TANDVÅRDS- OCH LÄKEMEDELSFÖRMÅNSVERKET

Underlag för beslut i landstingen

Gazyvaro® (obinutuzumab)

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

Gazyvaro® är avsett för vuxna patienter som i kombination med andra sjukdomar även har en tidigare obehandlad kronisk form av blodcancer och där behandling med ett visst cellgift inte är lämpligt.

Utvärderad indikation

Skrivning i produktresumén: Gazyvaro® i kombination med klorambucil är indicerat för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL) och med komorbiditeter där fulldos fludarabinbaserad behandling 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 och Martin Johannsen (hälsoekonom) och Ulrika Ternby (jurist)

Kliniska experter: Gunnar Juliusson professor, överläkare och Martin Högberg 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: Roche AB

Diarienummer: 2240/2013

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).
- Gazyvaro® (obinutuzumab) i kombination med klorambucil är avsett för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL) och med komorbiditeter där fulldos fludarabinbaserad behandling inte är lämplig.
- TLV bedömer att svårighetsgraden för de patienter som är aktuella för behandling med obinutuzumab+klorambucil bedöms ligga mellan medelhög och hög[1], på gruppnivå.
- Obinutuzumab är en antikropp som binder till cancerogena B-lymfocyterna så att de bryts ner och dör.
- Obinutuzumab+klorambucil har visat på en statistiskt signifikant bättre progressionsfri överlevnad jämfört med klorambucil i monoterapi. Median för den totala överlevnaden uppnåddes inte under studietiden och har enligt företaget ännu inte uppnåtts.
- TLV bedömer att det finns flera relevanta jämförelsealternativ. I detta kunskapsunderlag presenteras:
    - Obinutuzumab+klorambucil mot bendamustin+rituximab (indirekt jämförelse)
    - Obinutuzumab+klorambucil mot klorambucil i monoterapi
    - Obinutuzumab+klorambucil mot bendamustin i monoterapi (indirekt jämförelse)
    - Obinutuzumab+klorambucil mot rituximab+klorambucil
- Viktiga faktorer för kostnadseffektiviteten:
    - Priset på Obinutuzumab
    - Extrapolering av progressionsfri överlevnad
- Priset för Obinutuzumab som används i den hälsoekonomiska modellen är 31 763 kronor per ampull (1 000 mg).
- Jämförelsen av obinutuzumab+klorambucil gentemot bendamustin+rituximab är mycket osäker och ligger främst i extrapoleringen av progressionsfri överlevnad samt den indirekta jämförelsen.
- Osäkerheten i resultaten vid jämförelse av obinutuzumab+klorambucil gentemot bendamustin i monoterapi är hög och ligget främst i extrapoleringen av progressionsfri överlevnad samt den indirekta jämförelsen.
- Osäkerheten i resultaten vid jämförelse av obinutuzumab+klorambucil gentemot klorambucil som monoterapi är medelhög och ligget främst i extrapoleringen av progressionsfri överlevnad.
- Osäkerheten i resultaten vid jämförelse av obinutuzumab+klorambucil gentemot rituximab+klorambucil är medelhög och ligget främst i extrapoleringen av progressionsfri överlevnad.
- Kostnaden per vunnet QALY för obinutuzumab+klorambucil i jämförelse gentemot bendamustin+rituximab bedöms vara ungefär 75 000 kronor.
- Kostnaden per vunnet QALY för obinutuzumab+klorambucil i jämförelse gentemot bendamustin bedöms vara ungefär 290 000 kronor.
- Kostnaden per vunnet QALY för obinutuzumab+klorambucil i jämförelse gentemot klorambucil som monoterapi bedöms vara ungefär 250 000 kronor.
- Kostnaden per vunnet QALY för obinutuzumab+klorambucil i jämförelse gentemot rituximab+klorambucil bedöms vara ungefär 250 000 kronor

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

[1] 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 4

2 Hälsoekonomi 11

2.1 Effektmått 12
2.2 Kostnader och resursutnyttjande 14
2.3 Biverkningar 16

3 Resultat 17

3.1 Grundscenario 17
3.2 Känslighetsanalyser 22
3.3 Osäkerhet i resultaten 22

4 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer 23

4.1 Obinutuzumab+klorambucil gentemot bendamustin+rituximab 23
4.2 Obinutuzumab+klorambucil gentemot bendamustin 23
4.3 Obinutuzumab+klorambucil gentemot klorambucil 24
4.4 Obinutuzumab+klorambucil gentemot rituximab+klorambucil 25
4.5 Budgetpåverkan 25

5 Subvention och prisnivåer andra länder 25

6 Den etiska plattformen 26

7 Sammanvägning 26

8 Referenser 27

9 Bilagor 28

9.1 ECOG funktionsstatus 28
9.2 Stadieindelning av KLL enligt Binet 28

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 så har patienter med KLL canceromvandlade B-lymfocyter. Dessa ackumuleras med tiden i lymfsystemet, vilket bland annat leder till svullna lymfkörtlar. Normalt fungerande B-lymfocyterna tillverkar immunoglobuliner (antikroppar) och hjälper på så vis till att skydda kroppen mot infektioner och sjukdomar. Vartefter de canceromvandlade 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 Gazyvaro® innehåller den aktiva substansen obinutuzumab och fick marknadsgodkännande i Europa 23 juli 2014. Obinutuzumab har sedan 10 oktober 2012 särläkemedelsstatus i Europa.

1.2.1 Indikation

Gazyvaro® i kombination med klorambucil är avsett för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL) och med komorbiditeter där fulldos fludarabinbaserad behandling inte är lämplig.

1.2.2 Verkningsmekanism

Obinutuzumab är en antikropp riktad mot CD20-antigenet, ett protein som uttrycks på ytan av omogna och mogna B-lymfocyter. Obinutuzumab binds till CD20-antigenet på de cancerogena B-cellerna som bryts ner och dör, vilket leder till en minskad tumöraktivitet.

1.2.3 Dosering/administrering

Obinutuzumab ges som en infusion och doseras med totalt 3 000 mg under den första 28-dagarscykeln[2]. Under cykel 2 till 6 ges 1 000 mg obinutuzumab dag 1.

För att förebygga tumörlyssyndrom[3] och infusionsrelaterade reaktioner ges smärtstillande och febersänkande läkemedel[4] till alla patienter i alla cykler. Intravenösa kortikosteroider[5] och antihistaminer[6] ges till alla patienter i första cykeln därefter endast till patienter med olika grader av infusionsrelaterade reaktioner enligt schema i produktresumén.

Företaget har ingen dosrekommendation för klorambucildosen utan utgår ifrån att klorambucil doseras enligt de riktlinjer och vårdprogram som finns på respektive vårdenhet.

1.3 Aktuella behandlingsrekommendationer, jämförelsealternativ och svårighetsgrad

1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

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

[2] 100 mg dag 1 och 900mg dag 2, därefter ges 1000 mg dag 8 och dag 15 under den första 28-dagarscykeln
[3] Tumörlyssyndrom= tumörcellerna bryts ner i samband med cellgiftsbehandling Exempel på symptom som uppkommer av slaggprodukterna som bildas när blodkropparna bryts ner är höga halter av urinsyra och kalium i blodet.
[4] T ex 1000 mg paracetamol
[5] 100 mg prednisolon/prednison eller 20 mg dexametason eller 80 mg metylprednison
[6] T ex 50 mg difenhydramin.

I de nationella riktlinjerna för utredning och behandling vid KLL från svenska KLL-gruppen [2] rekommenderas som primärbehandling, till patienter utan 17p-deletion[7]/TP53-mutation, val av terapi utifrån behandlingsmål, ålder samt andra samtidiga sjukdomar, Tabell 1. Ur tabellen framgår att beroende av annan samsjuklighet eller funktionsnedsättningar av andra organ rekommenderas:

- Bendamustin (Ribovact®) i kombination med rituximab (MabThera®) om behandlingsmålet är att uppnå god remission[8] eller förlänga den progressionsfria[9] 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

	FCR	FC	BR	B	KLB
Behandlingsmål	CR, Förlängd OS	Uppnå god remission, Förlängd PFS	Uppnå god remission, Förlängd PFS	Förlängd PFS, Symtom-ontroll	Symtom-kontroll
Komorbiditet	ingen	liten	liten-måttlig	måttlig	betydande
Njurfunktion	Ges ej vid clearence <30ml/min Dosreduktion av F vid clearence <70ml/min	Ges ej vid clearence <30ml/min Dosreduktion av F vid clearence <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=cyklofosfamid, R=Rituximab, K=klorambucil. Röda krysset= innehåller fludarabin och ingår inte i obinutuzumabs indikation.

1.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget bedömer att kombinationen obinutuzumab+klorambucil gentemot mot bendamustin i kombination med rituximab är det mest relevanta jämförelsealternativet. Det eftersom det enligt företaget, idag i Sverige, är den mest använda farmakologiska behandlingen för den tänkta patientgruppen. Det antagandet bygger på en marknadsundersökning som genomförts på uppdrag av företaget bland hematologer verksamma i Sverige. Undersökningen utgick ifrån patientfall där alla fall hade en 11q-deletion, en genmutation som finns hos cirka 18 procent av patienterna med KLL och är associerat med en kortare progressionsfri överlevnad

[7] 17p-deletion är en genmutation där en del av kromosomen saknas. Mutationen ses hos 5-7% av alla patienter med KLL i ett tidigt sjukdomsskede och hos 40-50% hos patienter med fludarabinrefraktär sjukdom. Patienter med denna mutation har en sämre progressionsfri överlevnad/överlevnad än personer utan denna mutation [2].
[8] Remission=ett medicinskt begrepp för främst kroniska tillstånd när symtomen avtagit eller helt försvunnit.
[9] Progressionsfri=sjukdomen fortskrider (progredierar) inte.

och dålig respons till behandlingen [3]. I företagets studie som ligger till grund för marknadsgodkännandet hade 16 % (n=33) i obinutuzumabgruppen och 15 procent (n=14) i klorambucilgruppen en 11q-deletion [4].

Företaget har även kommit in med tre andra jämförelser. En jämförelse mot bendamustin i monoterapi eftersom bendamustin tidigare bedömts som kostnadseffektivt av bland annat NICE i Storbritannien[5]. En jämförelse av obinutuzumab+klorambucil mot klorambucil i monoterapi eftersom den studie som ligger till grund för obinutuzumabs marknadsgodkännandet i Europa utvärderade detta [4] och en jämförelse mot rituximab+klorambucil då även denna kombination kan användas.

TLV:s bedömning: Utifrån de behandlingsrekommendationer som finns och den expertkunskap som TLV:s experter bidragit med bedömer TLV i detta fall att alla företagets jämförelsealternativ är relevanta. Det eftersom val av behandling görs individuellt utifrån patientstatus. I kunskapsunderlaget presenteras därför alternativen utan någon inbördes ordning.

Obinutuzumabs indikation anger att läkemedlet ska ges till tidigare obehandlade personer som inte är lämpade för behandling med fulldos fludarabin. Enligt företaget och Läkemedelsverket ska detta tolkas som att patienter som skulle vara lämpliga för fulldos fludarabinbehandling inte är aktuella för behandling med obinutuzumab. För patienter som inte bedöms klara en fulldos behandling med fludarabin utgör obinutuzumab ett behandlingsalternativ men indikationen medger inte en kombination av obinutuzumab och lågdos fludarabin.

Samma dag som obinutuzumab blev godkänt för användning i Europa fick även ofatumumab (Arzerra®) en utökad indikation[10]. Den nya indikation gör att ofatumumab, beroende på den enskilda patientens allmäntillstånd och status, går in som ett behandlingsalternativ till bendamustin+rituximab, bendamustin i monoterapi, klorambucil i monoterapi respektive obinutuzumab+klorambucil. TLV ser därför att en jämförelse av obinutuzumab och ofatumumab är relevant, men för att inte försena denna utredning och för att ge båda företagen samma förutsättningar föreslår TLV att en sådan utredning görs separat.

