52 procent.

För total överlevnad i den hälsoekonomiska modellen anpassades en Weibull-funktion till data från o2CLLIII. Extrapoleringen predicerar en medianöverlevnad för bendamustin om 8,3 år respektive 5,8 år för klorambucil. En senare analys av samma data bekräftar en statistiskt signifikant överlevnadsvinst.

Baserat på Robak et al [5] antas det i modellen att klorambucil har en positiv men reducerad effekt vid återbehandling.

I företagets grundscenario antas 85 procent av de patienter som erhåller andra linjens behandling få behandling med FCR²⁵, och resterande få behandling med BSC. Modellen extrapolerar förflyttningar mellan hälsostadier bortom uppföljningsperioden för BSC och FCR, baserat på data från o2CLLIII och ytterligare litteratur. Effektdata för behandling med FCR har hämtats från en studie av Robak et al.[5] i vilken 276 patienter fick FCR med en mediantid till progression på 30,6 månader. För de patienter som svarade på behandling med FCR var mediantiden till progression 39,6 månader.

Tabell 3 Responskvot för FCR som andra linjens behandling

Respons	Andel
Partiell respons	51,1 procent
Komplett respons	27,2 procent
Stabil sjukdom	19,0 procent
Progredierad sjukdom	2,8 procent

2.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

KLL är en obotlig sjukdom, vilket innebär att den har en påverkan på patienters hälsorelaterade livskvalitet. Patienter med KLL uppger, enligt företaget, att de har en försämrad kognitiv och social roll, mer sömnstörningar och trötthet, illamående och aptitlöshet och förstoppning än friska personer. Det är även vanligt att patienter med KLL får återkommande infektioner.

²³ Exempel på olika typer av sannolikhetsfördelningar är Weibull, log-normal och log-logistisk fördelning.

²⁴ AIC är ett statistiskt verktyg som undersöker hur väl modellen passar underliggande data.

²⁵ Fludarabin+cyklofosamid+rituximab

Livskvaliteten för patienterna beror på vilken behandling patienten erhåller och vilket hälsotillstånd patienten befinner sig i. Företaget antar att patienters livskvalitet är lägre under behandling om de upplever biverkningar, se Tabell 9.

I Tabell 4 nedan redovisas de livskvaliteter som används i den hälsoekonomiska modellen för respektive hälsotillstånd samt biverkning.

Tabell 4 Livskvaliteter uppdelat efter hälsostadie samt eventuell biverkning

Hälsostadie	Livskvalitet
Livskvalitet vid baslinje (O2CLLIII)	0,70
Utan förändring efter behandling (NC)	0,78
Partiell respons	0,84
Komplett respons	0,91
Progredierad sjukdom	0,68
NC + illamående (grad 1 eller 2)	0,73
NC + illamående/kräkningar (grad 1 eller 2)	0,73
NC + diarré (grad 1 eller 2)	0,70
NC + blodbrist (grad 3 eller 4)	0,69
NC + feber (grad 3 eller 4)	0,67
NC + lunginflammation (grad 3 eller 4)	0,58
NC + andra linjens behandling	0,71
Best supportive care	0,71

Vid första linjens behandling med bendamustin och klorambucil antas samma livskvalitet för patientgrupperna oberoende av läkemedel, vilket är livskvaliteten vid början av O2CLLIII-studien. Antagandet baseras på den liknande nyttan som observerades mellan de två grupperna utifrån EORTC QLQ-C30²⁶ som samlades in i O2CLLIII-studien. Minskning av nyttan i samband med biverkningar är hämtade från Beusterien et al. [6]. Påverkan av olika responser på livskvaliteter är beräknat som en ökning eller minskning av dessa och även detta är hämtat från Beusterien et al. och beräknas som skillnaden mellan stabil sjukdom och den relevanta responsen från samma studie. Till exempel, en patient som får komplett respons på första linjens behandling får en livskvalitet om 0,83.

Patienter med biverkningar erhåller en nyttominskning jämnställd med skillnaden mellan "NC+biverkning" och "NC"-värderingen från Beusterien et al. oberoende av deras hälsotillstånd. Efter 4,9-månaders behandlingsperiod (vilket observerades i den kliniska studien) användes data från O2CLLIII-studien igen som baslinjes livskvalitet.

