

Underlag för beslut i landstingen

Ribovact (bendamustin)

Utvärderad indikation

Indolenta non-Hodgkin-lymfom som monoterapi hos patienter vars sjukdom förvärrats under eller inom 6 månader efter behandling med rituximab eller en rituximab-innehållande regim.

Klinikläkemedelsprojektet

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

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

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

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

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



Sofia Wallström
Generaldirektör

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Kajsa Corcoran (medicinsk utredare), Martin Johannsen (hälsoekonom) och Ulrika Ternby (jurist)

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

Företag: Mundipharma AB

Diarienummer: 1856/2014

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

- Lymfom är en cancerform som uppstår från immunsystemet. En del lymfom är aggressiva medan andra är mer långsamt växande. Långsamt växande lymfom kallas indolenta lymfom (iNHL). iNHL drabbar cirka 500 patienter/år i Sverige, och cirka 200 av dessa kräver behandling vid diagnos. Medianåldern när patienterna insjuknar är 67 år och patienterna överlever i genomsnitt i 10 år.
- Bendamustin (B) är godkänt för att användas vid behandling av Indolenta non-Hodgkin-lymfom hos patienter som har progredierat i sin sjukdom under eller inom 6 månader efter behandling med rituximab eller en rituximab-innehållande regim.
- Vi bedömer att svårighetsgraden för det aktuella tillstånd som ska behandlas är hög på grund av återfall efter tidigare behandling och därmed på sikt förväntad dålig prognos.
- Svenska riktlinjer (Svenska lymfomgruppen 2011) anger att man vid påtagligt symptomgivande, spridd sjukdom oftast väljer mellan behandlingarna rituximab i kombination med cellgifter (R-CHOP) och rituximab i kombination med bendamustin (B-R) i första linjen. Efter R-CHOP ges ofta underhållsbehandling med rituximab under två år.
- Effekten av bendamustin givet som *sviktbehandling* vid iNHL har undersökts i två öppna, kontrollerade studier på totalt 177 patienter som inte fått tillfredsställande effekt av rituximab ensamt eller i kombination med andra läkemedel. Drygt tre fjärdedelar av patienterna svarade på behandling med bendamustin och varaktigheten av effekten var mellan fem och nio månader. Vanliga biverkningar var huvudvärk, blodpåverkan, illamående och kräkningar.
- Viktiga faktorer för kostnadseffektiviteten:
 - Hur lång tid patienterna har effekt av behandlingen med bendamustin
 - Hur stor andel patienter som svarar på behandling i andra linjen
- Priset för bendamustin som används i den hälsoekonomiska modellen är 17 360 kronor per förpackning (5 x 100 mg injektionsflaska).
- Osäkerheten i resultaten är medelhög och beror främst av osäkerheten kring patienternas genomsnittliga livskvalitet samt andelen patienter som svarar med partiell eller komplett remission vid behandling med B-R eller B givet som andra linjens terapi.
- Kostnaden per vunnet QALY för bendamustin bedöms vara 420 000 kronor jämfört med R-CHOP.

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

Innehållsförteckning

1	Medicinskt underlag.....	1
1.1	Indolenta Non-Hodgkins Lymfom (iNHL)	1
1.2	Läkemedlet.....	1
1.3	Aktuella behandlingsrekommendationer, jämförelsealternativ och svårighetsgrad.....	1
1.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	2
2	Hälsoekonomi Ribovact(bendamustin)	4
2.1	Effektmått	6
2.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	9
3	Resultat	12
3.1	TLV:s grundscenario	12
3.2	Företagets grundscenario.....	13
4	Den etiska plattformen.....	16
5	Sammanvägning.....	16
6	Referenser.....	17

1 Medicinskt underlag

1.1 Indolenta Non-Hodgkins Lymfom (iNHL)

Lymfom är en cancerform som utgår från immunsystemet. Det finns ett 50-tal olika undergrupper beroende på olika kriterier¹. En del lymfom är aggressiva medan andra är mer långsamt växande. Långsamt växande lymfom kallas indolenta lymfom (iNHL). iNHL drabbar cirka 500 patienter/år i Sverige, och cirka 200 av dessa kräver behandling vid diagnos, medan vissa behöver behandling senare. Medianåldern när patienterna insjuknar är 67 år och patienterna överlever i genomsnitt i 10 år.[1]

Lymfom delas in i olika stadier beroende på utbredning:

Stadium I - sjukdomen är begränsad till ett område i kroppen.

Stadium II - sjukdomen finns på två eller flera ställen, men bara i ena halvan av kroppen (över eller under diafragma).

Stadium III - sjukdomen finns i lymfknutor både över och under diafragma.

Stadium IV - spridd sjukdom, till exempel till benmärg, lever eller till andra icke lymfatiska organ.[2]

1.2 Läkemedlet

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

1.2.1 Indikation

Bendamustin är godkänt att användas som singelterapi vid behandling av Indolenta non-Hodgkin-lymfom hos patienter som har progredierat i sin sjukdom under eller inom 6 månader efter behandling med rituximab eller en rituximab-innehållande regim.

1.2.2 Verkningsmekanism

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

1.2.3 Dosering/administrering

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

Vid indolenta non-Hodgkin-lymfom som inte svarar på behandling med rituximab ges bendamustin i dosen 120 mg/m² kroppsytta dag 1 och 2; var 3:e vecka.

Behandlingen ska upphöra eller skjuts upp om antalet vita blodkroppar eller blodplättarna sjunker för mycket. Behandlingen kan fortsätta när blodvärdena ökat igen (för exakta värden se Produktresumén)[3].

1.3 Aktuella behandlingsrekommendationer, jämförelsealternativ och svårighetsgrad

1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Det finns effektiva behandlingar mot indolenta lymfom. Behandlingarna är dock som regel inte botande och behandlingen måste upprepas, ofta vid ett flertal tillfällen. Vilken behandling som väljs beror bland annat på undertyp av lymfom och vilket stadium sjukdomen befinner sig i.

¹ Ca 90 % utgår från B-cellslinjen och 10% från T-cellslinjen.