1.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s bedömning: TLV bedömer att svårighetsgraden för de patienter som är aktuella för behandling med obinutuzumab bedöms ligga mellan medelhög och hög[11], 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. Om man bedömer svårighetsgraden strikt utifrån Binetstadium[12] och den patientpopulation som inkluderades i den kliniska studien som ligger tillgrund för den hälsoekonomiska analysen skulle svårighetsgraden kunna bedömas som medelhög. Det eftersom flest patienter hade Binet B (42 procent) följt av Binet C (36 procent).

För de patienter som uppfyller indikationen för behandling med obinutuzumab och som har en påverkan på blodprover och kraftigt förstorade lymfkörtlar i kombination med en viss risk för komplikationer kan svårighetsgraden bedömas som medelhög. De patienter som tätt inpå en tidigare behandling på nytt blir behandlingskrävande bedöms ha en sämre prognos med en höge risk för komplikationer, invaliditet och död. För dessa patienter kan svårighetsgraden bedömas vara högre. Detta skulle kunna ses som en indikationsglidning eftersom den godkända indikation för obinutuzumab anger att den ska ge till patienter som tidigare inte fått behandling för sin KLL. TLV gör dock bedömningen att obinutuzumab med tiden kan

[10] Ny indikation: ARZERRA 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 förfludarabinbaserad behandling.
[11] Skala: låg-medelhög-hög
[12] Binetstadium=en stadieindelning av KLL utifrån antalet involverade lymfknutor och blodvärden (Stycke 9.2)

komma att användas även till patienter som tidigare fått behandling men vars sjukdom åter blir behandlingskrävande.

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 att 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

I den studie (CLL11) [4] som ligger tillgrund för marknadsgodkännandet av obinutuzumab i Europa jämfördes kombinationen obinutuzumab+klorambucil med både klorambucil i monoterapi och rituximab+klorambucil.

För jämförelserna av obinutuzumab+klorambucil mot bendamustin i monoterapi och obinutuzumab+klorambucil mot bendamustin+ rituximab finns endast indirekta jämförelser att tillgå (se 1.4.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser).

Metod

Studien genomfördes i 26 länder och var en öppen, randomiserad, fas-3 multicenter studie som inkluderade tidigare obehandlade patienter med KLL[13] och med andra samtidiga sjukdomar[14] inom något av följande områden: hjärta-, lungor-, mage-, njure-, endokrina, metabola eller neurologiska sjukdomar. Andra exempel på inklusionskriterier var 18 år eller äldre, en förväntad överlevnad på sex månader eller mer samt ett kreatinin clearance[15] <70ml/min. Exempel på exklusionskriterier var en 4 på CIRS i något enskilt sjukdomsområde[16], otillfredsställande leverfunktion (ej närmare specificerad) och gravt nedsatt njurfunktion (kreatinin clearance <30ml/min).

Patienterna delades in i tre behandlingsgrupper (förhållande 1:2:2[17]) utifrån Binetstadium och geografisk region:

- Klorambucil, tabletter, 0,5mg/kg dag 1 och 15 i varje 28-dagars cykel. (n=118)
- Klorambucil+rituximab, klorambucil dosering enligt ovan. Rituximab, infusion, 375mg/m², dag 1 i cykel 1, därefter 500mg/m² dag 1 i cykel 2-6. (n=233)
- Klorambucil+obinutuzumab, klorambucil dosering enligt ovan. Obinutuzumab, infusion, 1000mg dag 1, 8 och 15 i cykel 1, därefter 1000 mg dag 1 i cykel 2-6. (n=238)

Trettio av de patienter som först randomiserats till den grupp som fick klorambucil i monoterapi och vars sjukdom förvärrades under behandlingstiden, eller inom sex månader efter avslutad behandling, tilläts byta till behandlingsarmen för obinutuzumab+klorambucil. Bytet av behandling skedde efter progression men patienterna kvarstår i klorambucilgruppen under analyserna av t.ex. den totala överlevnaden trots byte av behandling.
För att förebygga infusionsrelaterade reaktioner och tumörlyssyndrom[18] gavs allopurinol, paracetamol, antihistaminer, glukokortikoider, även ett gott vätskeintag skulle säkerställas.

[13] Patienterna skulle även ha stadium Binet C eller symptomgivande KLL.
[14] En total CIRS på >6. CIRS = Cumulative Illness Rating Scale är ett mått på grad av samsjuklighet. Skalan är fem-gradig (0-4) och uppskattar svårighetsgraden av de samtidiga sjukdomarna. Noll indikerar ingen påverkan på organsystem medan 4 indikerar extrem påverkan t ex livshotande tillstånd.
[15] Kreatinin clearance är ett mått på njurfunktionen som även används dagligdags i vården
[16] CIRS= Cumulative Illness Rating Scale, se beskrivning fotnot 14.
[17] Efter att 118 patienter randomiserats till klorambucilgruppen fortsatte randomiseringen till de två övriga grupperna enligt förhållande 1:1. Inklusionen för denna del av studien är avslutad men uppföljning pågår fortfarande (tills OS är uppnått),varför olika antal patienter ingår i de olika jämförelsegrupperna.

Oönskade händelser utvärderades enligt National Cancer Institute Common Toxicity Criteria[19]. Fullständig (complete, CR) respons och partiell respons (PR) utvärderades med hjälp av datortomografi. Även benmärgsbiopsier användes för att bekräfta en fullständig respons.

Primärt effektmått var progressionsfri överlevnad (PFS) enligt behandlande läkares bedömning. Sekundära effektmått inkluderade bland annat total överlevnad och andel patienter med en respons (response rate), PFS enligt en oberoende bedömningskommitté, andel patienter med ett negativt minimal residual disease (MRD)[20] efter avslutad behandling och tid till ny behandling. Patientdemografin presenteras i Tabell 2 och Tabell 3.

Tabell 2 Patientdemografi obinutuzumab+klorambucil respektive rituximab+klorambucil gentemot klorambucil

	klorambucil (n=118)	**obinutuzumab+ klorambucil (n=238)**	**Rituximab+ klorambucil (n=233)**
Median ålder (ålderspann)	72 (43-87)	74 (39-88)	73 (40-90)
Kvinnor/män (%)	43(36%) / 75(64%)	98 (41%) /140 (59%)	141 (40%)/215 (60%)
Median CrCl* ml/min	63,8	61,4	61,8
Binet B % (antal)	42 (n=50)	41 (n=98)	44 (n=100)
Binet C % (antal)	37 (n=44)	36 (n=85)	36 (n=84)
CIRS	8 (0-18)	8 (1-20)	8 (0-18)
ECOG[21] median	1	1	1
Median observations-tid (månader)	13,6	14,5	15,3

*CrCl= Kreatinin clearance, ett mått på njurfunktionen

Tabell 3 Patientdemografi obinutuzumab+klorambucil gentemot rituximab+klorambucil

	obinutuzumab+ klorambucil (n=333)	**Rituximab+ klorambucil (n=330)**
Median ålder (ålderspann)	74 (39-89)	73 (40-90)
Kvinnor/män (%)	130 (39%) / 203 (61)	126 (38%)/204 (62%)
Median CrCl* ml/min	62,5	62,6
Binet B % (antal)	43 (n=142)	41 (n=135)
Binet C % (antal)	35 (n=117)	37 (n =121)
CIRS	8 (0-22)	8 (0-18)
ECOG median	1	1

De flesta (82 procent) av patienterna hade, förutom KLL, mer än tre samtidiga diagnoser och 27 procent hade minst en diagnos som inte var optimalt behandlad (väl kontrollerad). De tre vanligaste samsjukligheterna i alla grupper var högt blodtryck, hjärtrelaterade sjukdomar eller sjukdomar av endokrinologisk/metabolisk karaktär.

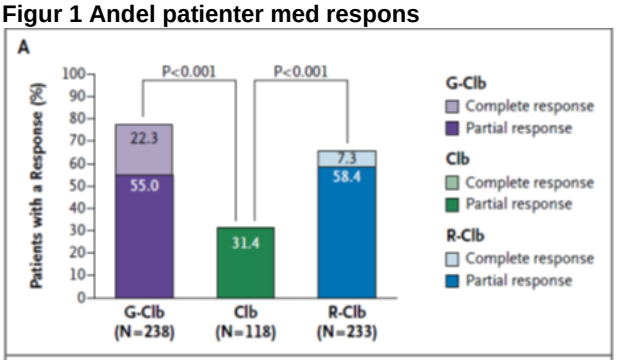
81 procent av patienterna fick alla sex planerade cykler av obinutuzumab+klorambucil.

[18] Tumörlyssyndrom= tumörcellerna bryts ner i samband med cellgiftsbehandling Exempel på symptom som uppkommer av slaggprodukterna som bildas när blodkropparna bryts ner är höga halter av urinsyra och kalium i blodet.
[19] NCI CTCAE version 4.0
[20] minimal residual diseas =en lite andel leukemiceller som kan finnas kvar i kroppen efter en cancerbehandling
[21] ECOG (The Eastern Cooperative Oncology Group) preformance status (funktionsstatus) är en skala som mäter prestationsförmågan mellan 0 (fullt aktiv och kapabel att utföra alla sysslor som utfördes innan sjukdomen) och 5 (död)

Resultat

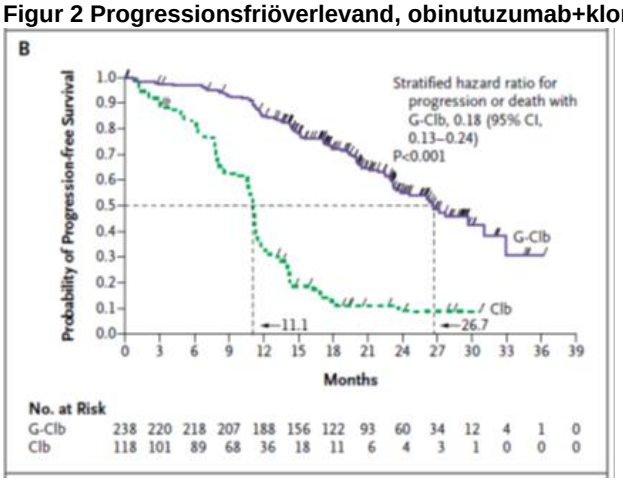
Den totala andelen patienter med en respons (ORR[22]) var tre månader efter behandlingsslut signifikant bättre i obinutuzumab+klorambucil (75,5 procent jämfört med klorambucil 30,2 procent) och rituximab+klorambucil-grupperna (65,9 procent jämfört med 30,0 procent för klorambucil). Fullständig respons[23] sågs endast hos de patienter som fått en antikropp (obinutuzumab (22,3 procent) eller rituximab (7,3procent), Figur 1.

Figur 1 Andel patienter med respons



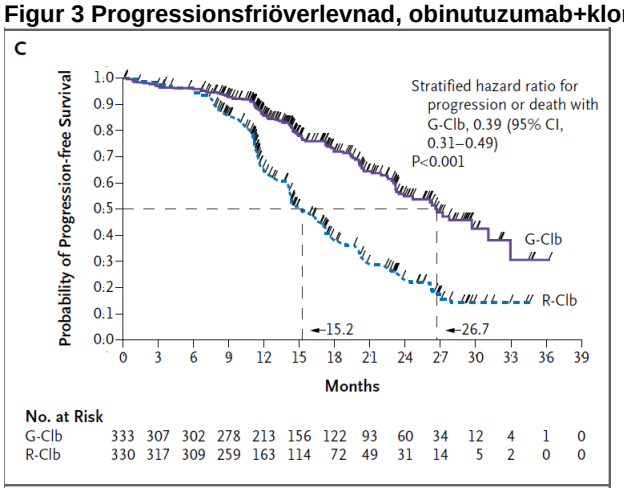
De patienter som endast fick klorambucil hade en statistiskt signifikant kortare progressionsfri överlevnad (median 11,1 månad) än de patienter som fick någon av kombinationerna obinutuzumab+klorambucil (26,7 månader, Figur 2) eller rituximab+klorambucil (16,3 månader). Samma resultat sågs i alla subgrupper utom i gruppen med 17p-depletion[24]. Exempel på subgrupper som analyserades är ålder, kön, Binetstadium, njurfunktion och CIRS poäng. Även PFS enligt den oberoende kommitténs bedömning visade på en signifikant bättre progressionsfri överlevnad för obinutuzumab+klorambucil än klorambucilgruppen (27,2 månader gentemot 11,2 månader, p<0,0001). Obinutuzumab+klorambucil visade även på en bättre progressionsfri överlevand än rituximab+klorambucil (26,7 månader gentemot 15,2 månader (HR 0,39; 95% KI0,31-0,49;p<0,001)) Figur 3.

