

Underlag för beslut i landstingen

Pixuvri (pixantron)

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Utvärderad indikation

Pixuvri är indicerat som monoterapi för behandling av vuxna patienter som har fått multipla återfall i eller har refraktärt aggressiva non-Hodgkin-B-cellslymfom (NHL). Nyttan med pixantron- behandling har inte fastställts hos patienter efter användning som minst femte linjens kemoterapi hos patienter som är refraktära mot den senaste behandlingen.

Klinikläkemedelsuppdraget

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) genomför hälsoekonomiska bedömningar av utvalda klinikläkemedel, läkemedel som används inom slutenvården. Inom ramen för uppdraget fattar TLV inte några beslut, utan tar fram hälsoekonomiska underlag för beslut i landstingen.

NT-rådet (Nya terapier) initierar vilka läkemedel som ska bedömas och ger rekommendationer till landstingen baserat på TLV:s underlag.

Under utredningens gång har TLV inhämtat synpunkter från Läkemedelsverket.

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



Sofia Wallström
Generaldirektör

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Anna Strömgren (medicinsk utredare) och Olof Lindgren (hälsoekonom)

Kliniska experter: Herman Nilsson-Ehle, Docent, Överläkare sektionen för Hematologi och Koagulation, Sahlgrenska Universitetssjukhuset och Gunnar Juliusson, professor, överläkare, Hematologi- och koagulationskliniken/Skånes Universitetssjukhus Lund. 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: CTI Life Sciences

Diarienummer: 4521/2014

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

- Pixuvri (pixantron) är avsett som monoterapi för behandling av vuxna patienter som har fått multipla återfall i eller har refraktärt aggressiva non-Hodgkin-B-cellslymfom (NHL).
- TLV bedömer svårighetsgraden som mycket hög.
- TLV:s förståelse är att relevanta jämförelsealternativ, i tredje linjens behandling helt beror på patientens status, men att huvudsakligen ges kombinationsbehandling. Företaget har jämfört mot monoterapier vilket inte är praxis i Sverige. Det blir därmed svårt att applicera resultaten i Sverige.
- Eftersom i huvudsak kombinationer används för dessa patienter idag i Sverige menar TLV att det inte går att dra några slutsatser kring relativ behandlingseffekt för Pixuvri baserat på studien.
- Behandling med Pixuvri har utvärderats i en randomiserad, öppen fas 3-studie i 3-5 linjen benämnd PIX301. Pixuvri jämfördes mot ett antal monoterapier enligt läkarens val. Endast hälften av patienterna hade fått rituximab i tidigare behandlingsled, vilket är praxis i Sverige. I gruppen som fått rituximab tidigare fanns ingen statistiskt signifikant ökning av PFS eller OS för Pixuvri.
- Priset som används i modellen för Pixuvri är 6 050 kronor (AUP) för en injektionsflaska á 29 mg. Den genomsnittliga kostnaden per månad och patient blir för Pixuvri ungefär 62 000 kronor.
- TLV bedömer att det är orimligt att redovisa ett resultat som baseras på den kliniska studien då denna inte är representativ ur ett svenskt perspektiv. Jämförelsealternativet i studien var monoterapier som inte är relevanta i Sverige. Vi gör bedömningen att det inte finns ett kliniskt underlag som gör det möjligt att göra en indirekt jämförelse då denna skulle innebära en allt för hög osäkerhet för att avgöra relativ behandlingseffekt.
- TLV anser att de hälsoekonomiska analyserna har mycket lite informationsvärde för beslutet om Pixantron ska användas. Vi redovisar och diskuterar ändå företagets beräkning utifall att mottagarna av denna rapport anser sig ha nytta av informationen.