För patienter med lokaliserad sjukdom (endast en drabbad lymfkörtel) kan lokal strålbehandling vara botande. För den stora gruppen med generaliserad sjukdom är strategin att följa sjukdomens utveckling och ge behandling först när patienten får symtom eller stor tumörbörda.[2]

I de nationella riktlinjerna för follikulära lymfom (den största undergruppen av iNHL) från 2013, anges rituximab tillsammans med antingen cellgiftskombinationen CHOP² (R-CHOP) eller bendamustin (BR) vara alternativ både som första linjens behandling och vid återfall. BR bedöms dock vara ett förstahandsalternativ med följande motivering enligt Svenska riktlinjer.[4]

“R-bendamustin x 6 rekommenderas i först hand, då R-bendamustin (90 mg/m², dag 1 och 2 och rituximab 375 mg/m² dag 1, var 4:e vecka) i en randomiserad studie visat sig ge en längre PFS³ än R-CHOP (Rummel, Lancet 2013). R-bendamustin ger sällan håravfall, saknar hjärttoxicitet och ger färre infektiösa komplikationer än R-CHOP”

1.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget anför följande:

”Svenska riktlinjer säger att man väljer mellan behandlingarna R-CHOP och BR i första linjen för follikulära lymfom och därför ses R-CHOP som ett relevant jämförelsealternativ i den hälsoekonomiska analys av BR som senare redovisas. Nedan beskrivs de kliniska skillnaderna mellan BR och R-CHOP i en studie av M. Rummel et al [5]:

Resultaten i studien visar att det är stor skillnad i progressionsfri överlevnad mellan BR och R-CHOP. 69,5 månader för BR jämfört med 31,2 månader för R-CHOP. Detta återspeglas i de svenska riktlinjerna. Det finns inga belägg i studier att man skall förskriva rituximab i underhållsbehandling efter behandling med BR, således nämns även detta i de Svenska riktlinjerna.”

TLV:s bedömning: TLV har inget att invända mot företagets val av jämförelsealternativ då detta är standard enligt nyligen publicerade riktlinjer.

1.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s bedömning: TLV bedömer i samråd med de anlitade kliniska experterna att svårighetsgraden för patienter med symptomgivande sjukdom i primärt behandlingsskede är medelhög. I senare skeden av sjukdomen bedöms svårighetsgraden som hög på grund av en dålig prognos för patienter som behöver andra linjens behandling.

1.4 Klinisk effekt och säkerhet

1.4.1 Kliniska studier

Den godkända indikationen för indolenta non-Hodgkin-lymfom baseras på två okontrollerade, öppna, multicenterstudier på totalt 177 patienter.

I den ena studien inkluderades 100 patienter med indolenta non-Hodgkin-lymfom av B-cellstyp, som inte fått effekt av rituximab som enda läkemedel eller i en kombination av läkemedel. Patienterna i studien fick behandling med bendamustin som enda medel och

² cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin och prednison

³ PFS = Progressionsfri överlevnad. Den tid som cancersjukdomen inte fortskrider/försämras.

behandlingen planerades för minst 6 cykler. Behandlingens längd berodde på hur patienten svarade på behandlingen.

Den totala andelen patienter som svarade på behandlingen var 75 %, varav 17 % med komplett svar och 58 % med partiellt svar. Bedömningen gjordes av en oberoende granskningskommitté. Mediantiden då sjukdomen var i remission (utan symptom) var 40 veckor.[6]

Den andra studien omfattade 77 patienter med indolenta eller transformerade non-Hodgkin-lymfom som inte fått effekt av rituximab som enda läkemedel eller i en kombination av läkemedel.

Den totala andelen patienter som svarade på behandlingen var 76 % och mediantiden som sjukdomen var i remission var 5 månader (29 [95 % KI 22,1; 43,1] veckor).[3]

Biverkningar enligt produktresumén

Den vanligaste biverkningen var huvudvärk. Andra vanliga biverkningar var blodpåverkan (leukopeni, trombopeni), allergiska reaktioner (främst i huden), feber, illamående och kräkningar.[3]

TLV:s bedömning: Studierna är små och inte kontrollerade vilket är till deras nackdel. Något som talar till dess fördel är att granskningen av resultaten genomfördes av en oberoende granskningsnämnd.

2 Hälsoekonomi Ribovact(bendamustin)

Företaget har inkommit med en hälsoekonomisk modell som jämför kostnader och hälsoeffekter mellan patienter som vid första linjen kombinationsbehandlats med bendamustin och Rituximab (B-R) alternativt Rituximab och cytostatika (R-CHOP). Patientgruppen utgörs av patienter med symtomgivande, behandlingskrävande iNHL. Behandlingsarmarna för patienterna som får B-R respektive R-CHOP i första linjen illustreras i figur 2 och 3 nedan.

Det centrala i den hälsoekonomiska modellen är att patienter som behandlas med B-R i första linjen får en betydligt bättre klinisk effekt än patienter som återfallsbehandlas (andra linjen) med B eller B-R. Detta återspeglas även i klinisk praxis, vilket innebär att det centrala i analysen är behandlingseffekten av B-R i första linjen. Eftersom patienter som behandlats med B-R i första linjen behandlas med R-CHOP eller CHOP i andra linjen samt att patienter som behandlats med R-CHOP i första linjen behandlas med B-R eller B i andra linjen blir skillnaden i läkemedelskostnad marginell mellan de båda behandlingsarmarna. Det som gör att den totala kostnaden blir högre för patienter som får B-R istället för R-CHOP i första linjen är att dessa patienter i högre utsträckning får underhållsbehandling med Rituximab efter andra linjens induktionsbehandling.

Företagets modell skattar tiden som patienterna tillbringar i de olika hälsotillstånden, progressionsfri överlevnad vid första linjens behandling (PFS₁), progressionsfri överlevnad vid andra linjens behandling (PFS₂), progredierad sjukdom (PDS) och död.

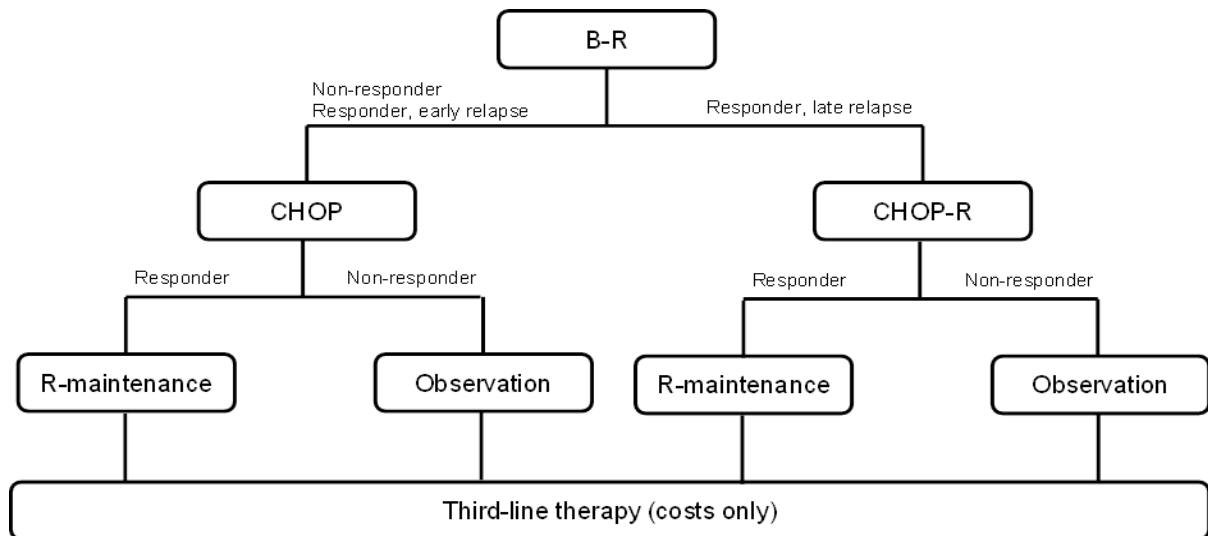
Samtliga patienter träder in i modellen i hälsotillståndet progressionsfri överlevnad vid första linjens (PFS₁). Tiden som patienterna befinner sig i progressionsfri överlevnad beror på hur de svarar på induktionsbehandlingen⁴. Patienter med komplett respons (CR) och partiell respons (PR) antas ha förlängd tid till sjukdomsprogression jämfört med patienter som inte uppvisat någon respons (NR).