Patienter som erhåller behandling med FCR eller BSC har en nyttominskning jämnställd med skillnaden mellan "NC + andra linjens behandling" och "NC", oberoende av deras responsstadie. Patienter i BSC antas alla ha samma livskvalitet som vid progredierad sjukdom.

TLV:s bedömning: Enligt modellen är det fler patienter som svarar på behandling med bendamustin än på behandling med klorambucil, även när respons är betingat på hälsotillstånd. Den skillnad som föreligger mellan bendamustin och klorambucil i total överlevnad kan bero på skillnad i kemoterapibehandling efter progression ("cross-over"). Detta har en negativ inverkan på utfallet i modellen för bendamustin, och kan eventuellt underskatta totalöverlevnaden för bendamustinpatienter i modellen.

Livskvalitet från Beusterien et al. är vanligt vid modellering av cancerläkemedel. Skillnaden i livskvalitet i modellens "bästa" och "sämsta" hälsotillstånd ligger på ungefär 0,2, vilket är vad som inkluderas i många andra modelleringar av cancerläkemedel.

²⁶ European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire

2.2 Kostnader och resursutnyttjande

2.2.1 Kostnader för läkemedlet

Bendamustin har en kostnad om 34,25 per milligram och klorambucil en kostnad om 1,14 kronor per milligram.

Tabell 5 Läkemedelskostnad per förpackning

Läkemedel	Förpackning			Förpackningspris
	IV eller oral	Antal tabl. el. ampuller/förpackning	mg per tablett/ampull	
Bendamustin	IV	1x25 mg ampull 1x100 mg ampull	-	900 kronor 3 425 kronor
Klorambucil	Oral	50 tabletter	2 mg	114 kronor
Fludarabin (oral)	Oral	20 tabletter	10 mg	5 045 kronor
Fludarabin (IV)	IV	5 injektionsflaskor	50 mg/flaska	5 147 kronor
Cyklofosamid (oral)	Oral	100 tabletter	50 mg	158,50 kronor
Cyklofosamid (IV)	IV	1 injektionsflaska	1 000 mg	322 kronor
Mabthera (Rituximab)	IV	1 injektionsflaska	500 mg	12 963 kronor

2.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Den rekommenderade behandlingen med bendamustin är 100 mg per kvadratmeter kroppsyta dag 1-2 (intravenöst) var 28:e dag (en cykel). Behandlingseffekten utvärderas efter ungefär 2-3 cykler. I modellen antas att patienter som erhåller behandling med bendamustin behandlas under 4,9 behandlingscykler enligt studien av Knauf et al [3].

Patienter som erhåller behandling med bendamustin gör ett besök hos en hematolog innan de påbörjar behandling, samt när de har avslutat behandling. Under vecka två har de även ett besök hos en sjuksköterska. Tester av blodvärde tas vid olika tider under behandling (vecka 2, 6, 10, 14, 16) och patienterna har även telefonkontakt med läkare efter att resultaten från testerna är klara.

Klorambucil ges "enligt Lister", vilket innebär 10 mg per dag i sex veckor. Om patienten därefter uppvisar partiell eller komplett respons fortsätter behandling i fyra veckor till med samma dosering och frekvens efter en två veckors behandlingspaus. Behandlingseffekt av klorambucil utvärderas efter 2-3 cykler. I den hälsoekonomiska modellen antas att patienter som erhåller behandling med klorambucil behandlas under 4,9 behandlingscykler enligt studien av Knauf et al [3].

Infektionsprofylax ges inte under första linjens behandling. Mindre än tio procent av de patienter som erhåller behandling med klorambucil får prednisolon²⁷ (10 mg/tablett) under behandling.

Patienter som erhåller behandling med klorambucil gör ett besök hos en hematolog innan de påbörjar behandling, och ett besök när de har avslutat behandling. Tester av blodvärde tas vid olika tidpunkter under behandling (vecka 2, 6, 10, 14, 16), och patienterna har även telefonkontakt med läkare efter att resultaten från testerna är klara.