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 Pixuvri	1
1.1	Aggressiva non-Hodgkin-B-cellslymfom (NHL).....	1
1.2	Läkemedlet.....	1
1.3	Behandling och svårighetsgrad.....	2
1.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	4
2	Hälsoekonomi Pixuvri.....	9
2.1	Effektmått.....	10
2.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	12
3	Resultat	14
3.1	Företagets grundscenario.....	14
3.2	TLV:s grundscenario.....	14
3.3	Budgetpåverkan.....	15
4	Utvärdering från myndigheter i andra länder	15
5	Den etiska plattformen.....	15
6	Referenser.....	16

1 Medicinskt underlag Pixuvri

1.1 Aggressiva non-Hodgkin-B-cellslymfom (NHL)

Lymfom kallas en grupp elakartade tumörsjukdomar som utgår från de så kallade lymfocyterna i immunförsvaret. Cirka 10 procent av lymfomen utgörs av Hodgkins lymfom, återstoden kallas non-Hodgkins lymfom[1].

Variationen inom non-Hodgkins lymfom är mycket stora, både avseende prognos och behandling. Man skiljer på indolenta¹ och aggressiva, eller "lågmaligna" och "högmaligna" lymfom [2].

Enligt Nationellt vårdprogram för Aggressiva B-cellslymfom 2015, insjuknar ca 500 personer årligen i Sverige i aggressiva (högmaligna) B-cellslymfom. Huvuddelen av dessa lymfom är av typen diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL), medan andra undergrupper är mer ovanliga såsom primärt mediastinala B-cellslymfom (PMBCL), Burkittlymfom och follikulära lymfom, grad 3b, som behandlas som DLBCL. Medianåldern för insjuknande är cirka 70 år [3].

Ungefär 20-50 procent av patienterna svarar inte på eller får återfall efter första behandlingslinjen [4].



1.2 Läkemedlet

Pixuvri, innehållande pixantron, godkändes i februari 2012 i den centrala proceduren av EMA i ett accelererat bedömningsprogram. Godkännandet är villkorat, det vill säga att mer data förväntas skickas in från studie PIX306.

Åtta medlemmar i den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s rådgivande kommitté (CHMP) reserverade sig mot godkännandet på grund av osäkerheter i underlaget såsom: *Ingen klar fördel har visats hos patientgruppen behandlad enligt västerländsk tradition, säkerheten var sämre än vid användning av tillgängliga alternativ[4].*

Den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA avslog 2010 ansökan om godkännande på grund av för stor osäkerhet kring effekt. Säkerheten bedömdes inte vara tillräcklig med avseende på inträffad hjärttoxicitet och febril neutropeni hos pixantronbehandlade patienter [5].

1.2.1 Indikation

Pixuvri är indicerat som monoterapi för behandling av vuxna patienter som har fått multipla återfall i eller har refraktärt aggressiva non-Hodgkin-B-cellslymfom (NHL). Nyttan med pixantron-behandling har inte fastställts hos patienter efter användning som minst femte linjens kemoterapi hos patienter som är refraktära mot den senaste behandlingen.

¹ Indolent: Långsamt växande

1.2.2 Verkningsmekanism

Den aktiva substansen i Pixuvri är pixantron, en cytotoxisk aza-antracenedion som är en svag hämmare av topoisomeras II. Pixantron alkylerar DNA direkt och bildar stabila DNA-addukter och dubbelsträngsbrott. Genom att det införlivar en kväve som heteroatom i ringstrukturen och inte har några ketongrupper så har pixantron mindre potential för att generera reaktiva syrevarianter, binda järn och bilda alkoholmetaboliter som anses vara orsak till antracyklinernas kardiotoxicitet.

1.2.3 Dosering/administrering

Den rekommenderade dosen är 50 mg/m² pixantron på dag 1, 8 och 15 av varje 28-dagarscykel i upp till 6 cykler.

1.3 Behandling och svårighetsgrad

1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Det finns inga nationella behandlingsriktlinjer vid aggressiva non-Hodgkin-B-cellslymfom (NHL) från Läkemedelsverket eller Socialstyrelsen. Regionala cancercentrum i samverkan fastställde i augusti 2015 ett nationellt vårdprogram [3] för behandling av aggressiva B-cellslymfom.