Patienter som inte svarar på induktionsterapin vid första linjen eller svarar men som får ett återfall förflyttas i modellen till hälsostadiet progressionsfri överlevnad vid andra linjen (PFS₂). Patienter med PR, CR upplever förlängd tid till sjukdomsprogression jämfört med patienter som inte uppvisat någon respons (NR).

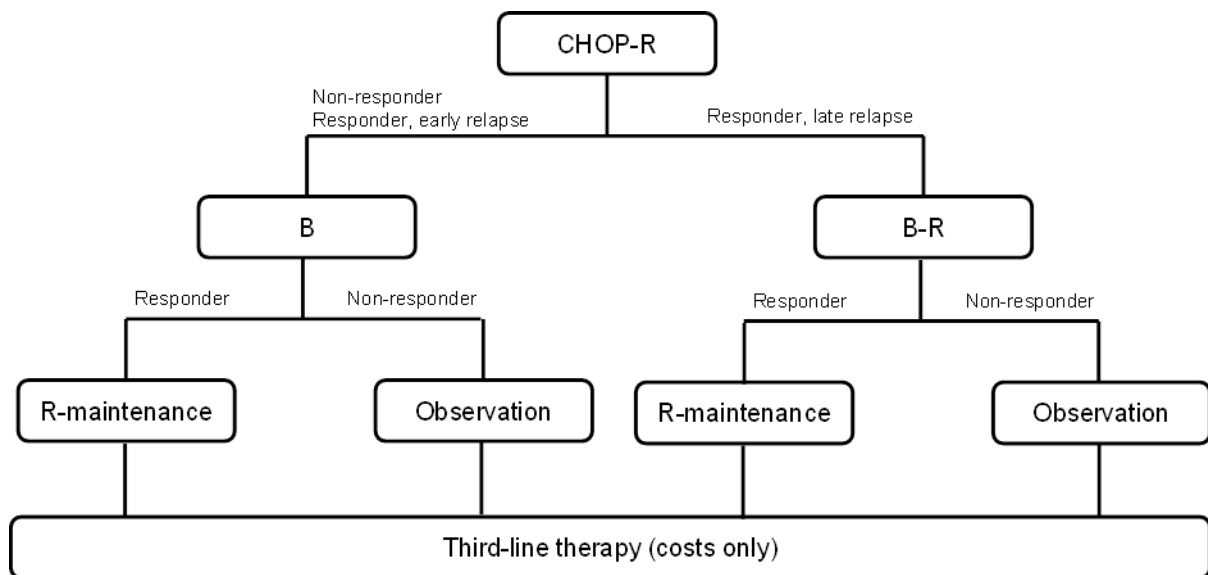
Patientdata har hämtats från den kliniska StiL-studien [7], där genomsnittsåldern är 67 år och andelen män är 54 procent. Tidshorisonten i modellen är 25 år. Kostnader och hälsoeffekter har diskonterats med 3 procent.

⁴ Initialt behandlas patienterna med B-R eller R-CHOP i första linjen under en period av knappt sex månader.

Figur 2. Behandlingsträd för B-R i första linjen.



Figur 3. Behandlingsträd för R-CHOP i första linjen.



TLV:s bedömning: Vi bedömer att modellstrukturen är rimlig. Det är en struktur som ofta används vid cancersjukdomar och som passar bra för ändamålet.

TLV bedömer i samråd med våra kliniska experter att behandlingsträden är rimliga även om R-maintenance (underhållsbehandling med Rituximab) inte ges efter induktionsbehandling med B eller B-R, (d.v.s. R-maintenance stryks från figur 3).

Modellens tidshorisont på 25 år förefaller vara orimligt lång eftersom den inte speglar patientgruppens långtidsöverlevnad. Detta spelar däremot ingen större roll då modellen skattar en total överlevnad på 8-9 år, vilket är i linje med data från befintliga cancerregister över patienter med första linjens behandlingskrävande iNHL. Bland annat anger Stockholms Läns Landsting (SLL) i sina riktlinjer att långtidsöverlevnaden för patienter med första linjens behandlingskrävande iNHL ligger mellan ungefär 8-10 år.

2.1 Effektmått

2.1.1 Klinisk effekt

Det primära effektmåttet i den hälsoekonomiska modellen är progressionsfri överlevnad. Sekundära effektmått i modellen är total överlevnad och andelen patienter med komplett respons.

Kliniska effektdata över progressionsfri (PFS₁) och total överlevnad (OS₁) vid första linjen har inhämtats från en randomiserad fas-3 studie (StiL⁵). I StiL-studien var median progressionsfri överlevnad 69,5 respektive 31,5 månader för patienter som fått B-R respektive R-CHOP i första linjen.

Data över progressionsfri (PFS₂) och total överlevnad (OS₂) vid andra linjens behandling har inhämtats från andra studier [8, 9]. Dessa studier har utvärderat behandlingseffekten av R-CHOP hos patienter som fått återfall efter första linjens behandling.

För att kunna dra slutsatser om överlevnad bortom tidpunkten för den kliniska studien har företaget extrapolerat överlevnaden med hjälp av olika sannolikhetsfördelningar⁶. Valet av sannolikhetsfördelning baseras på kurvornas statistiska⁷ och visuella passform. I figur 4 illustreras extrapoleringen av PFS₁ för B-R respektive R-CHOP. PFS₁ har extrapolerats med hjälp av den log-normala fördelningen.

I figur 5 illustreras extrapoleringen av PFS₂ för B-R respektive R-CHOP. Progressionsfri överlevnad vid andra linjens behandling (PFS₂) har också extrapolerats med den log-normala fördelningen.

I företagets grundscenario skattar modellen en genomsnittlig livslängd på 8,84 respektive 8,11 år för patienter som erhållit B-R respektive R-CHOP i första linjen. Denna överlevnadsvinst på 0,7 år drivs av den genomsnittliga förlängningen av PFS₁ på ungefär 1,6 år för patientgruppen som fått B-R i första linjen.