²⁷ Kortisonpreparat som motverkar och dämpar allergiska besvär, inflammationer och reumatiska besvär (FASS 2014)

Tabell 6 Resursutnyttjande per månad under behandling

Läkemedel	Hematolog		Sjuksköterska	Intravenös infusion	Test blodvärde av
	Besök	Telefon			
Bendamustin	1	0	2	2	2
Klorambucil	1*	1**	0	0	2
FCR (oralt)	1	1	1	1	2
FCR (IV)	1	1	3	3	2

* Första två månaderna **Följande månader

Tabell 7 Kostnader resursutnyttjande

Kostnadspost		Kostnad
BSC	COP ²⁸ -behandling, per tre månader (början av BSC)	14 906 kronor
	Palliativ vård	61 159 kronor
Infusion		1 097 kronor
Subkutaniinjektionsträning		1 118 kronor
Hematologbesök		3 587 kronor (första besöket) 1 794 kronor (följande besök)
Sjuksköterskebesök		719 kronor
Telefonkontakt		358 kronor
Blodvärdestester		381 kronor
Biverkningskostnader		
Blodtransfusion		6 116 kronor (bestrålat blod för alla behandlingar förutom bendamustin) 5 747 kronor (icke-bestrålat blod för bendamustin-behandling)
Feber (grad 3-4)		36 619 kronor/50 026 kronor
Lunginflammation (grad 3-4)		42 552 kronor

Patienter som har partiell eller komplett respons kommer efter avslutad behandling att besöka en hematolog en gång om året, samt ha telefonkontakt med en läkare var sjätte månad för att följa upp blodvärdestest. Patienter med stabil sjukdom besöker en hematolog varannan månad för att utvärdera blodvärdestest. Patienter med progredierad sjukdom besöker en hematolog en till två gånger i månaden och testar då blodvärdet.

Patienter som får återfall ett år efter avslutad första linjens behandling antas bli återbehandlade på samma tillvägagångssätt och med samma dosering som vid första linjens behandling. Sådan återbehandling ges så länge som återfallen kommer 12 månader efter avslutad behandling. Det ska dock noteras att ungefär fem procent av dessa patienter kommer att förflytta sig direkt till BSC även om återfallet skedde efter ett år enligt företagets experter.

Patienter som får återfall inom 12 månader, erhåller behandling med antingen FCR eller BSC. Enligt företagets experter kommer ungefär 30-40 procent att gå vidare till FCR-behandling, medan resterande patienter behandlas med BSC.

FCR-behandling består av fludarabin, cyklofosfamid samt rituximab (Mabthera). Rituximab ges alltid intravenöst, medan fludarabin och cyklofosfamid kan ges både oralt och intravenöst. Behandlingseffekten utvärderas efter 2-3 cykler. Om behandling tolereras, ges behandling under totalt 4-6 cykler. Det antas i modellen att 100 procent av de patienter som erhåller behandling med FCR får infektionsprofylax, både för patienter som erhåller behandling med bendamustin och klorambucil.

²⁸ Cytostatika behandling

BSC kan delas in i två faser; en tidig palliativ fas som kan innebära lågdos cytostatikaterapi samt en sen palliativ fas som består av palliativ vård antingen i patientens hem, sjukhem eller på sjukhus.

2.2.3 Kostnad för biverkningar

Kostnader för biverkningar har hämtats från Södra sjukvårdsregionens prislista (2011). Företaget har uppskattat en kostnad för behandling av biverkningar vid behandling med bendamustin till ungefär 18 000 kronor, respektive ungefär 6 000 kronor vid behandling med klorambucil.

I modellen används samma data och metod för att modellera biverkningar under första linjens behandling som under återbehandling. Även kostnad och påverkan på livskvalitet associerad med andra linjens behandling med FCR inkluderades i modellen. Biverkningar av grad tre och fyra i FCR-armen var inte konsistent rapporterade i Robak et al. [5] och information om detta hämtades därför från en studie av Knauf et al [3].