Figur 2 Progressionsfriöverlevand, obinutuzumab+klorambucil gentemot klorambucil



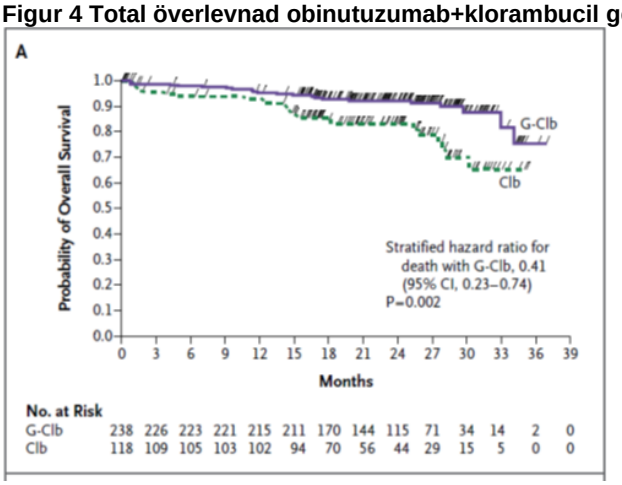
[22] Overall response rate=OOR=CR+PR+SD (stable disease, stabil sjukdom)
[23] Fullständig respons, inkluderade även patienter med en fullständig respons enligt blodprover men inte enligt benmärgsprovet.
[24] 17p-depletion är en genmutation där en del av kromosomen saknas. Mutationen återfinns hos 5-7% hos patienter i ett tidigt sjukdomsskede och hos 20-40% hos patienter i sent skede av sjukdomsförloppet. Högst är incidensen hos fludarabinrefraktär sjukdom 40-50%. 17p-depletion är en starkt negativ prognosmarkör med kort medianöverlevnad [2]

Figur 3 Progressionsfriöverlevnad, obinutuzumab+klorambucil gentemot rituximab+klorambucil

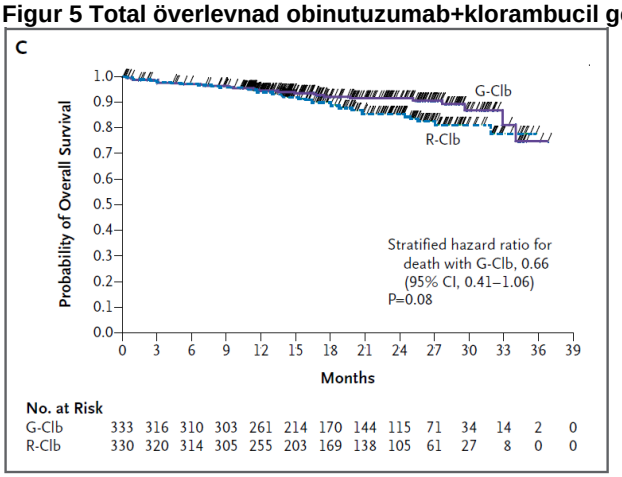


Den totala överlevnaden (OS, median) uppnåddes inte i studien men skillnaden i total överlevnad på de data som fanns visade på en statistiskt signifikant fördel för obinutuzumab+klorambucil jämfört med de som endast fick klorambucil (HR 0,41, KI 95 % 0,23-0,74, p=0,002), Figur 4. Riskkvoten (HR) i total överlevnad mellan gruppen obinutuzumab+klorambucil och rituximab+klorambucil var HR 0,66 men var inte statistiks signifikant (KI95%, 0,41-1,06 p=0,08) Figur 5. Inte heller skillnaden mellan rituximab+ klorambucil och klorambucil i monoterapi var statistiskt signifikant (HR 0,66, KI 95% 0,39-1,11, P=0,11)

Figur 4 Total överlevnad obinutuzumab+klorambucil gentemot klorambucil



Figur 5 Total överlevnad obinutuzumab+klorambucil gentemot rituximab+ klorambucil



Andelen patienter med en negativ MRD, det vill säga man hittade ingen förekomst av leukemiceller i blodet eller benmärgen var signifikant högre i obinutuzumab +klorambucilgruppen jämfört med rituximab+klorambucilgruppen (p<0,001), data för gruppen som fick enbart klorambucil har inte redovisats.

Oönskade händelser i de kliniska studierna
Neutropeni (35 procent, n=84 gentemot 16 procent, n=18 för klorambucil i monoterapi) och infusionsrelaterade reaktioner[25] (21 procent, n=51 gentemot ingen för klorambucil i monoterapi) var de två vanligaste oönskade händelserna i obinutuzumab+klorambucilgruppen. Infusionsrelaterade reaktioner var även vanligare i obinutuzuamb+klorambucilgruppen än hos dem som fick rituximab+klorambucil (20 procent, n=67 gentemot 4 procent (n=12) i rituximab+klorambucilgruppen). Patienter som fick kombinationen rituximab+klorambucil var mindre benägna att avbryta behandlingen på grund av oönskade händelser än patienterna i de två andra grupperna. Allvarliga infusionsrelaterade reaktioner (grad 3 eller 4) hos patienter som fick obinutuzumab+klorambucil var begränsade till den initiala infusionen av obinutuzumab; ingen inträffade under efterföljande infusioner. De två vanligaste oönskade händelserna i klorambucilgruppen var neutropeni och infektioner (14 procent, n=16 gentemot 11 procent, n=27 i obinutuzumab+klorambucil gruppen).

Femton personer fick tumörlyssyndrom i studien, ingen dock med dödlig utgång. Fyra procent av patienterna i obinutuzumab+klorambucilgruppen dog jämfört med 6 procent i rituximab+klorambucil och 9 procent i klorambucilgruppen.

Bland de grupper som fick obinutuzumab eller rituximab var de vanligaste grad 5 biverkningarna neoplasmer[26] eller biverkningar av kardiologisk karaktär. I gruppen som fick klorambucil i monoterapi var infektioner den vanligaste grad 5 biverkningen.

Biverkningar enligt produktresumén
Exempel på mycket vanliga eller vanliga biverkningar som förekom hos mer än 2 procent fler i gruppen som fått obinutuzumab+klorambucil inkluderar; oral herpes, urinvägsinfektioner, skivepitelcancer i huden, förmaksflimmer, diarré och febertillstånd (pyrexi).

TLV:s bedömning: Studien visar på en statistiskt signifikant förbättrad progressionsfri överlevnad för de patienter som fått obinutuzumab+klorambucil jämfört med klorambucil i monoterapi. Data för total överlevnad (median) uppnådes inte inom ramen för studien men skillnaden i de data som fanns vid studiens slut indikerade en fördel för obinutuzumab. Enligt företaget är den totala överlevnaden ännu inte uppnådd. För de data som idag är tillgängliga visade obinutuzumab+klorambucil även en bättre progressionsfri överlevnad än rituximab+klorambucil inklusionen före denna del av studien är avslutad men uppföljning pågår fortfarande (tills OS är uppnått).

Studien tillät att patienter som randomiserat till behandling med klorambucil i monoterapi kunde byta behandling till obinutuzumab. Resultatmässigt har dock patienterna fortsatt inkluderats i klorambucilgruppen vilket kanske kan ha bidragit till en bättre överlevnad i denna grupp.

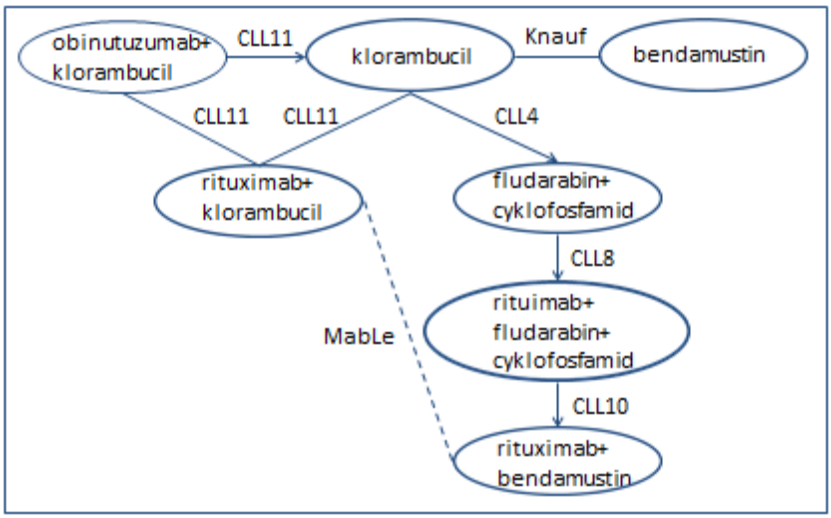
En fördel med studien är att man inkluderat patienter med en ganska hög grad av samsjuklighet och patienter med en medianålder i närheten av den som presenteras som debutålder av blodcancerregistret (71 år) [1]. Dock hade patienterna generellt sätt en god funktionsstatus (ECOG 1). Detta är i sig inte något unikt för denna studie att de ”friskaste” patienterna inkluderas men det gör att det är svårare att tolka effekt och säkerhet för patienter med en sämre funktionsstatus.

[25] De infusionsrelaterade biverkningarna inträffade främst under första behandlingscykeln. Enligt produktresumén minskade incidensen från 65 % under de första 1000mg till mindre än 3 % vid efterföljande infusioner av obinutuzumab (Gazyvaro).
[26] Neoplasmer=tumörbildning, kan vara godartad eller elakartad

1.4.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

Indirekta jämförelser (nätverksanalyser) kan användas för att ge en uppfattning om resultat när direkt jämförande studier saknas. I detta fall har företaget genomfört indirekta jämförelser för att visa på effekten av obinutuzumab+klorambucil gentemot kombinationen bendamustin+rituximab och obinutuzumab+klorambucil gentemot bendamustin i monoterapi. Figur 6 illustrerar de olika nätverken.

Figur 6 Schematisk bild över de indirekta jämförelserna



I den indirekta jämförelsen mellan obinutuzumab+klorambucil och rituximab+bendamustin som utgör företagets huvudscenario saknas i dagsläget data för den mellanarm som utvärderar rituximab+klorambucil mot rituximab+bendamustin (benämnd MabLe i Figur 6). Företaget har därför gjort en indirekt jämförelser i fyra led varifrån riskkvoter (HR) och konfidensintervall för progressionsfri överlevnad (CLL11 till CLL10 i Figur 6). I Tabell 4 redovisas HR[27] från jämförelsen.

Tabell 4 Resultat från den indirekta jämförelsen mellan obinutuzumab+klorambucil och bendamustin

	HR (fixed effect ingen åldersjustering)	HR (fixed effect, meta-regression med åldersjustering)
Rituximab+bendamustin gentemot obinutuzumab+klorambucil*	Data i tabellen är borttagen då företaget inte eftergivit den sekretess som gäller enligt 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400) och bilagan till offentlighets- och sekretessförordningen (2009:641), punkt 16.	

*Kombinationen rituximab+bendamustin har jämförts mot obinutuzumab+klorambucil varför i detta fall en HR >1 ger en indikation att obinutuzumab+klorambucil har en bättre effekt.