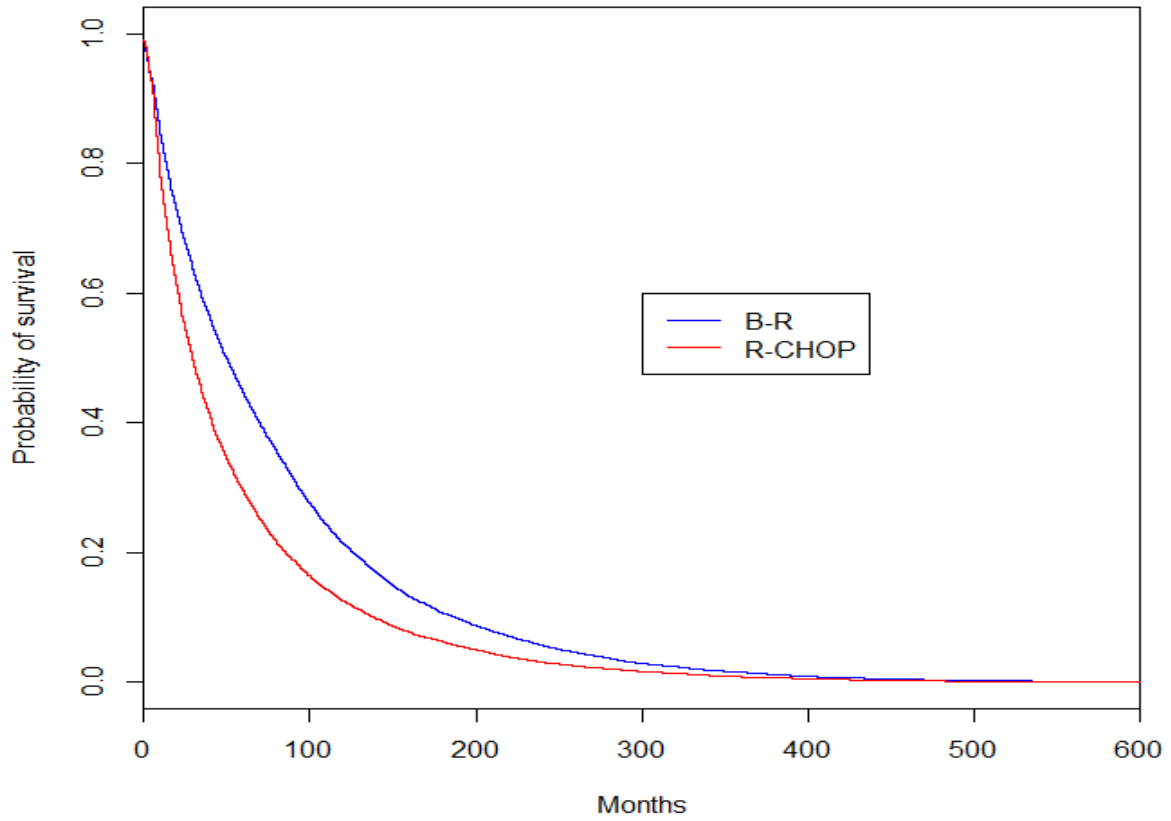
Figur 4. Extrapolering av PFS₁ upp till 25 år för patienter som fått B-R respektive R-CHOP i första linjen.

⁵ Study Group Indolent Lymfomas (2003). I StiL utvärderades PFS₁ för patienter som fått B-R respektive R-CHOP.

⁶ Weibullfördelningen, exponentiella fördelningen, log-logistisk fördelning samt log-normal fördelning.

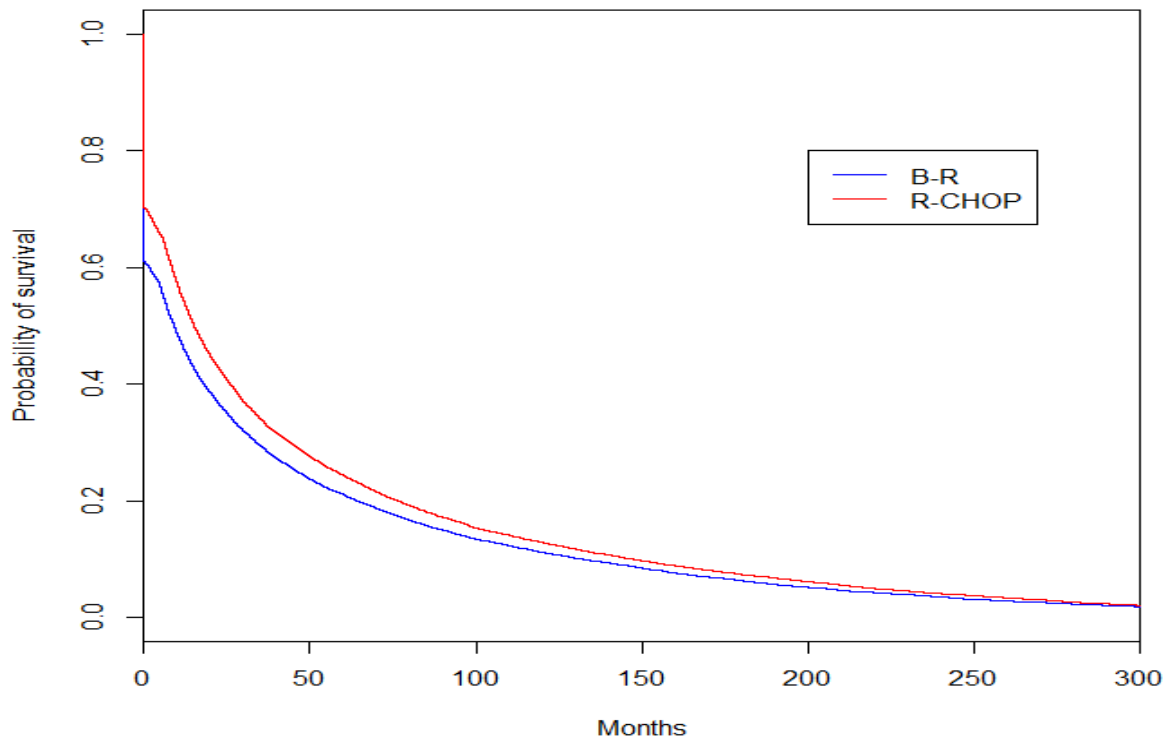
⁷ Med statistisk passform avses informationskriterium som anger hur väl en skattad kurva passar gentemot Kaplan-Meier data. Företaget har använt sig av AIC och BIC som är vanligen använda verktyg till att bedöma statistisk anpassning. Ju lägre AIC och BIC-värde som en kurva har desto bättre statistisk passform.

KM for PFS1, long term extrapolation



Figur 5. Extrapolering av PFS1 för patienter med partiell respons vid PFS2.

KM for PFS2



TLV:s bedömning: Det centrala i överlevnadsanalysen är varaktigheten av bendamustins behandlingseffekt. I företagens grundscenario antas att behandlingseffekten varar livet ut för de patienter som svarar på B-R i första linjen. I modellen är behandlingseffekten betydligt kortare för de patienter som fått B-R i andra linjen.

TLV bedömer att en livslång effekt av bendamustin i första linjen inte är rimlig. Vi anser istället att median överlevnad PFS1 från StiL-studien (69 månader) är mer trolig.