Tabell 8 Biverkningar i modellen (behandling samt återbehandling)

	Bendamustin		Klorambucil	
	Alla nivåer	Nivå 3/4	Alla nivåer	Nivå 3/4
Illamående	19,3 %	0,6 %	13,9 %	0,7 %
Illamående/kräkningar	15,5 %	1,2 %	6,6 %	0,0 %
Blodbrist	21,7 %	2,5 %	13,9 %	0,0 %
Feber	24,8 %	1,9 %	5,3 %	1,3 %
Infektion	6,2 %	1,9 %	1,3 %	0,0 %
Diarré	9,9 %	1,2 %	4,0 %	0,0 %
GCSF	3,0 %		0,3 %	
Erytropoetin	0,5 %		0,3 %	
Röda blodkroppar	5,7 %		2,1 %	

Företaget har antagit att den hälsorelaterade livskvaliteten minskar något vid biverkning, se Tabell 9.

Tabell 9 Minskning av nytta vid biverkning

Biverkning	Minskning
Illamående (grad 1 eller 2)	0,05
Illamående/kräkningar (grad 1 eller 2)	0,05
Blodbrist (grad 3 eller 4)	0,09
Feber (grad 3 eller 4)	0,11
Lunginflammation (grad 3 eller 4)	0,20
Diarré (grad 1 eller 2)	0,08

3 Resultat

Den bästa uppskattningen av kostnaden per vunnet QALY blir ungefär 100 000 kronor för hela patientpopulationen enligt TLV:s bedömning.

TLV:s grundscenario redovisas i stycke 3.1 och känslighetsanalyserna redovisas i stycke o.

Företagets grundscenario redovisas i stycke o och företagets känslighetsanalyser finns i stycke 3.4.

I grundanalysen jämförs med bendamustin med klorambucil.

3.1 TLV:s grundscenario

Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario:

- 15-års tidshorisont
- Medelålder för patienter vid början av modellen 70 år

En jämförelse av behandlingseffekt och behandlingsekostnad mellan bendamustin och klorambucil visar på en skillnad i vunna likvskvalitetsjusterade levnadsår (QALY:s) om 1,4 och en skillnad i behandlingsekostnad om ungefär 144 000 kronor under den valda tidshorisonten om 15 år. Dessa resultat leder till en kostnad per vunnet QALY för bendamustin jämfört med klorambucil på ungefär 100 000 kronor.

Tabell 10 Resultat i TLV:s grundscenario

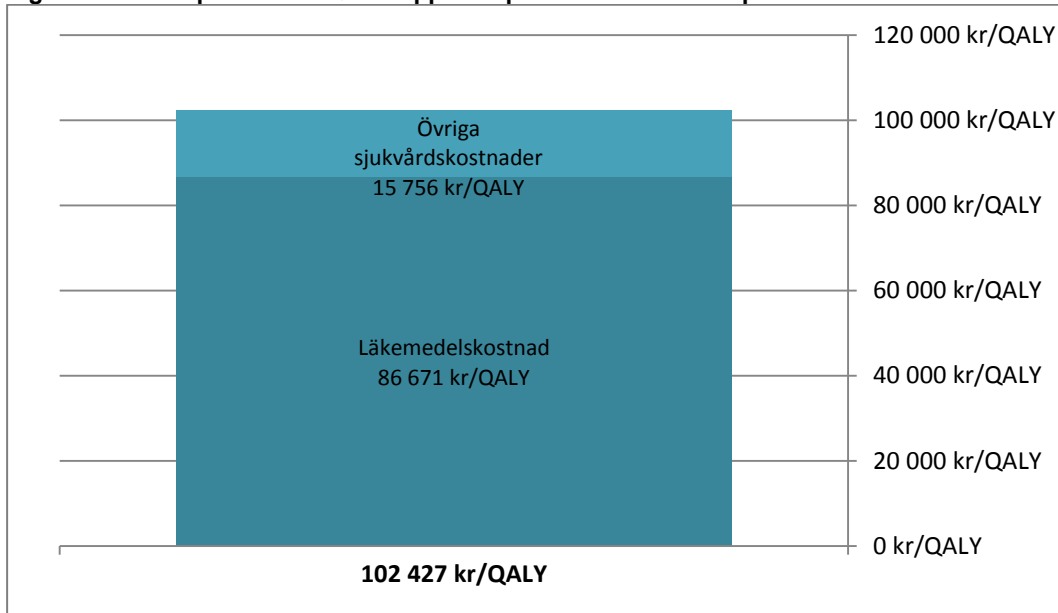
	Bendamustin	Klorambucil	Differens
Läkemedelskostnad	122 541 kr	1 151 kr	121 390 kr
Övriga sjukvårdskostnader	354 414 kr*	332 346 kr*	22 067 kr
Övriga direkta kostnader	-	-	-
Kostnader, totalt	476 955 kr	333 498 kr	143 457 kr
Levnadsår (LY)	7,35	5,79	1,56
QALY:s	5,03	3,63	1,40
Kostnad per vunnet levnadsår för bendamustin			92 002 kr
Kostnad per vunnet QALY för bendamustin			102 427 kr