I den andra indirekta jämförelsen mellan obinutuzumab+klorambucil och bendamustin i monoterapi hämtas riskkvoter (HR) och konfidensintervall för progressionsfri överlevnad för obinutuzumab+klorambucil från CLL11-studien som beskrivits tidigare (se 1.4.1). För bendamustin används data från uppföljningen av den studie som ligger till grund för marknadsgodkännandet av bendamustin (Knauf)[6]. I Tabell 5 redovisas HR från jämförelserna.

[27] Normalt sätt jämförs studieläkemedlet mot sitt jämförelsealternativ och då indikerar en HR <1 att studieläkemedlet är bättre än jämförelsealternativet. I detta fall har olika analyser gjorts och i jämförelsen mellan rituximab+bendamustin och obinutuzumab+klorambucil har man istället jämfört jämförelsealternativet mot studieläkemedlet vilket gör att resultaten av HR blir bakvända dvs ett HR>1 indikerar att studieläkemedlet är bättre än jämförelsalternativet.

Tabell 5 Resultat från den indirekta jämförelsen mellan obinutuzumab+klorambucil och bendamustin i monoterapi

	HR (fixed effect ingen åldersjustering)	HR (fixed effect, meta-regression med åldersjustering)
Obinutuzumab+klorambucil gentemot bendamustin*	Viss data i tabellen är borttagen då företaget inte eftergivit den sekretess som gäller enligt 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400) och bilagan till offentlighets- och sekretessförordningen (2009:641), punkt 16.	

* Kombinationen obinutuzumab+klorambucil har jämförts mot bendamustin i monoterapi varför i detta fall en HR <1 ger en indikation om att obinutuzumab+klorambucil har en bättre effekt.

TLV:s bedömning Indirekta jämförelser medför alltid ett mått av osäkerhet kring de resultat som genereras och resultaten från en indirekt jämförelse kan aldrig uppnå samma bevisvärde som en direkt jämförande studie.

Eftersom det är viktigt att den substans som ska utvärderas jämförs med rätt jämförelsealternativ måste man ibland utgå från de mer osäkra data som erhålls vid en nätverksanalys. Graden av osäkerhet i en indirekt jämförelse beror bland annat på vilken metod man väljer för att genomföra analysen men också på om de inkluderade studierna t ex kan ha olika studiedesigner, olika studiepopulationer, olika effektmått och olika ”mognad” på data som presenteras. Till exempel jämförelsen mellan obinutuzumab+klorambucil och bendamustin+rituximab bedöms som mycket osäker då den bygger på en indirekt jämförelse i fyra led genom studier som bland annat går genom behandling med fludarabin, en behandling som inte är aktuell för patienter aktuella för obinutuzumab.

Ett annat exempel är jämförelsen mellan obinutuzumab+klorambucil och bendamustin i monoterapi där de två patientpopulationer i CLL11 och bendamutinstudien kan beskrivas som olika, bland annat eftersom det skiljer cirka tio år i ålder mellan populationerna, vilket gör att osäkerheten i denna indirekta jämförelse bedöms som hög. Även om det inte finns några direkt jämförande studier som utvärderar effekten av bendamustin i monoterapi jämfört med kombinationen bendamustin+rituximab så är uppfattningen bland professionen att kombinationen är bättre.

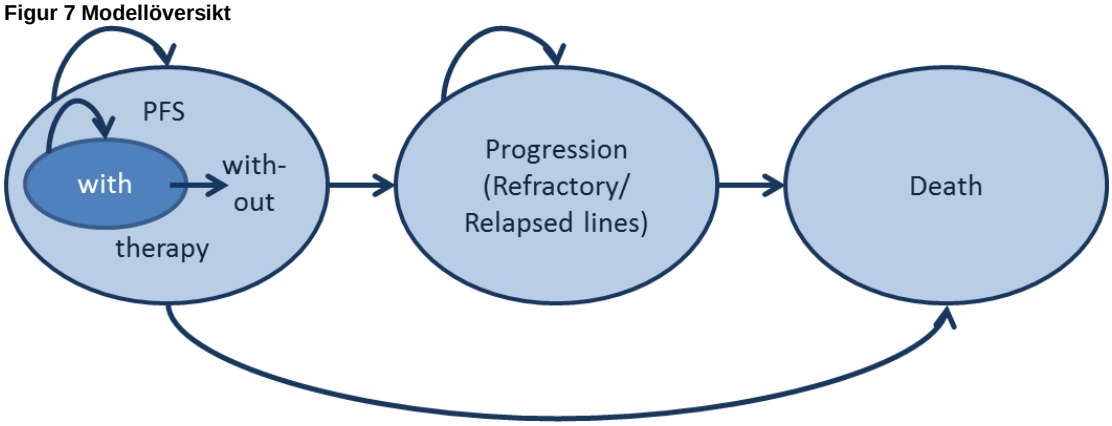
2 Hälsoekonomi

Enligt svenska riktlinjer är fludarabinbaserad behandling (cellgifter)[28] förstahands valet av behandling för lämpliga patienter vid KLL[29]. För patienter som inte kan få fulldos fludarabin rekommenderas antingen bendamustin i monoterapi eller bendamustin i kombination med rituximab. Även klorambucil i monoterapi rekommenderas som symptomlindrande behandling. På grund av tillgänglig data, samstämmighet med svenska riktlinjer samt bendamustins kostnadseffektivitet i sig själv, är ett av företagets grundscenarier en jämförelse av behandlingseffekter och kostnader med obinutuzumab+klorambucil gentemot behandlingseffekter och kostnader med bendamustin. En jämförelse gentemot klorambucil presenteras som ett alternativt scenario Företagets grundscenario utgörs av en indirekt jämförelse mellan obinutuzumab+klorambucil och rituximab+bendamustin.

För att kunna uppskatta eventuell kostnadseffektivitet vid behandling med obinutuzumab i kombination med klorambucil som första linjens behandling för KLL har företaget inkommit med en Markovmodell som anpassats till svenska förhållanden. Modellen består av tre hälsotillstånd, vilka är ömsesidigt uteslutande; progressionsfri överlevnad (PFS) (med eller utan behandling), progression samt död (se **Figur 7**). Cykellängden i modellen är en vecka och varje behandlingscykel består av fyra modellcykler, d.v.s. 28 dagar.

Stadierna i modellen tillskrivs en hälsorelaterad livskvalitet och en behandlingskostnad som baseras på läkemedelskostnad samt resursutnyttjande i respektive hälsostadie. Hälsostadiet progressionsfri sjukdom är indelat i två delar beroende på behandlingsregim, eftersom obehag kan vara relaterat till behandlingsregim. Livskvaliteten speglar också hur läkemedlet administreras (oralt eller via infusion), samt antalet sjukhusbesök som är associerat med varje behandlingsregim. Behandlingseffekter och kostnader diskonteras med tre procent i modellen, och modellen har en 15-årig tidshorisont.

Figur 7 Modellöversikt



Alla patienter påbörjar modellen i det initiala behandlingsstadiet och kan i slutet av varje modellcykel antingen förflyttas till ett annat hälsostadie eller stanna kvar i det ursprungliga stadiet, vilket indikeras med pilar i modellöversikten (se Figur 7).

Patientkaraktäristika är hämtat från CLL11-studien, vilken består av vuxna, tidigare obehandlade patienter med KLL som inte är lämpliga för fludarabinbaserad behandling. Patienter går in i modellen vid en ålder av 72 år, väger i genomsnitt 74 kg. Av de patienter som erhåller behandling med obinutuzumab i kombination med klorambucil är 39 procent kvinnor.

[28] Fludarabin+cyklofosfamid+rituximab eller fludarabin+cyklofosfamid
[29] Kronisk Lymfatisk Leukemi

Resultaten från den hälsoekonomiska modellen är känslig för priset på obinutuzumab, hasard(risk)kvoten (HR) mellan obinutuzumab+klorambucil och bendamustin samt bendamustin+rituximab, extrapolering av progressionsfri överlevnad vid behandling med obinutuzumab+klorambucil, mortaliteten vid progredierad sjukdom för obinutuzumab+klorambucil samt behandlingslängd.

TLV:s bedömning: Hälsoekonomiska modeller för cancersjukdomar är ofta i form av Markovmodeller. De olika hälsostadierna i modellen och modellutformandet stämmer överens med tidigare modelleringar av cancersjukdomar som har inkommit till TLV. Modellen använder sig även av en relevant patientpopulation, som stämmer överens med studiedata, i analysen.

TLV:s grundscenarier överensstämmer med företagets, men vi tar inte ställning till vilket som är det mest relevanta behandlingsalternativet (se 1.3.2). TLV presenterar även två ”worst-case-scenarier” i känslighetsanalyser, ett för att belysa hur olika antaganden om tidshorisont och extrapolering av progressionsfri överlevnad påverkar resultaten från den hälsoekonomiska modellen och ett där effekten mellan obinutuzumab+klorambucil och rituximab+bendamustin antas vara lika.

2.1 Effektmått

2.1.1 Klinisk effekt

Patienter befinner sig i det progressionsfria stadiet så länge som de är progressionsfria och inte har avlidit. Sannolikheten att förflytta sig från det progressionsfria stadiet är hämtade från CCL11-studien samt bakomliggande mortalitet. Företaget använder sig av Akaike Information Criterion (AIC[30]), grafisk bedömning, samt kunskap om progressionsfri överlevnad för att utvärdera vilken statistisk fördelning som passar bäst för extrapolering[31] av progressionsfri överlevnad vid behandling med obinutuzumab+klorambucil respektive klorambucil. Baserat på AIC anser företaget att Weibull-fördelningen[32] har bäst passform vid extrapolering för obinutuzumab+klorambucil, respektive log-logistisk för klorambucil.

Progressionsfri överlevnad vid behandling med bendamustin+rituximab härleds från studiedata från de studier som ingår i den indirekta jämförelsen. Hasardkvoten (riskkvoten) mellan obinutuzumab+klorambucil och bendamustin+rituximab beräknas vara ungefär 0,4 i den hälsoekonomiska analysen.

Progressionsfri överlevnad vid behandling med bendamustin i monoterapi härleds delvis från progressionsfri överlevnad för obinutuzumab+klorambucil. För att kunna jämföra obinutuzumab+klorambucil med bendamustin används resultat från Knauf et al. [6, 7] för en indirekt jämförelse. Hasardkvoten mellan obinutuzumab+klorambucil och bendamustin beräknas vara ungefär 0,4 i den hälsoekonomiska analysen.

Från hälsotillståndet progressionsfri överlevnad kan patienter förflytta sig till två hälsotillstånd; progredierad sjukdom eller död. För att beräkna andelen patienter som avlider i progressionsfritt tillstånd använder företaget svensk allmän- och åldersspecifik mortalitet samt mortaliteten från CLL11-studien. I modellen används det högsta av de två värdena, eftersom det inte är troligt att patienter med KLL har lägre dödlighet än den genomsnittliga befolkningen vid samma ålder.

[30] AIC är ett mått på passformen för en statistisk modell givet underliggande data.
[31] Extrapolering innebär att man försöker dra slutsatser om förhållanden där data saknas, baserat på den information som finns om tidigare förhållanden.
[32] Exempel på olika typer av sannolikhetsfördelningar är Weibull, log-normal och log-logistisk fördelning.

Vid varje tidpunkt i modellen är andelen patienter som förflyttar sig från progressionsfritt tillstånd till progredierad sjukdom definierat som andel patienter som lämnar progressionsfritt tillstånd minus de patienter som har avlidit vid den tidpunkten.

I dagsläget är det inte möjligt att statistiskt uppskatta passformen för total överlevnad, på grund av att data ännu inte finns tillgänglig och att det råder allt för stor osäkerhet i Kaplan-Meier-kurvorna. Företaget har därför härlett sannolikheten att avlida efter progredierad sjukdom från CLL5-studien[8] som utvärderade fludarabin mot klorambucil i första linjens behandling hos patienter 65 år eller äldre och avancerad KLL och använder poolad data och exponentialfördelningen (baserat på AIC) för att extrapolera överlevnad efter progression. Förflyttningssannolikheter estimeras på exakt samma sätt vid behandling med bendamustin och bendamustin+rituximab som vid behandling med läkemedlen i CLL11-studien. Modellen tar hänsyn till patientens ålder vid progression när mortaliteten i det progredierade stadiet ska estimeras.