TLV:s kliniska experter anger att patienter som får Bendamustin vid återfall, med eller utan rituximab, har en väsentligt kortare varaktighet av effekten än vid första linjens behandling, vilket är ett generellt fenomen vid all behandling av icke-botbar cancer, och är i enlighet med flera kliniska studier [10, 11]. Den samlade bedömningen från dessa studier är att det inte är troligt att patienter som svarat på bendamustin i andra linjen befinner sig längre i PFS2 än 24 månader. Tiden som patienterna befinner sig i PFS2 varierar beroende på sjukdomens aggressivitet.

I företagens grundscenario förlängs den totala överlevnaden för patienter som fått B-R i första linjen. TLV har inte studiedata som stödjer detta. Däremot bedömer vi det som troligt att förlängningen av PFS1 eventuellt kan resultera i en förlängning av total överlevnad. Detta baseras på antagandet att tiden i progredierad sjukdom inte skiljer så mycket mellan de båda patientgrupperna.

I modellen antar företaget att andelen respondenter som svarat på induktionsbehandling i andra linjen är lika hög oavsett om patienterna induktionsbehandlats med B-R eller R-CHOP. Detta bedömer vi som osäkert eftersom företaget enbart utgått från studier med effektdata för patienter som fått R-CHOP i andra linjen. Vi tycker istället att effektdata för patienter som fått B-R i andra linjen är rimligare att hämta från studier som utvärderat patienter som fått B-R i andra linjen [10].

2.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Indolenta/lågmaligna Non-Hodgkins lymfom (iNHL) är en obotlig sjukdom och har enligt flera studier en negativ inverkan på patienternas hälsorelaterade livskvalitet [12-14]. Livskvalitetsvikter samlades inte in i StiL-studien utan har istället hämtats från andra studier som utvärderat livskvaliteten hos patienter med avancerad NHL.

I företagens grundscenario används nyttovikter från Wild et al (2008)⁸. I Wild mättes livskvaliteten vid hälsotillstånden; sjukdomsfri, komplett respons mot terapi, partiell respons mot terapi, aktiv sjukdom – nyligen diagnosticerad, aktiv sjukdom – återfall.

I studien fick patienterna ange sin hälsorelaterade livskvalitet genom att besvara frågeformuläret EQ-5D⁹. Svaren från EQ-5D har därefter konverterats till QALY-vikter med hjälp av den brittiska tariffen¹⁰ [15]. Nyttovikten för de olika hälsotillstånden presenteras i tabell 1. Från tabellen framgår att medelnyttan för patienter med aktiv men nyligen diagnosticerad sjukdom var 0,83 medan den var 0,62 för patienter med sjuksomsåterfall.

⁸ I Wild utvärderades 222 patienter med indolent NHL och ECOG mellan 0-2 i Storbritannien.

⁹ EQ-5D är ett livskvalitetsinstrument innehållande fem frågor med vardera tre svarsalternativ. De fem frågorna är rörlighet, hygien, huvudsakliga aktiviteter, smärtor/besvär, oro/nedstämdhet. De tre svarsalternativen är: inga problem/svårigheter, vissa problem/svårigheter och stora problem/svårigheter.

¹⁰ Tariffer skapas genom att ett stort antal människor skattar olika svars kombinationer till EQ-5D med TTO (Time trade off). TTO innebär att patienterna får välja mellan att leva ett visst antal år i nuvarande hälsotillstånd eller att leva ett mindre antal år i fullt friskt tillstånd.

I företagets grundscenario har nyttovikterna från de tre bästa hälsotillstånden i studien aggregerats (slagits ihop) så att alla typer av respondenter (komplett, partiell och ingen respons) PFS1 och PFS2 får samma livskvalitet. Detta ger en nyttoikt på 0,805 både vid PFS1 och PFS2 (tabell 2). Denna aggregering gjordes för att nyttoiken skulle baseras på ett större urval patienter och för att National Institute of Clinical Healthcare (NICE) ansåg att livskvalitet inte bör skilja mellan patienter som uppvisat komplett respons vid första eller andra linjen[16]. I progredieringsstadiet har företaget antagit en nyttoikt på 0,74. I tabell 2 anges nyttovikterna som anges i både TLV:s och företagets grundscenario.

Tabell 1 Nyttovikter för respektive hälsotillstånd, hämtade från Wild et al (2010).

Hälsotillstånd	Nyttovikter
Aktiv sjukdom nyligen diagnosticerad	0,83
Komplett respons mot terapin	0,79
Partiell respons mot terapin	0,77
Aktiv sjukdom återfall	0,62

Tabell 2. Aggregerade nyttovikter.

Hälsotillstånd	Företagets grundscenario	TLV:s grundscenario
PFS	0,805	0,805
PDS	0,74	0,62

TLV:s bedömning: Det är en svaghet att nyttovikter inte samlades in i StiL-studien, vilket leder till en ökad osäkerhet kring patienternas genomsnittliga hälsorelaterade livskvalitet. Vi bedömer i enlighet med NICE att det är rimligt att patienter med komplett behandlings-svar i PFS1 och PFS2 tillskrivs samma nyttoikt. Däremot anser vi att nyttoikten för progredierad sjukdom på 0,74 är relativt hög i förhållande till PFS1 och PFS2. I flertalet underlag för cancerläkemedel ligger en ungefärliga skillnad mellan det "bästa" och "värsta" hälsotillståndet på ungefär 0,2. Eftersom den skattade nyttoikten för aktiv sjukdom – återfall var 0,62 i Wild-studien bedömer vi att denna nyttoikt är mer rimlig vid progredierat tillstånd än antagandet om en nyttoikt på 0,74.

2.2 Kostnader och resursutnyttjande

2.2.1 Kostnader för läkemedlet

Kostnader för samtliga läkemedel som används i den hälsoekonomiska modellen har inhämtats från Apoteket AB:s hemsida. I tabell 3 nedan listas priset för respektive läkemedel inklusive antalet tabletter/injektionsflaskor som ingår.

Priserna listade i tabell 3 innebär en kostnad per behandlingsckel för B-R respektive R-CHOP på ungefär 33 000 kronor respektive 19 000 kronor. Cykelkostnaden vid monoterapibehandling med B eller R motsvarar ungefär 16 000 respektive 17 000 kronor. Enbart cytotostatika (CHOP) kostar 2 000 kronor per cykel.

Tabell 3 Läkemedelskostnad per förpackning

Läkemedel	Förpackning	Pris
Bendamustin	5 x 100 mg injektionsflaska	17 360 kronor
Bendamustin	5 x 20 mg injektionsflaska	4 686 kronor

Rituximab	1 x 500 mg injektionsflaska	12 003 kronor
Rituximab	1 x 200 mg injektionsflaska	4 876 kronor
Vincristine	1 x 2 mg injektionsflaska	2 082 kronor
Prednisolone	100 tabletter om 10 mg	163,50 kronor
Doxorubicin	1 x 50 mg injektionsflaska	147 kronor
Cyklofosamid	1 x 1000 mg injektionsflaska	382,50 kronor

Läkemedelskostnaden drivs av induktionsbehandlingarnas längd. Vid första linjen pågår induktionsbehandlingen under 5,52 månader. Andra linjens induktionsbehandling antas pågå under 5,52 månader för patienter som fått B eller B-R och 4,14 månader för patienter som fått R eller R-CHOP.