*Administrering av läkemedel: 54 450 kronor, FCR som andra linjens behandling: 47 293 kronor, Biverkningar bendamustin: 16 117 kronor, Biverkningar FCR: 1 913 kronor, Hälsostadie: 231 641 kronor

**Administrering av läkemedel: 15 184 kronor, FCR som andra linjens behandling: 72 773 kronor, Biverkningar klorambucil: 3 353 kronor, Biverkningar FCR: 2 943 kronor, Hälsostadie: 238 093 kronor

I kostnadsposterna presenteras kostnaden per vunnet QALY uppdelat på de olika kostnads-posterna. Det är tydligt att det som driver kostnaden per vunnet QALY för bendamustin gentemot klorambucil är skillnaden i läkemedelskostnad.

Figur 4 Kostnad per vunnet QALY uppdelat på de olika kostnadsposterna



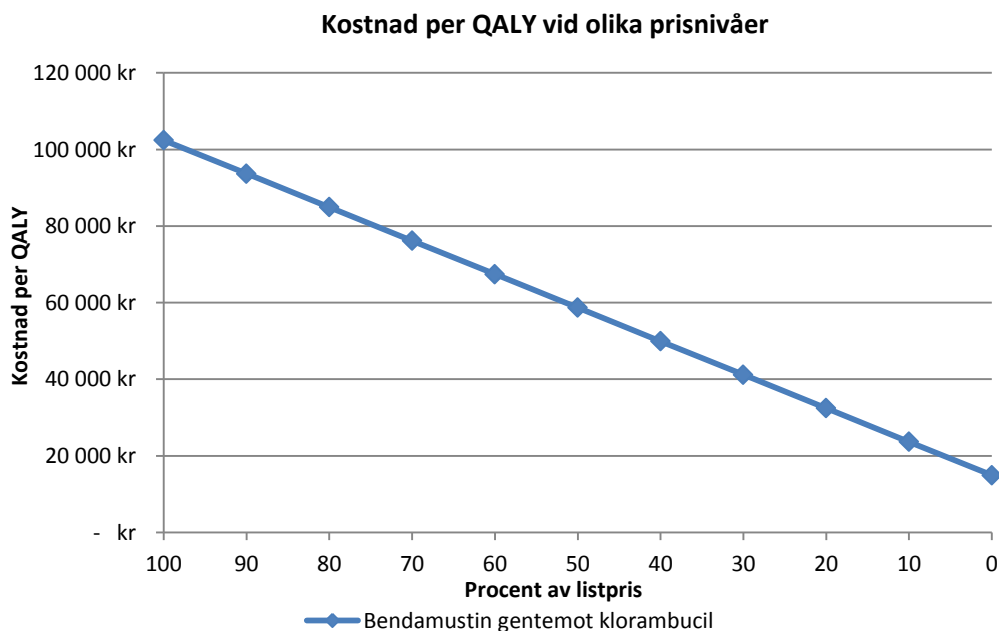
3.2 TLV:s känslighetsanalyser

TLV har genomfört känslighetsanalyser för att undersöka hur antaganden om patientpopulationens ålder vid modellens början samt tidshorisonten påverkar kostnaden per vunnet QALY. Känslighetsanalyserna visar att modellen inte är speciellt känslig för antaganden om patientpopulationens ålder vid modellens början, men att den valda tidshorisonten påverkar resultaten. Det skiljer sig ungefär 25 000 kronor per vunnet QALY vid en tidshorisont på 10 respektive 35 år.

3.2.1 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

Med varje steg neråt med 10 procent av läkemedelspriset för bendamustin minskar kostnaden per vunnet QALY i jämförelse med klorambucil med ungefär 9 000 kronor (se Figur 5).