TLV:s bedömning: Det föreligger en del osäkerhet i uppskattningen av total överlevnad efter progression. TLV bedömer dock att antagandena i modellen är rimliga, givet att bättre data inte finns att tillgå.

För progressionsfri överlevnad anser även TLV att Weibull-fördelningen har bäst passform för extrapolering av obinutuzumab+klorambucil-armen, baserat på AIC samt visuell inspektion av kurvorna. Kombinationen obinutuzumab+klorambucil verkar ha bättre effekt än jämförelsealternativen.

2.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Företaget genomförde en systematisk översikt av hälsoekonomiska modeller, men fann ingen livskvalitet som överenstämde med företagets modellstruktur med progressionsfri överlevnad med/utan behandling samt olika sätt att administrera läkemedlen. Efter en genomgång av litteraturen och intervjuer med patienter utvecklades olika hälsotillstånd, vilka validerades av företagets experter:

- Progressionsfri överlevnad, initial och oral behandling
- Progressionsfri överlevnad, initial och intravenös behandling
- Progressionsfri överlevnad, initial behandling, med ökat antal sjukhusbesök
- Progressionsfri överlevnad utan behandling
- Progredierad sjukdom efter första linjens behandling, står ej under behandling
- Progressionsfri överlevnad, erhåller andra linjens behandling
- Progressionsfri överlevnad efter andra linjens, står ej under behandling
- Ytterligare progress efter andra linjens behandling
- Försämring av KLL efter tredje (eller senare) linjes behandling

Företaget genomförde 100 intervjuer mer personer ur normalbefolkningen i Storbritannien, och använde sig av TTO[33] för att härleda livskvalitet.

[33] Time Trade Off (TTO) är en metod som används för att försöka identifiera preferenser när det gäller livskvalitet. Personerna som intervjuas ombeds att tala om hur stor del av sin återstående livstid de är beredda att offra för att bli av med ett eller flera symptom/besvär. Svaren ger en värdering av hur det är att leva med ett visst tillstånd jämfört med att vara fullt frisk.

De sista fem punkterna ovan hör till hälsotillståndet progredierad sjukdom. För att få en kombinerad livskvalitet för det hälsotillståndet togs ett viktad medelvärde fram för de fem hälsotillstånden, se Tabell 6.

Tabell 6 Livskvalitet i base case

Hälsostadie	Livskvalitet
PFS, initial oral behandling	
PFS, initial intravenös behandling	
PFS, initial behandling med ökat antal sjukhusbesök	
PFS utan behandling	
Progredierad sjukdom	

Viss data i tabellen är borttagen då företaget inte eftergivit den sekretess som gäller enligt 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400) och bilagan till offentlighets- och sekretessförordningen (2009:641), punkt 16.

TLV:s bedömning: Den ungefärliga skillnaden mellan det ”bästa” och det ”värsta” hälsotillståndet i modellen om 0,2 är rimlig och är något som förekommer i andra underlag för cancerläkemedel. Företaget har tagit hänsyn till om behandlingen ges oralt eller intravenöst, eftersom detta har påverkan på patienters livskvalitet. Enligt EMA:s utredningsprotokoll genomfördes dock livskvalitetsmätningar under behandlingsperioden med EORTC QLQC30 och QLQ-CLL-16 patientrapporterade frågeformulär. Enligt utredningsprotokollet har hitintills ingen märkbar skillnad i livskvalité identifierats.

2.2 Kostnader och resursutnyttjande

Kostnader är främst hämtade från Södra Regionsvårdsnämnden (2013) [9].

2.2.1 Kostnader för läkemedlet

Patienterna i modellen antas påbörja behandling i cykel 0, alltså i början av modellen, och det är den faktiska dosen som rapporterades i CLL11-studien som används.

Vid varje administration beräknas en ampull av obinutuzumab användas. I de fall där den första dosen ges över två dagar, antar företaget att det är samma ampull som används. För bendamustin finns det olika storlekar på ampullerna (25 mg samt 100 mg), och därför används en optimal kombination av de mindre och större ampullerna. Priset per tablett beräknas genom att ta priset för en förpackning delat på antalet tabletter i förpackningen multiplicerat med det antal tabletter som behövs. Läkemedelskostnaderna presenteras i Tabell 7.

Tabell 7 Läkemedelskostnad

Läkemedel	Kostnad
Obinutuzumab (1000 mg/ampull)	31 763 kronor
Klorambucil (25 tabletter)	598 kronor
Klorambucil (kostnad per tablett)	24 kronor
Klorambucil (50 tabletter)	1 049 kronor
Klorambucil (kostnad per tablett)	21 kronor
Bendamustin (2,5 mg/ml, 5*25 mg injektion)	4 686 kronor
Bendamustin (kostnad per ampull)	937 kronor
Bendamustin (2,5 mg/ml, 5*100 mg injektion)	17 365 kronor
Bendamustin (kostnad per ampull)	3 473 kronor
Rituximab (10 mg/ml, 100 mg)	3 909 kronor
Rituximab (10 mg/ml, 500 mg)	9 635 kronor

2.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

När det gäller vårdkostnader och administreringskostnader gör företaget skillnad på den första och de efterföljande administrationerna.

Den första dosen med obinutuzumab kan ges antingen under en dag eller uppdelat på två på varandra följande dagar. Företaget gör en konservativt antagande om administreringskostnader under båda dagarna. Vad gäller klorambucil som tilläggsbehandling till obinutuzumab antas inga ytterligare kostnader vara associerade med administration av klorambucil. Detta eftersom klorambucil är en tablett och patienter kan bli informerade om hur de ska använda läkemedlet vid samma tidpunkt som de har bokat tid för administrering av obinutuzumab. För efterföljande administrationer inkluderas en kostnad för labbtester och uppföljande telefonkontakt med en specialist inom hematologi.

När klorambucil ges som monoterapi, antar företaget att det första besöket inkluderar ett besök av en sjuksköterska för att patienten ska få information om hur de ska använda läkemedlet och vilka biverkningar som kan uppkomma. Kostnader för administration av klorambucil innefattade, vilket även antogs när klorambucil gavs som tilläggsbehandling till obinutuzumab, kostnader för labbtester och kostnader för uppföljande samtal med en specialist inom hematologi.

Administreringskostnaden (Tabell 8) för bendamustin antas vara lägre än för obinutuzumab i den hälsoekonomiska modellen eftersom det är mindre tidskrävande. Administreringskostnaden innefattar förberedelse av cytostatika och själva administrationen samt månatliga labbtester och uppföljande telefonsamtal med en specialist inom hematologi. Administreringskostnaden för bendamustin+rituximab antas vara samma som för bendamustin i monoterapi.

Tabell 8 Administreringskostnader

Läkemedel/behandling	Administreringskostnader
Obinutuzumab (första behandling)	8 410 kronor
Obinutuzumab+klorambucil (första behandling)	-
Klorambucil (första behandling)	562 kronor
Bendamustin (första behandling)	2 040 kronor
Obinutuzumab (följande behandlingar)	4 205 kronor
Obinutuzumab+klorambucil (följande behandling)	753 kronor
Klorambucil (följande behandling)	753 kronor
Bendamustin (följande behandling)	2 040 kronor

Företaget räknar med kostnader för underhållande vård i progressionsfritt och progredierat tillstånd. För progressionsfritt tillstånd antas en kostnad om 125 kronor per vecka, som innefattar blodprover och hematologbesök var tredje månad. I progredierat tillstånd antas en kostnad om 374 kronor per vecka, som innefattar blodprover och hematologbesök varje månad.

TLV:s bedömning: Företaget har antagit olika kostnader beroende på om det är första behandlingen, eller efterföljande behandlingar. Detta bedömer TLV som ett rimligt antagande.

Företaget har inte räknat med någon ytterligare kostnad för behandling med klorambucil när patienten får obinutuzumab+klorambucil. Ett sådant tillägg skulle kunna innebära en dubbelräkning av kostnaderna eftersom ett ytterligare besök ofta inte är nödvändigt.

2.3 Biverkningar

En andel av de kostnader som uppstår för infusionsrelaterade biverkningar är inkluderade i administreringskostnaden för obinutuzumab (se avsnitt 0), vilka innefattar en dag på hematologavdelning samt dagvård med tillgång till läkare. Ett ytterligare besök hos sjuksyster är inkluderat eftersom patienter med infusionsrelaterade biverkningar kan behöva extra vård från sjukhuspersonal. De infusionsrelaterade biverkningarna hypotoni[34] och bronkospasm[35], antas kräva extra vård och därför antas en kostnad för en dags vistelse på en akutavdelning.

Kostnad för infektion och lunginflammation är hämtade från Södra Regionvårdsnämndens prislista, och kostnad för febril neutropeni är uppskattad utifrån KPP[36] databasen. Andra gradens biverkningar antas kräva tre dagars sjukhusvistelse vid en akutvårdavdelning.

Diarré, trötthet, överkänslighet, slemhinneinflammation, feber och utslag antas kräva labbtester och ett besök hos en hematolog, samt uppföljande labbtester och telefonsamtal från en hematolog. Blodbrist, hematologisk toxicitet så som: leukopeni[37], lymfopeni[38], neutropeni[39], trombocytopeni[40] antas kräva labbtest samt ett telefonsamtal från en hematolog.

I den hälsoekonomiska modellen tar företaget inte hänsyn till hur eventuella biverkningar påverkar patienters hälsorelaterade livskvalitet. Däremot har företaget indirekt inkluderat detta genom att de antagit en något lägre livskvalitet för patienter som får behandling med obinutuzumab+klorambucil, eftersom detta är en aggressiv behandling. Under de första fyra veckorna av behandling med obinutuzumab+klorambucil, antas patienterna ha en livskvalitet om 0,55 och efter de initiala fyra veckorna antas dessa patienter ha en livskvalitet om 0,67.

[34] Lågt blodtryck
[35] Kramp i luftrören
[36] Kostnad per patient
[37] En minskning av antalet cirkulerande vita blodkroppar
[38] Leukopeni= samt minskat antal vita blodceller
[39] Ett onormalt lågt antal neutrofiler
[40] Trombocytopeni= minskat antal blodplättar

3 Resultat

Den bästa uppskattningen av kostnaden per vunnet QALY vid en jämförelse av behandlingseffekter och behandlingskostnader med obinutuzumab+klorambucil gentemot bendamustin+rituximab blir ungefär 75 000 kronor för hela patientpopulationen enligt TLV:s bedömning.

Den bästa uppskattningen av kostnaden per vunnet QALY vid en jämförelse av behandlingseffekter och behandlingskostnader med obinutuzumab+klorambucil gentemot bendamustin blir ungefär 290 000 kronor för hela patientpopulationen enligt TLV:s bedömning.

Den bästa uppskattningen av kostnaden per vunnet QALY vid en jämförelse av behandlingseffekter och behandlingskostnader med obinutuzumab+klorambucil gentemot klorambucil som monoterapi blir ungefär 250 000 kronor för hela patientpopulationen enligt TLV:s bedömning.

I ett ”worst-case-scenario”[41] utifrån företagets grundscenario uppskattas kostnaden per vunnet QALY för obinutuzumab+klorambucil gentemot bendamustin+rituximab, klorambucil i monoterapi samt bendamustin i monoterapi bli ungefär 140 000 kronor, 290 000 kronor respektive 360 000 kronor.

TLV:s grundscenarier, vilka överensstämmer med företagets, redovisas i stycke 3.1 och känslighetsanalyserna redovisas i stycke 3.2.