2.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

I den hälsoekonomiska analysen ingår även kostnader för övervakning av patienter efter induktionsbehandlingen, underhållsbehandling med Rituximab samt palliativ vård.

Kostnaderna för övervakningsbehandling har inhämtats från Södra Sjukvårdsregionen. I samband med första linjen motsvarar varje övervakningsbehandling ett antal undersökningar, exempelvis datortomografi, ett läkarbesök hos en specialist. Övervakningskostnaderna antas vara högre efter andra linjens induktionsterapi eftersom patienterna antas behöva fler undersökningar. Kostnader för övervakningsbehandling specificeras i tabell 4.

Tabell 4 Övervakningsbehandling i samband med första och andra linjens induktionsterapi.

Övervakningskostnad	Kostnad	Källa
Efter induktionsbehandling vid PFS1	4939 kronor	Södra Sjukvårdsregionen 2013
Efter induktionsbehandling vid PFS2	6441 kronor	Södra Sjukvårdsregionen 2013

I modellen antas att patienter som svarar på induktionsbehandlingen vid andra linjen får underhållsbehandling med Rituximab¹¹. Patienter som inte svarat mot induktionsbehandlingen i andra linjen antas observeras till de hamnar i sjukdomsprogression alternativt dör.

I modellen inkluderas även kostnader i samband med sjukdomsprogression. Företaget antar att samtliga patienter i detta hälsotillstånd får tio dagars palliativ vård under livets tre sista månader. Kostnader för palliativ vård har inhämtats från Södra sjukvårdsregionens prislista för år 2013.

TLV:s bedömning: Vår bedömning är att underhållsbehandling med Rituximab i normalfallet inte ges efter bendamustin i monoterapi alternativt i kombination med rituximab (figur 3). Evidens för detta finns endast efter annan cytostatika än bendamustin. Vi bedömer därmed att kostnader för underhållsbehandling med rituximab inte bör inkluderas för patienter som fått R eller B-R i andra linjen.

2.2.3 Övriga direkta kostnader

Modellen inkluderar nyttoavdrag till följd av biverkningar. I modellen används ett genomsnittligt nyttoavdrag på 0,018 för varje biverkning. Varje biverkning är även associerad med en kostnad. Kostnader för biverkningar har företaget inhämtat från den Södra sjukvårdsregionen. Den totala biverkningskostnaden har beräknats genom att multiplicera andelen patienter som drabbas med kostnaden för respektive biverkning.

¹¹ Underhållsbehandling med Rituximab innebär behandling med Rituximab var tredje månad under en period av maximalt 24 månader givet att sjukdomsprogression inte har skett.

TLV:s bedömning: Biverkningar är inte drivande i den hälsoekonomiska modellen och det finns därmed ingen anledning att justera företagets uppgifter. Dock bedöms nyttoavdraget på 0,018 för varje biverkning vara relativt lågt.

3 Resultat

Den bästa uppskattningen av kostnaden per vunnet QALY vid en jämförelse av kostnader och hälsoeffekter med Rituximab i kombination med Bendamustin gentemot Rituximab i kombination med cytostatika givet första linjens terapi blir ungefär 420 000 kronor för patienter med aktiv indolent Non-Hodgkins lymfom enligt TLV:s bedömning.

TLV:s grundscenario redovisas i stycke 3.1 och känslighetsanalyserna redovisas i stycke 3.1.1.

Företagets grundscenario redovisas i stycke 3.2 och företagets känslighetsanalyser finns i stycke 3.2.1.

3.1 TLV:s grundscenario

Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario:

- Bendmustins behandlingseffekt vid PFS₁ är 69 månader.
- Högre andel respondenter för B-R i andra linjen jämfört med R-CHOP i andra linjen.
- Kostnader för underhållsbehandling med Rituximab har exkluderats för patienter som fått B-R eller B i andra linjen.
- Nyttovikten i progredierat tillstånd är 0,62.
- Tidigt återfall definieras som sex månader efter den senaste dosen vid induktionsbehandling av Rituximab.

TLV:s grundscenario presenteras i tabell 5. Från tabellen framgår att de som kombinationsbehandlats med Bendamustin och Rituximab i första linjen antas förlänga den totala överlevnaden med ungefär 0,4 vunna levnadsår vilket resulterar i en QALY-vinst motsvande 0,42 jämfört med patienterna som fått Rituximab i kombination med cytostatika (CHOP) första linjen.

Kostnadsskillnaden mellan behandlingsgrupperna drivs av sjukvårdskostnaderna. Läkemedelskostnaden är i princip lika stor i båda behandlingsgrupperna eftersom de doserats enligt behandlingsträden i figur 2 och 3. Skillnaden i sjukvårdskostnader utgörs främst av kostnaderna för underhållsbehandling med Rituximab. I vårt grundscenario hamnar kostnaden per vunnet QALY på 420 000 kronor.

Tabell 5 Resultat i TLV:s grundscenario

	B-R	R-CHOP	Differens
Läkemedelskostnad	272 080 kr	272 922 kr	-842 kr
Övriga sjukvårdskostnader	465 602 kr	288 771 kr	176 831 kr
Kostnader, totalt	737 683 kr	561 694 kr	175 989 kr
Levnadsår (LY)	8,79	8,40	0,39
QALYs	6,73	6,31	0,42
Kostnad per vunnet levnadsår för B-R			454 001 kr
Kostnad per vunnet QALY för B-R			419 873 kr

3.1.1 TLV:s känslighetsanalyser

I tabell 6 presenteras känslighetsanalyser på TLV:s grundscenario. Av tabellen framgår att resultaten inte är så känsliga gentemot justeringar av överlevnaden vid PFS2, vårdkostnader och nyttovikter.

För att illustrera ett *worst-case scenario* har vi utfört en känslighetsanalys där vi antar att andel patienter med komplett respektive partiell respons är lika i båda armarna vid PFS1. Då hamnar kostnaden per vunnet QALY på ungefär 1,3 miljoner kronor. Om vi hämtar responsdata för R-CHOP från Hiddeman et al (2005) blir kostnaden per vunnet QALY ungefär 680 000 kronor.

Tabell 6 Känslighetsanalyser från TLV:s grundscenario.