Figur 5 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer



Även om bendamustin skulle tillhandahållas helt utan kostnad kvarstår en kostnad per vunnet QALY om ungefär 15 000 kronor. Det beror på att övriga vårdkostnader finns kvar även när läkemedlet i sig inte kostar något.

3.3 Företagets grundscenari

Bendamustin och klorambucil skiljer sig åt i antaganden vad gäller:

- Läkemedelsförvärv och administreringskostnader av läkemedlet
- Bästa totala (overall) respons
- Tid till progression, betingat på hälsotillstånd
- Biverkningsprofil
- Total överlevnad

Bendamustin och klorambucil har samma antaganden vad gäller:

- Hälsovinst (response rates) och kostnader associerade med andra linjens behandling (FCR/BSC)
- Livskvaliteter i hälsotillstånden, vilka inkluderar biverkningar

Företagets grundscenari visar på en skillnad i vunna livskvalitetsjusterade levnadsår (QALY:s) om 1,7 och en skillnad i behandlingskostnad om ungefär 160 000 kronor under den valda tidshorisonten om 15 år. Dessa resultat leder till en kostnad per vunnet QALY för bendamustin jämfört med klorambucil på ungefär 95 000 kronor.

Tabell 11 Resultat i företagets grundscenari

	Bendamustin	Klorambucil	Differens
Läkemedelskostnad	123 947 kr	1 151 kr	122 796 kr
Övriga sjukvårdskostnader	370 660 kr*	332 427 kr**	38 233 kr
Övriga direkta kostnader	-	-	-
Kostnader, totalt	494 607 kr	333 578 kr	161 029 kr
Levnadsår (LY)	8,05	5,96	2,10
QALY:s	5,42	3,72	1,71
Kostnad per vunnet levnadsår för bendamustin			76 861 kr
Kostnad per vunnet QALY för bendamustin			94 266 kr

*Administrering av läkemedel: 58 109 kronor, FCR som andra linjens behandling: 48 923 kronor, Biverkningar bendamustin: 16 302 kronor, Biverkningar FCR: 2 946 kronor, Hälsostadie: 245 347 kronor

**Administrering av läkemedel: 15 187 kronor, FCR som andra linjens behandling: 72 846 kronor, Biverkningar klorambucil: 3 354 kronor, Biverkningar FCR: 2 946 kronor, Hälsostadie: 238 093 kronor

3.4 Företagets känslighetsanalyser

Företagets utförde känslighetsanalyser som bland annat visar att resultaten är känsliga för antaganden om parametrisk distribution vid extrapolering av progressionsfri överlevnad samt total överlevnad och tidshorisonten.

3.5 Osäkerhet i resultaten

Osäkerheten i resultaten från den hälsoekonomiska modellen bedömer TLV vara medelhög. Detta beror främst på extrapolering av överlevnadskurvor som en följd av den långa tidshorisonten.

Osäkerheten i den hälsoekonomiska modellen påverkas även av de modelltekniska problem som förelåg, vilka innebar att TLV inte själva kunde validera modellen, utföra stresstester och inte heller genomföra egna analyser. Istället genomförde företaget analyserna även i TLV:s grundscenario och känslighetsanalyser utifrån TLV:s instruktioner.

3.6 Budgetpåverkan

Företaget uppskattar att det i Sverige finns cirka 300 patienter per år som skulle kunna vara aktuella för behandling med bendamustin (inklusive i kombination med rituximab). Cirka 200 av dessa är aktuella för primär behandling och cirka 100 patienter som blir behandlingskrävande på nytt.

Bendamustin har en total försäljning på 35 miljoner kronor per år, men det inkluderar även andra indikationer än KLL (myelom och non-Hodgkin-lymfom).

TLV:s bedömning: Utifrån den kunskap som finns idag bedöms denna siffra som rimlig.

4 Subvention och prisnivåer andra länder

NICE rekommenderade bendamustin i februari 2011 vid användning som förstahandsbehandling av kronisk lymfatisk leukemi (Binet²⁹ stadium B eller C) hos patienter för vilka kombinationskemoterapi med fludarabin inte är lämplig. NICE:s resultat är dock inte jämförbara med det som presenteras i detta kunskapsunderlag eftersom man gjort andra antaganden i modellerna och behandlingsregimerna skiljer sig åt.