3.1 Grundscenario

Viktiga antaganden:

- Behandlingstid utifrån studierna
- Weibullfördelning för att extrapolera progressionsfri överlevnad för obinutuzumab+klorambucil
- Ålderjusterad poolad mortalitet efter progression från CLL5-studien
- 15 års tidshorisont
- Faktisk dos utan svinn (vial-sharing)

3.1.1 Obinutuzumab+klorambucil gentemot bendamustin+rituximab

En jämförelse av behandlingseffekt och behandlingskostnad mellan obinutuzumab+klorambucil och bendamustin+rituximab, visar på en skillnad i vunna likvskvalitetsjusterade levnadsår (QALY:s) om ungefär 0,7 och en skillnad i behandlingskostnad om ungefär 50 000 kronor under den valda tidshorisonten om 15 år. Dessa resultat leder till en kostnad per vunnet QALY för obinutuzumab+klorambucil jämfört med bendamustin+rituximab på ungefär 75 000 kronor.

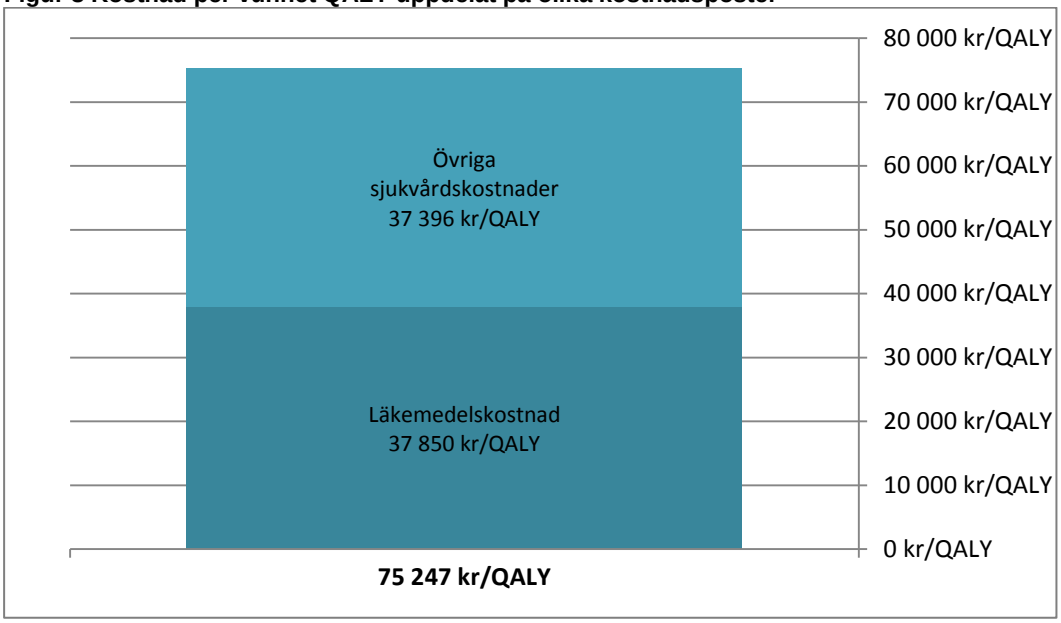
[41] Gompertz-fördelningen för extrapolering av PFS samt 10 års tidshorisont.

Tabell 9 Resultat obinutuzumab+klorambucil gentemot bendamustin+rituximab

	obinutuzumab+ klorambucil	bendamustin+ rituximab	Differens
Läkemedelskostnad	*222 976 kr*	*197 660 kr*	*25 316 kr*
Övriga sjukvårdskostnader	*120 237 kr*	*95 225 kr*	*25 012 kr*
Övriga direkta kostnader	-		-
Kostnader, totalt	343 213 kr	292 885 kr	50 328 kr
Levnadsår (LY)	5,64	4,93	0,71
QALY:s	3,90	3,23	0,67
Kostnad per vunnet levnadsår för obinutuzumab+klorambucil			71 072 kr
Kostnad per vunnet QALY för obinutuzumab+klorambucil			**75 247 kr**

I Figur 9 nedan presenteras kostnaden per vunnet QALY uppdelat på de olika kostnadsposterna. Det är tydligt att det som driver kostnaden per vunnet QALY för obinutuzumab+klorambucil gentemot bendamustin+rituximab är både skillnaden vad gäller övriga sjukvårdskostnader och skillnaden i läkemedelskostnad.

Figur 8 Kostnad per vunnet QALY uppdelat på olika kostnadsposter



3.1.2 Obinutuzumab+klorambucil gentemot bendamustin

En jämförelse av behandlingseffekt och behandlingskostnad mellan obinutuzumab +klorambucil och bendamustin, visar på en skillnad i vunna likvskvalitetsjusterade levnadsår (QALY:s) om ungefär 0,7 och en skillnad i behandlingskostnad om ungefär 195 000 kronor under den valda tidshorisonten om 15 år. Dessa resultat leder till en kostnad per vunnet QALY för obinutuzumab+klorambucil jämfört med bendamustin på ungefär 290 000 kronor.

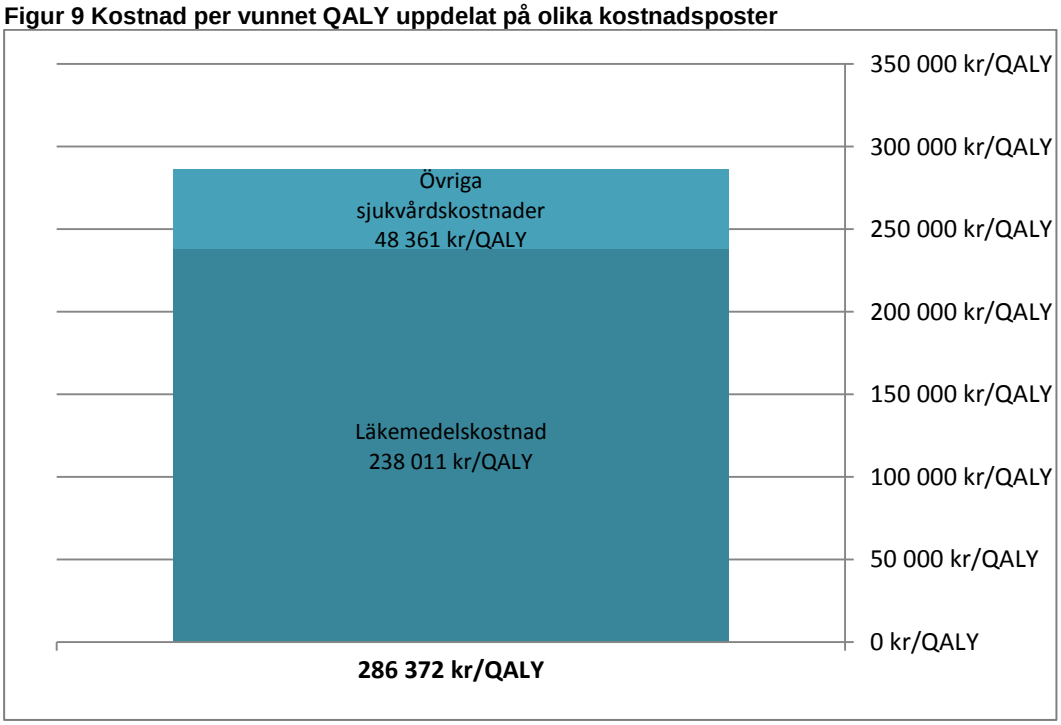
Tabell 10 Resultat obinutuzumab+klorambucil gentemot bendamustin

	obinutuzumab+ klorambucil	bendamustin	Differens
Läkemedelskostnad	*222 976 kr*	*61 583 kr*	*161 392 kr*
Övriga sjukvårdskostnader	*120 237 kr**	*87 445 kr***	*32 793 kr*
Övriga direkta kostnader	-	-	-
Kostnader, totalt	343 213 kr	149 028 kr	194 185 kr
Levnadsår (LY)	5,64	4,92	0,72
QALY:s	3,90	3,22	0,68
Kostnad per vunnet levnadsår för obinutuzumab+klorambucil			268 217 kr
Kostnad per vunnet QALY för obinutuzumab+klorambucil			**286 372 kr**

*Administrering av läkemedel (PFS): 39 673 kronor, Biverkningar (PFS): 5 495 kronor, Stödjande vård (PFS): 17 543 kronor, Genomsnittlig kostnad vid progression: 57 526 kronor
**Administrering av läkemedel (PFS): 6 832 kronor, Biverkningar (PFS): 3 725 kronor, Stödjande vård (PFS): 7 240 kronor, Genomsnittlig kostnad vid progression: 66 124 kronor

I Figur 9 nedan presenteras kostnaden per vunnet QALY uppdelat på de olika kostnadsposterna. Det är tydligt att det som driver kostnaden per vunnet QALY för obinutuzumab+klorambucil gentemot bendamustin är skillnaden i läkemedelskostnad.

Figur 9 Kostnad per vunnet QALY uppdelat på olika kostnadsposter



3.1.3 Obinutuzumab+klorambucil gentemot klorambucil

En jämförelse av behandlingseffekt och behandlingskostnad mellan obinutuzumab+klorambucil och klorambucil som monoterapi, visar på en skillnad i vunna likvskvalitetsjusterade levnadsår (QALY:s) om ungefär 1 och en skillnad i behandlingskostnad på ungefär 250 000 kronor under den valda tidshorisonten om 15 år. Dessa resultat leder till en

kostnad per vunnet QALY för obinutuzumab+klorambucil gentemot klorambucil som monoterapi på ungefär 250 000 kronor.

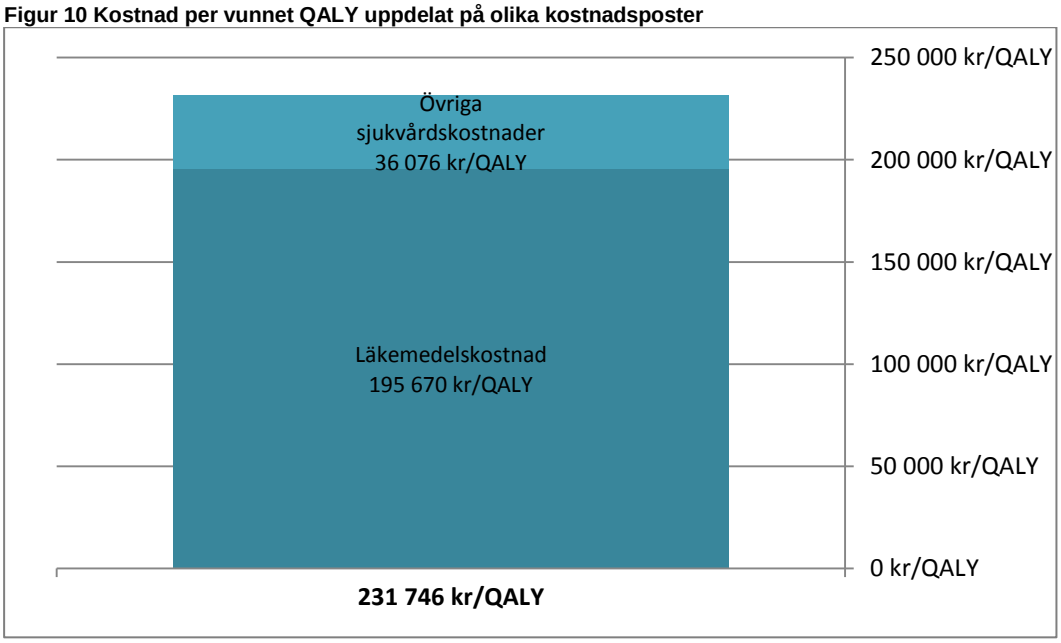
Tabell 11 Resultat obinutuzumab+klorambucil gentemot klorambucil som monoterapi

	obinutuzumab+ klorambucil	klorambucil	Differens
Läkemedelskostnad	*222 976 kr*	*3 702 kr*	*219 274 kr*
Övriga sjukvårdskostnader	*120 237 kr**	*83 921 kr***	*36 316 kr*
Övriga direkta kostnader	-	-	-
Kostnader, totalt	343 213 kr	87 623 kr	255 590 kr
Levnadsår (LY)	5,64	4,50	1,14
QALY:s	3,90	2,89	1,01
Kostnad per vunnet levnadsår för obinutuzumab+klorambucil			223 674 kr
Kostnad per vunnet QALY för obinutuzumab+klorambucil			**253 896 kr**

*Administrering av läkemedel (PFS): 39 673 kronor, Biverkningar (PFS): 5 495 kronor, Stödjande vård (PFS): 17 543 kronor, Genomsnittlig kostnad vid progression: 57 526 kronor
**Administrering av läkemedel (PFS): 9 996 kronor, Biverkningar (PFS): 1 493 kronor, Stödjande vård (PFS): 10 032 kronor, Genomsnittlig kostnad vid progression: 65 924 kronor

I Figur 10 nedan presenteras kostnaden per vunnet QALY uppdelat på de olika kostnadsposterna. Det är tydligt att det som driver kostnaden per vunnet QALY för obinutuzumab+klorambucil gentemot klorambucil är skillnaden i läkemedelskostnad.