Känslighetsanalyser		Kostnad per QALY
PFS1	Respons R-CHOP från Hiddeman et al (2005)	682 500 kr
	Samma andel respondenter i B-R och R-CHOP	1 304 467 kr
PFS2	Förkortad överlevnad med 20 procent	374 140 kr
	Samma andel respondenter i B-R och R-CHOP	338 653 kr
	Högre andel respondenter för B än CHOP	510 176 kr
Nyttovikter	Huvudanalysen i Wild et al (2010)	330 652 kr
	Nyttovikt på 0,74 i progredieringsstadiet	484 264 kr
	Perreira et al (2010)	333 906 kr
	Inga nyttoavdrag för biverkningar	439 200 kr
Kostnader	R-underhållsbehandling + 20 procent	423 010 kr
	Övervakningsbehandling + 20 procent	421 511 kr

3.1.2 Osäkerhet i resultaten

Osäkerheten i resultaten är medelhög och beror främst av osäkerheten kring patienternas genomsnittliga livskvalitet samt andelen patienter med komplett respons vid behandling med B-R och B vid andra linjen.

3.2 Företagets grundscenario

Viktiga antaganden i företagets grundscenario:

- Behandlingseffekten av Bendamustin vid PFS1 varar livet ut.
- Andelen patienter som uppvisar respons vid induktionsbehandling i andra linjen är lika stor i båda behandlingsgrupperna¹².
- Kostnaden för underhållsbehandling med Rituximab har inkluderats för patienter som fått B-R eller R-behandling i andra linjen.
- Nyttovikten i progredierat tillstånd är 0,74.
- Tidig relaps definieras som 6 månader efter den senaste dosen av underhållsbehandling med Rituximab.

Företagets grundscenario presenteras i tabell 7. Från tabellen framgår att de som kombinationsbehandlats med Bendamustin och Rituximab i första linjen förlänger den totala överlevnaden med ungefär 0,7 vunna levnadsår vilket resulterar i en QALY-vinst motsvande 0,64 jämfört med patienterna som doserats med Rituximab i kombination med cytostatika (CHOP).

¹² Med båda behandlingsgrupperna avses B-R samt R-CHOP i första linjen.

Kostnadsskillnaden mellan behandlingsgrupperna drivs av sjukvårdskostnaderna och inte läkemedelskostnaden. Skillnaden i sjukvårdskostnader utgörs främst av kostnaderna för underhållsbehandling med Rituximab. I deras grundscenario hamnar kostnaden per vunnet QALY på 311 000 kronor.

Tabell 7 Resultat i företagets grundscenario

	B-R	R-CHOP	Differens
Läkemedelskostnad	247 572 kr	245 080 kr	2 492 kr
Övriga sjukvårdskostnader	535 697 kr	338 670 kr	197 027 kr
Kostnader, totalt	783 269 kr	583 750 kr	199 519 kr
Levnadsår (LY)	8,84	8,11	0,73
QALYs	7,00	6,36	0,64
Kostnad per vunnet levnadsår för B-R			273 314 kr
Kostnad per vunnet QALY för B-R			311 748 kr

3.2.1 Företagets känslighetsanalyser

Ett urval av företagets känslighetsanalyser presenteras i tabell 8 nedan. Från tabellen framgår att resultaten är relativt robusta mot olika förändringar i modellen. Det som har störst inverkan på resultaten är antagandet om Bendamustins behandlingseffekt.

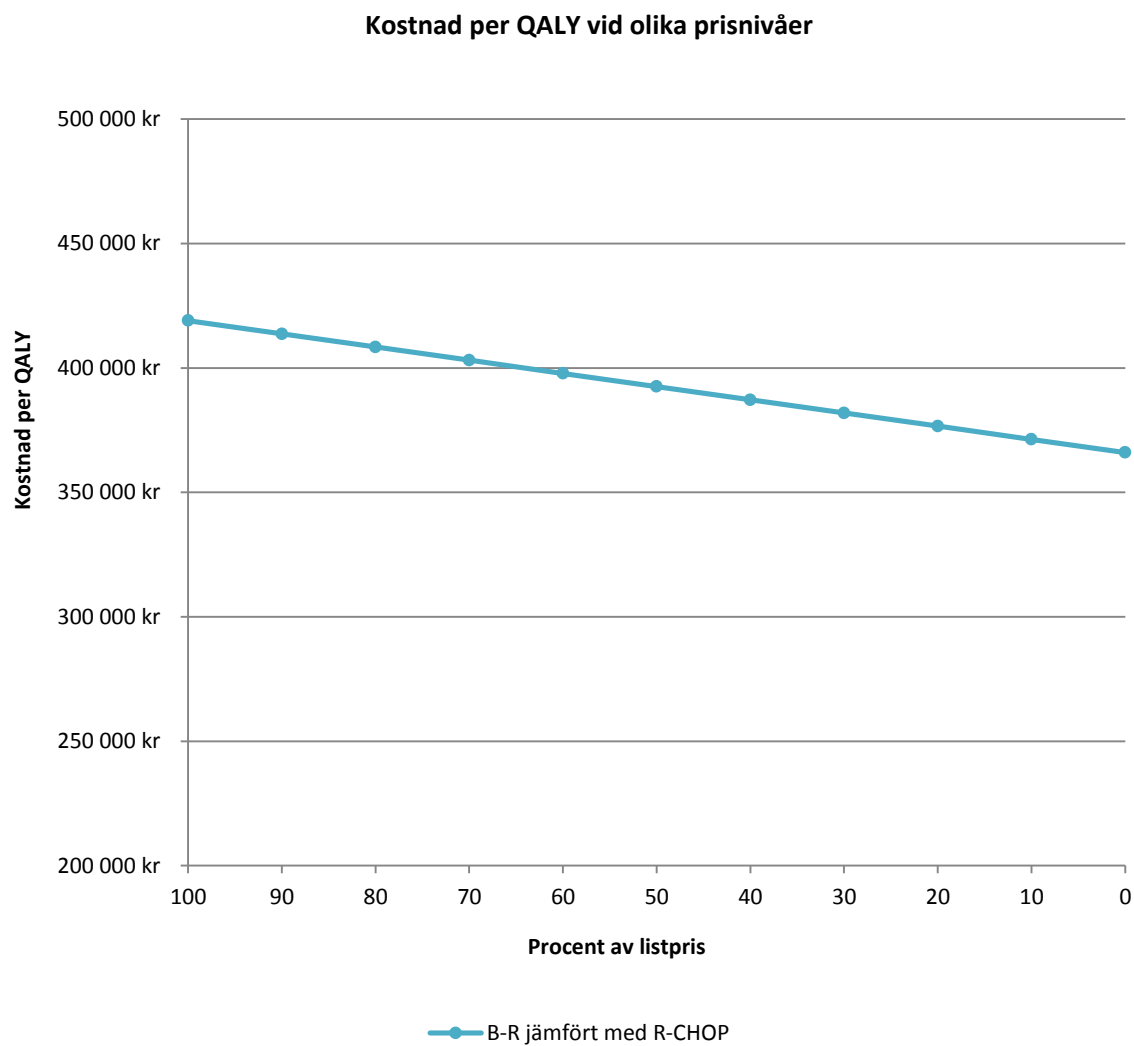
Tabell 8 Känslighetsanalyser från TLV:s grundscenario.