National centre for pharmacoeconomics (NCPE) på Irland bedömde bendamustin som kostnadseffektivt för behandling av KLL i november 2011 med en uppskattad kostnad per vunnet QALY i sitt grundscenariot till €12 961 gentemot klorambucil. Det är dock för TLV oklart om denna siffra är jämförbar eftersom det inte framgår vilken modell som använts.

SMC i Skottland rekommenderade bendamustin för användning vid KLL i mars 2011 till en kostnad per vunnet QALY på £10 621 gentemot klorambucil. SMC:s resultat är dock inte jämförbara med det som presenteras i detta kunskapsunderlag eftersom man gjort andra antaganden i modellerna och behandlingsregimerna skiljer sig åt.

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.

6 Sammanvägning

TLV håller med företaget om att klorambucil är ett relevant jämförelsealternativ och jämförelsen bygger på en direkt jämförande studie.

TLV bedömer att den mest troliga uppskattningen av kostnad per vunnet QALY för bendamustin gentemot klorambucil vid behandling för Kronisk Lymfatisk Leukemi (KLL) är ungefär 100 000 kronor. Resultaten karaktäriseras av en medelhög osäkerhet som främst grundar sig i extrapolering av studiedata.

TLV bedömer att sjukdomens svårighetsgrad för de patienter som är aktuella för behandling med bendamustin ligger i gränslandet mellan medelhög till hög.

²⁹ En klinisk stadiindelning av KLL bland annat utifrån antalet involverade lymfknotor och blodvärden (Se stycke 8.1)

7 Referenser

- [1] Svenska KLL-gruppen, "Blodcancerregistret, Nationellt register för Kroniska lymfatiska leukemier. Rapport nr 1 omfattande 2007-2011," 2014.
- [2] Svenska KLL-gruppen, "Kronisk lymfatisk leukemi. Nationella riktlinjer för utredning och behandling," 2013.
- [3] W. U. Knauf, T. Lissichkov, A. Aldaoud, A. Liberati, J. Loscertales, R. Herbrecht, *et al.*, "Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia," *J Clin Oncol*, vol. 27, pp. 4378-84, Sep 10 2009.
- [4] W. U. Knauf, T. Lissichkov, A. Aldaoud, A. M. Liberati, J. Loscertales, R. Herbrecht, *et al.*, "Bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia: updated results of a randomized phase III trial," *Br J Haematol*, vol. 159, pp. 67-77, Oct 2012.
- [5] T. Robak, A. Dmoszynska, P. Solal-Celigny, K. Warzocha, J. Loscertales, J. Catalano, *et al.*, "Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia," *J Clin Oncol*, vol. 28, pp. 1756-65, Apr 1 2010.
- [6] K. M. Beusterien, J. Davies, M. Leach, D. Meiklejohn, J. L. Grinspan, A. O'Toole, *et al.*, "Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study," *Health Qual Life Outcomes*, vol. 8, p. 50, 2010.
- [7] Cancer research UK. (2013, 2014-09-12). *Staging chronic lymphocytic leukaemia (CLL)*. Available: <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-help/type/cll/treatment/staging-chronic-lymphocytic-leukaemia>

8 Bilagor

8.1 Binet-stadium

Stadieindelningen av KLL enligt Binet [7] har tre olika stadier.

Stadium A – Lymfkörtelförstoring i mindre än tre ”lymfområden” samt höga värden av vita blodkroppar.

Stadium B – Lymfkörtelförstoring av mer än tre ”lymfområden” samt höga värden av vita blodkroppar.

Stadium C – Förstorade lymfkörtlar eller förstora mjälte, höga värden av vita blodkroppar och låga värden av röda blodkroppar/blodplättar.

Med ”lymfområde” avses i detta fall det område i kroppen där lymfkörtlarna är belägna till exempel under armarna, i nacken eller i ljumskarna. Varje ”lymfområde” räknas som ett område även om båda sidor av kroppen är involverade till exempel även om båda armhålorna är svullna så räknas det som ett ”lymfområde”. Mjälten räknas som ett eget ”lymfområde” i detta system.