Figur 10 Kostnad per vunnet QALY uppdelat på olika kostnadsposter



3.1.4 Obinutuzumab+klorambucil gentemot rituximab+klorambucil

En jämförelse av behandlingseffekt och behandlingskostnad mellan obinutuzumab+klorambucil och rituximab+klorambucil, visar på en skillnad i vunna likvskvalitetsjusterade levnadsår (QALY:s) om ungefär 0,59 och en skillnad i behandlingskostnad på ungefär 150 000 kronor under den valda tidshorisonten om 15 år. Dessa resultat leder till en kostnad per vunnet QALY för obinutuzumab+klorambucil gentemot rituximab+klorambucil på ungefär 250 000 kronor.

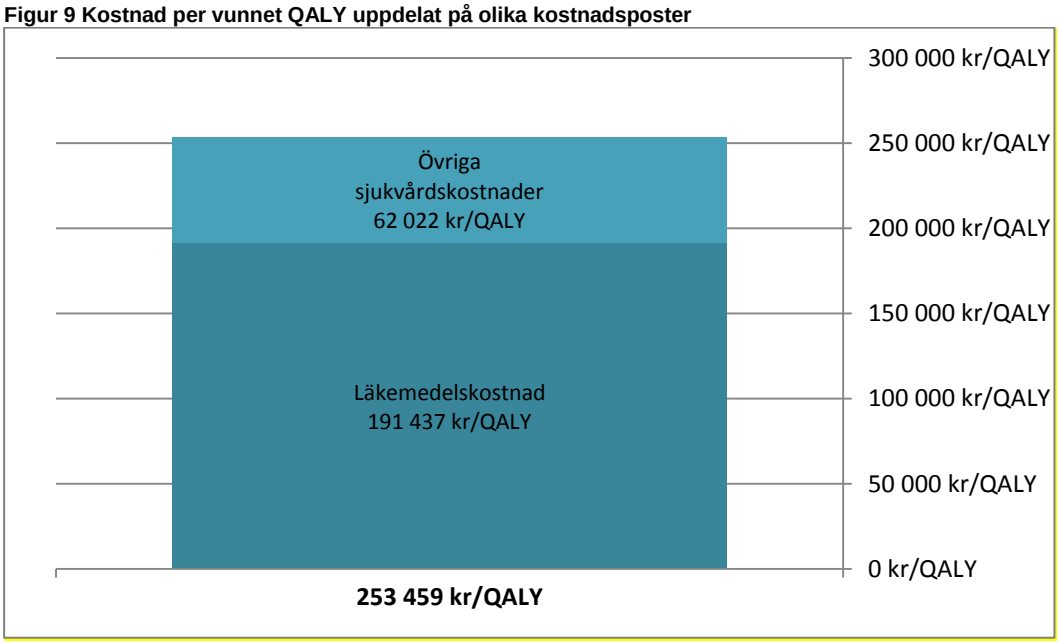
Tabell 12 Resultat obinutuzumab+klorambucil gentemot rituximab+klorambucil

	obinutuzumab + klorambucill	rituximab + klorambucill	Differens
Läkemedelskostnad	*222 796 kr*	*109 848 kr*	*112 948 kr*
Övriga sjukvårdskostnader	*120 237 kr*	*83 644 kr*	*36 593 kr*
Övriga direkta kostnader			-
Kostnader, totalt	343 033 kr	193 492 kr	149 541 kr
Levnadsår (LY)	5,64	5,03	0,61
QALYs	3,90	3,31	0,59
Kostnad per vunnet levnadsår för obinutuzumab+klorambucil			245 149 kr
Kostnad per vunnet QALY för obinutuzumab+klorambucil			**253 459 kr**

*Administrering av läkemedel (PFS): 39 673 kronor, Biverkningar (PFS): 5 495 kronor, Stödjande vård (PFS): 17 543 kronor, Genomsnittlig kostnad vid progression: 57 526 kronor
**Administrering av läkemedel (PFS): 9 996 kronor, Biverkningar (PFS): 1 493 kronor, Stödjande vård (PFS): 10 032 kronor, Genomsnittlig kostnad vid progression: 65 924 kronor

I figur 9 nedan presenteras kostnaden per vunnet QALY uppdelat på de olika kostnadsposterna. Det är tydligt att det som driver kostnaden per vunnet QALY för obinutuzumab+klorambucil gentemot rituximab+klorambucil är skillnaden i läkemedelskostnad.

Figur 9 Kostnad per vunnet QALY uppdelat på olika kostnadsposter



3.2 Känslighetsanalyser

Företaget har genomfört känslighetsanalyser för att undersöka hur resultaten från den hälsoekonomiska modellen påverkas av antaganden i modellen. Känslighetsanalysen visar att modellen är känslig för priset på obinutuzumab, hasardkvoterna för progressionsfri överlevnad från de indirekta jämförelserna, extrapolering av progressionsfri överlevnad vid behandling med obinutuzumab+klorambucil, mortaliteten vid progredierad sjukdom för obinutuzumab+klorambucil samt behandlingslängd.

Som ett ”worst-case-scenario” genomförde TLV en känslighetsanalys där tidshorisonten sattes till 10 år och den mest konservativa statistiska fördelningen för extrapolering av progressionsfri överlevnad (Gompertz) användes. Den analysen resulterade i en kostnad per vunnet QALY för obinutuzumab+klorambucil gentemot bendamustin+rituximab, bendamustin samt klorambucil som monoterapi om ungefär 140 000 kronor, 360 000 kronor respektive 290 000 kronor.

Eftersom jämförelserna gentemot bendamustin+rituximab baseras på en indirekt jämförelse i fyra led genomför TLV en känslighetsanalys där ingen skillnad i effekt antas mellan de olika behandlingarna[42]. Analysen visar att resultaten är känsliga för detta antagande om hasardkvoten. Om hasardkvoten sätts till 1 ökar kostnaden per vunnet QALY ökar till ungefär 3,6 miljoner kronor vid jämförelsen gentemot bendamustin+rituximab. Om hasardkvoten istället sätts till 0,9 det vill säga man antar att obinutuzumab+klorambucil är lite bättre hamnar kostnaden per vunnet QALY på ungefär 470 000 kronor. TLV genomförde även en känslighetsanalys där effekten av obinutuzumab+klorambucil antogs vara underskattad i den indirekta jämförelsen gentemot bendamustin+rituximab och satte därför hasardkvoten till 0,3. Kostnaden per vunnet QALY blev då ungefär 60 000 kronor.

3.3 Osäkerhet i resultaten

TLV bedömer att osäkerheten i jämförelsen av obinutuzumab+klorambucil gentemot klorambucil som monoterapi och kombinationen rituximab+klorambucil är medelhög. Trots att analysen bygger på en direkt jämförande studie, föreligger det alltid en grad av osäkerhet vid extrapolering av studiedata.

Jämförelserna gentemot bendamustin+rituximab samt bendamustin som monoterapi karaktäriseras av en högre osäkerhet relativt den mot klorambucil, eftersom dessa baseras på indirekta jämförelser. TLV bedömer att osäkerheten är mycket hög i de analyserna.

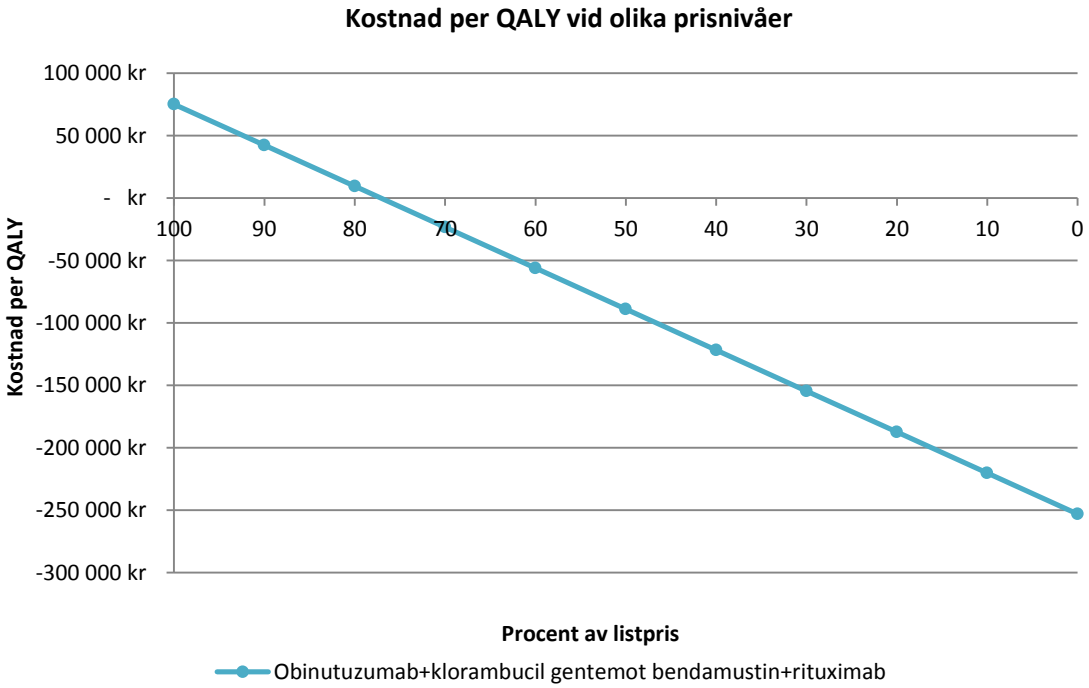
[42] Alltså sätter hasardkvoten till 1

4 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

4.1 Obinutuzumab+klorambucil gentemot bendamustin+rituximab

Med varje steg neråt med 10 procent av läkemedelspriset för obinutuzumab minskar kostnaden per QALY i jämförelse med bendamustin+rituximab med ungefär 33 000 kronor (se Figur 11).