Känslighetsanalyser		Kostnad per QALY
PFS1	80 månader behandlingseffekt med Bendamustin	389 170 kr
	Log-logistisk fördelning (CR)	315 139 kr
	Log-logistisk fördelning (PR)	330 683 kr
	Log-logistisk fördelning (NR)	310 825 kr
Nyttovikter	Huvudanalysen i Wild et al (2010)	246 223 kr
Kostnader	Ökning av tredje linjens kostnader med 20 procent	312 310 kr
	Minskning av tredje linjens kostnader med 20 procent	310 399 kr

3.2.2 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

Priset på Bendamustin har en marginell inverkan på kostnadseffektiviteten beroende på en liten skillnad i läkemedelskostnad mellan de båda behandlingsgrupperna. I figur 6 nedan redovisas hur kostnaden per QALY påverkas när listpriset för Bendamustin minskar. I figuren framgår det att varje steg nedåt med 10 procent minskar kostnaden per QALY med ungefär 5 000 kronor. Om läkemedlet tillhandahålls helt utan kostnad hamnar kostnaden per vunnet QALY på ungefär 370 000 kronor.

Figur 6 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer



4 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.

5 Sammanvägning

TLV bedömer att det troliga scenariot i klinisk praxis är att patienter med indolenta non-Hodgkin-lymfom i första linjen behandlas med B-R. Det relevanta jämförelsealternativet bedömer vi vara R-CHOP. Patienter som behandlats med B-R tillbringar en signifikant längre tid i progressionsfri överlevnad än patienter som fått R-CHOP i första linjen, vilket resulterar i att livet förlängs för dessa patienter. Givet detta landar kostnaden per vunnet QALY på ungefär 420 000 kronor.

TLV bedömer att sjukdomens svårighetsgrad är hög.
TLV bedömer att kostnaden per QALY är medelhög.

Beslut som fattas inom hälso- och sjukvården baseras inte enbart på kostnad per QALY. En sammanvägning görs efter en etisk plattform med tre huvudprinciper:

Människovärdesprincipen: Alla människor har lika värde och samma rätt oberoende av personliga egenskaper och funktioner i samhället.

Behovs-och solidaritetsprincipen: Resurserna bör i första hand fördelas till de områden där behoven är störst.

Kostnadseffektivitetsprincipen: Vid val mellan olika verksamhetsområden eller åtgärder bör man eftersträva en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och höjd livskvalitet.

Det är när sammanvägningen mellan de olika principerna görs som betalningsviljan fastställs för vårdbehovet som behandlingen tillgodoser, alltså vilken nivå på ökad kostnad per QALY som kan accepteras av TLV. För en hög svårighetsgrad eller om det finns få andra behandlingar att välja bland accepteras i regel en högre kostnad per QALY.

Människovärdesprincipen innebär att betalningsviljan inte får vara olika för olika grupper i samhället. Den får alltså inte skilja sig åt beroende på till exempel ålder och kön. Sammanvägningen innebär också att behandlingar för lindriga besvär ibland prioriteras bort från den gemensamma skattefinansierade sjukvården för att få utrymme för mer angelägna behandlingar.

6 Referenser

- [1] Mundipharma, "Ribovact dossier," 2014.
- [2] Cancerfonden. (2014). *Cancersjukdomar - Malignt Lymfom*. Available: <http://www.cancerfonden.se/sv/cancer/Cancersjukdomar/Malignt-lymfom/>
- [3] "Ribovact Summary of Product characteristics," ed, 2011.
- [4] S. lymfomgruppen, "Nationella riktlinjer för behandling av follikulära lymfom grad 1, 2 och 3a.," Svensk förening för hematologi 2013-2014.
- [5] M. J. Rummel, N. Niederle, G. Maschmeyer, G. A. Banat, U. von Grunhagen, C. Losem, *et al.*, "Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial," *Lancet*, vol. 381, pp. 1203-10, Apr 6 2013.
- [6] B. N. Kahl B, Leonard J, Chen L, Ganjoo K, Williams M, Czuczman M, Robinson S, Joyce R, van der Jagt R and Cheson B. (2009, Bendamustine Is Effective Therapy in Patients With Rituximab-Refractory, Indolent B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. Results From a Multicenter Study. .
- [7] N. N. Rummel MJ, Maschmeyer G, *et al.* (2012, Bendamustine plus rituximab (B-R) versus CHOP plus rituximab (CHOP-R) as first-line treatment in patients with indolent and mantle cell lymphomas (MCL): updated results from the StiL NHL1 study. *2012:30 (18 suppl Jun 20):*.
- [8] C. Sebban, P. Brice, R. Delarue, C. Haioun, B. Souleau, N. Mounier, *et al.*, "Impact of rituximab and/or high-dose therapy with autotransplant at time of relapse in patients with follicular lymphoma: a GELA study," *J Clin Oncol*, vol. 26, pp. 3614-20, Jul 20 2008.
- [9] M. H. van Oers, M. Van Glabbeke, L. Giurgea, R. Klasa, R. E. Marcus, M. Wolf, *et al.*, "Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study," *J Clin Oncol*, vol. 28, pp. 2853-8, Jun 10 2010.
- [10] F. J. Cheson BD, Kahl BS, Van der Jagt RH, Tremmel L, "Bendamustine produces durable responses with an acceptable safety profile in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma.," *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, pp. 452-457, 2010.
- [11] W. M. Robinson KS, van der Jagt RH, Cohen P, Herst JA, Tulpule A, Schwartzberg LS, Lemieux B, Cheson BD. , "Phase II multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent B-cell and mantle cell non-Hodgkin's lymphoma.," *J Clin Oncol*, pp. 4473-4479, 2008.
- [12] M. K. Caekelbergh K, "Poster: Quality of life, outcomes and costs in the Belgian population receiving 90Y-Zevalin for non-Hodgkin lymphoma: A study for reimbursement revision. ," presented at the ISPOR 13th Annual European Congress, Prague, Czech Republic., 2010.
- [13] N. F. Pereira C, Silva C, "Poster: Economic analysis of rituximab in combination with cyclophosphamide, vincristine and prednisolone in the treatment of patients with advanced follicular lymphoma in Portugal. ," presented at the ISPOR 13th Annual European Congress, Prague, Czech Republic, 2010.
- [14] P. R. Wild D, Lewis G, "Poster: Utility elicitation in patients with follicular lymphoma," presented at the ISPOR 9th Annual European Congress, Copenhagen, Denmark, 2006.
- [15] P. Dolan, "Modeling Valuations for EuroQol health states. Lippincott-Raven Publishers.," *Medical Care*, vol. 35, pp. 1095-1108, 1997.
- [16] N. I. f. H. a. C. Excellence, "Rituximab for the first-line maintenance treatment of follicular non-Hodgkin's lymphoma. Manufacturer's STA Submission 2010. [Accessed January 2013].", ed, 2011.