Figur 11 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

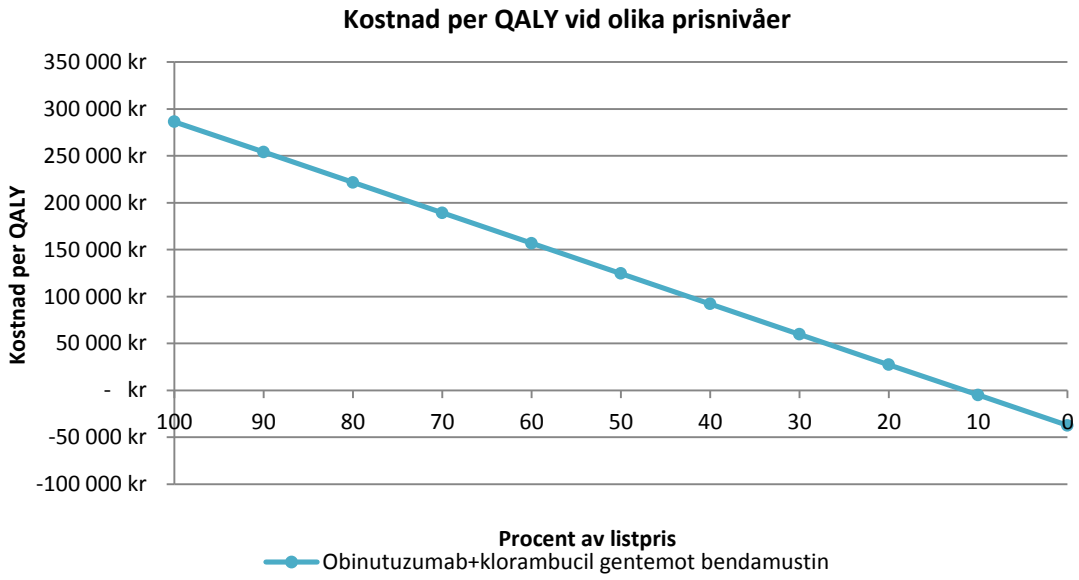


En sänkning av listpriset för obinutuzumab på ungefär 25 procent innebär att kombinationen obinutuzumab+klorambucil är dominant gentemot bendamustin+rituximab, alltså ha en bättre effekt till en lägre kostnad.

4.2 Obinutuzumab+klorambucil gentemot bendamustin

Med varje steg neråt med 10 procent av läkemedelspriset för obinutuzumab minskar kostnaden per QALY i jämförelse med bendamustin med ungefär 32 000 kronor (se Figur 12).

Figur 12 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

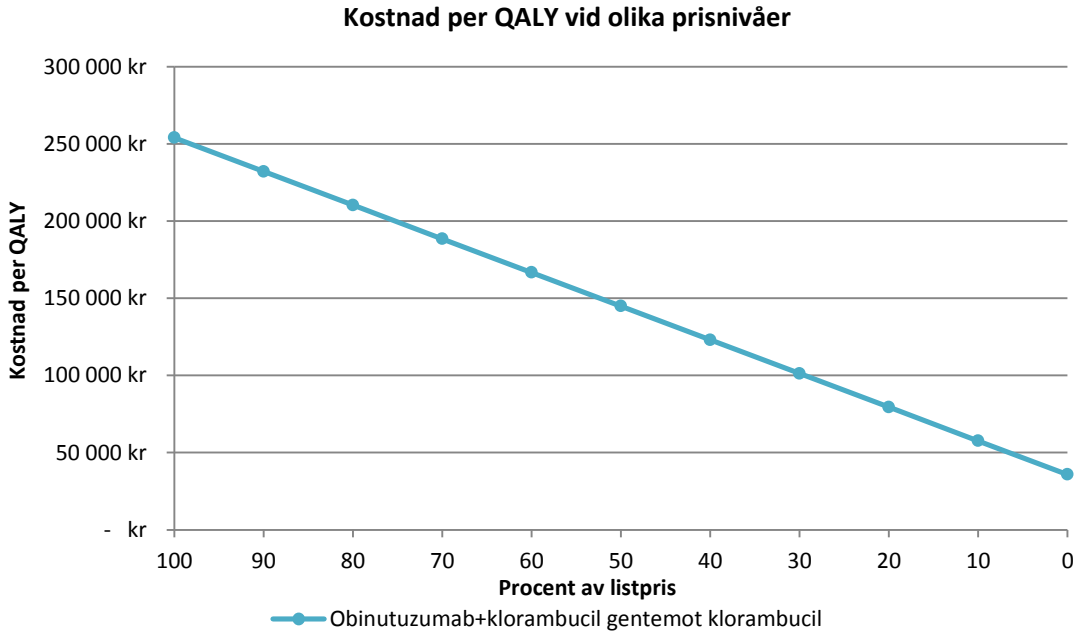


Om läkemedelspriset för obinutuzumab+klorambucil skulle sänkas med ungefär 90 procent skulle behandling med obinutuzumab+klorambucil vara dominant gentemot behandling med bendamustin, alltså ha en bättre effekt till en lägre kostnad.

4.3 Obinutuzumab+klorambucil gentemot klorambucil

Med varje steg neråt med 10 procent av läkemedelspriset för obinutuzumab minskar kostnaden per QALY i jämförelse med klorambucil som monoterapi med ungefär 22 000 kronor (se
Figur **13**).

Figur 13 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

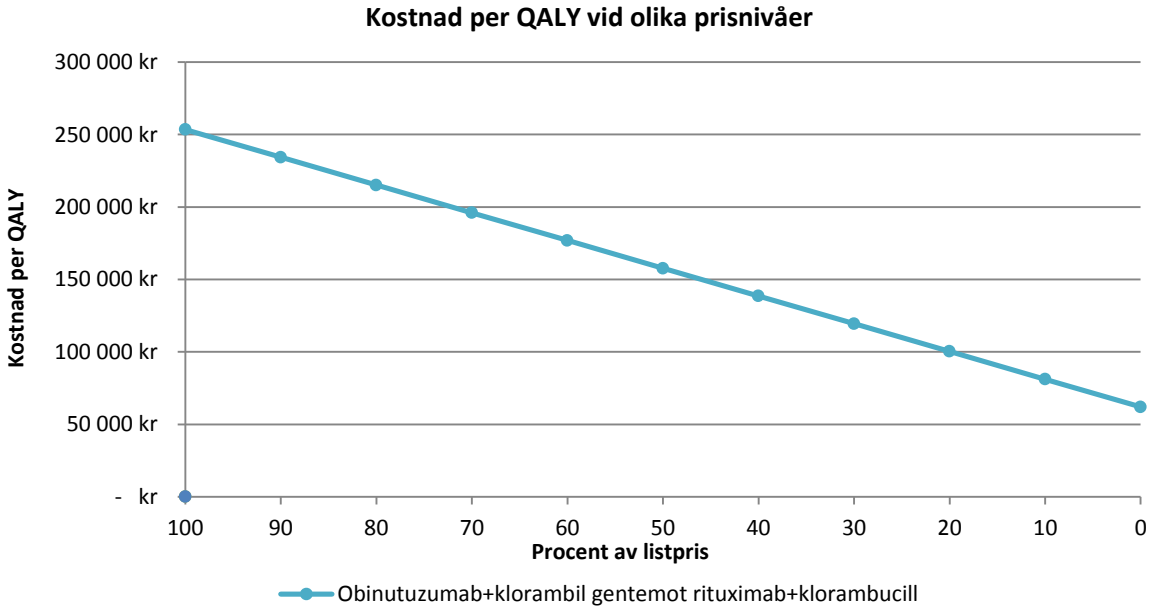


Även om obinutuzumab skulle tillhandahållas helt utan kostnad kvarstår mer än 30 000 kronor per vunnet QALY. Det beror på att det är en hög andel övriga vårdkostnader finns kvar även när läkemedlet i sig inte kostar något.

4.4 Obinutuzumab+klorambucil gentemot rituximab+klorambucil

Med varje steg neråt med 10 procent av läkemedelspriset för obinutuzumab minskar kostnaden per QALY i jämförelse med rituximab+klorambucil med ungefär 19 000 kronor (se Figur 14).

Figur 14 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer



Även om obinutuzumab skulle tillhandahållas helt utan kostnad kvarstår mer än 50 000 kronor per vunnet QALY. Det beror på att det är en hög andel övriga vårdkostnader finns kvar även när läkemedlet i sig inte kostar något.

4.5 Budgetpåverkan

Företaget uppger att ungefär 30-35 patienter kommer behandlas varje år. Antagandet baserar företaget på en rapport från blodcancerregistret[1] med 326 behandlade över 5 år och där ungefär 50 procent behandlas med fludarabin+cyklofosfamid+rituximab i första linjen).

En beräknad försäljning per år av obinutuzumab blir då 6,7 – 7,8 miljoner kronor.

TLV:s bedömning: Utifrån den kunskap, för den aktuella indikationen som finns idag bedömer TLV att antagandet är rimligt. Antalet patienter med behandlingskrävande KLL i första linjen är dock troligen något högre.

5 Subvention och prisnivåer andra länder

Ej aktuellet då ingen utvärdering finns tillgänglig från andra länders subventionsmyndigheter så som NICE eller SMC i Storbritannien.

6 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.

7 Sammanvägning

TLV anser att det är relevant att jämföra behandlingseffekter och kostnader med obinutuzumab+klorambucil gentemot behandlingseffekter och kostnader med bendamustin+rituximab, bendamustin, rituximab+klorambucil samt klorambucil.

Jämförelsen mot klorambucil i monoterapi liksom kombinationen rituximab+klorambucil bygger på en direkt jämförande studie. Inklusionen för denna del av studien som studerar rituximab+klorambucil är avslutad men uppföljning pågår fortfarande (tills OS är uppnått). Jämförelserna och gentemot bendamustin+rituximab och bendamustin i monoterapi bygger på indirekta jämförelser vilket ger en högre osäkerhet. Framförallt jämförelsen med bendamustin+rituximab anses som mycket osäker då den går genom studier fyra led som bland annat går genom behandling med fludarabin, en behandling som inte är aktuell för patienter aktuella för obinutuzumab.

Kostnaden per vunnet QALY vid jämförelse gentemot bendamustin+rituximab blir ungefär 75 000 kronor, vid jämförelse gentemot bendamustin ungefär 290 000 och vid jämförelse gentemot klorambucil som monoterapi ungefär 250 000 kronor. I en känslighetsanalys med ”worst-case-scenario” hamnar motsvarande siffror på 140 000 kronor, 360 000 kronor respektive 290 000 kronor. För jämförelsen gentemot rituximab+klorambucil blir kostnaden per vunnet QALY cirka 250 000 kronor.

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

8 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] T. L. Parker and M. P. Strout, "Chronic lymphocytic leukemia: prognostic factors and impact on treatment," *Discov Med,* vol. 11, pp. 115-23, Feb 2011.

[4] V. Goede, K. Fischer, R. Busch, A. Engelke, B. Eichhorst, C. M. Wendtner*, et al.*, "Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions," *N Engl J Med,* vol. 370, pp. 1101-10, Mar 20 2014.

[5] National Institute for Health and Care Excellence, NICE. (2011, 2014-09-12). *Bendamustine for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia*. Available: https://www.nice.org.uk/Guidance/TA216

[6] W. U. Knauf, T. Lissitchkov, 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.

[7] 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.

[8] B. F. Eichhorst, R. Busch, S. Stilgenbauer, M. Stauch, M. A. Bergmann, M. Ritgen*, et al.*, "First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia," *Blood,* vol. 114, pp. 3382-91, Oct 15 2009.

[9] Södra Regionsvårdsnämnden, "Regionala priser och ersättningar för Södra sjukvårdsregionen 2014," 2013.

9 Bilagor

9.1 ECOG funktionsstatus

ECOG PERFORMANCE STATUS*	
Grade	ECOG
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours
3	Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of waking hours
4	Completely disabled. Cannot carry on any selfcare. Totally confined to bed or chair
5	Dead

* As published in Am. J. Clin. Oncol. *Oken, M.M., Creech, R.H., Torey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 5:649-655, 1982*

The ECOG Performance Status is in the public domain therefore available for public use. To duplicate the scale, please cite the reference above and credit the Eastern Cooperative Oncology Group, Robert Comis M.D., Group Chair.

9.2 Stadieindelning av KLL enligt Binet

Stadieindelningen av KLL enligt Binet har tre olika stadier.

Stadium A – Lymfkörtelförstorning i mindre än tre ”lymfområden” samt höga värden av vita blodkroppar.
Stadium B – Lymfkörtelförstorning av mer än tre ”lymfområden” samt höga värden av vita blodkroppar.
Stadium C – Förstorade lymfkörtlar eller förstorad mjälte, höga värden av vita blod-kroppar 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.