Där nämns tre typer av behandlingar vid återfall:
Kurativ intention/Remissionssyftande/Symtomlindrande

Kurativ intention:

- DHAP², GDP³, IKE⁴, IME⁵ +/- rituximab
- Konsoliderande högdosbehandling med autologt stamcellsstöd

Remissionssyftande:

- GEMOX⁶, Bendamustin, IKE, IME, +/- rituximab

Symtomlindrande:

- Lokal strålbehandling
- Klorambucil, cyklofosamid, trofosamid, steroider, etoposid var för sig eller i kombination

I Vårdprogrammet nämns:

Pixantron har dock i en randomiserad studie enbart studerats som 3:e linjens behandling, där en hög andel av patienterna inte tidigare erhållit rituximab, och där jämförts med andra singelpreparat (+). Jämförelser emot kombinationsbehandling saknas, varför detta preparat inte rekommenderas i första hand.

I ESMO:s⁷ riktlinjer från 2015 för behandling av DLBCL nämns att Pixuvri visade en del effekt hos tidigare tungt behandlade patienter, men att dessa patienter helst bör ingå i kliniska prövningar och testa nya läkemedel [6].

1.3.2 Jämförelsealternativ

Eftersom Pixuvri är godkänd som monoterapi vid behandling av patienter som har fått multipla återfall i eller har refraktärt aggressiva NHL, är det relevanta jämförelsealternativet

² DHAP: dexametason, cytarabin, cisplatin, ,

³ GDP: gemcitabin, dexametason, cisplatin, ,

⁴ IKE: ifosfamid, karboplatin, etoposid

⁵ IME: ifosfamid, metotrexat, etoposid

⁶ GEMOX: gemcitabin, oxaliplatin

⁷ Europeiska behandlingsrekommendationer från 2015 av ESMO (European Society for Medical Oncology)

enligt företagets mening monoterapier bestående av läkarens val. Pixuvri har jämförts mot dessa monoterapier i registreringsstudien (se avsnitt 2.4.1). För att anpassa den hälsoekonomiska modellen till svenska förhållanden har en av företaget anlita svensk expert angett behandlingsalternativ för 64 av hans patienter. Även de var monoterapier för att matcha studien. Enligt företagets expert kan effekten hos de "svenska" monoterapierna antas motsvara monoterapierna i studien.

En av TLV:s experter beskriver att standardterapi i recidivsituationen beror på multipla faktorer, som tidigare given behandling, svar på denna, komplikationer och toxicitet av denna, organfunktion, ålder, möjlighet att konsolidera med högdosterapi med stamcellsunderstöd etc.

Han menar även att:

- hos patienter aktuella för högdosbehandling kan förnyat försök att inducera remission med R-CHOP-liknande eller annan mer intensiv regim ges.
- Då inte detta är aktuellt är det sannolikt att en kombination mellan kemoterapi och antikropp ges.
- I relevanta situationer kan strålbehandling vara ett rimligt alternativ för patienter med angiven profil.
- Liknande kombinationsterapi kan också vara relevant för ren palliation.
- Vid senare skeden av sjukdomen kan olika kombinationer av antikroppar, alkyliserande cytostatika, antracyclinvarianter och övriga topoisomeras II-hämmare utgöra förstahandsval

Enligt en annan av TLV:s experter är den vanligaste behandlingen i dagsläget:

"1. Patient som kan planeras för allogen stamcellstransplantation: DHAP, GDP, IKE, IME med/utan rituximab. Exakt val beror på vad patienten tidigare är behandlad för och hur snabbt recidivet kommer.

2. Patient som inte kan planeras för allogen stamcellstransplantation: GEMOX, bendamustin, IKE, IME med eller utan rituximab, VAdriaC: (lägre doser velbe, adriamycin, cyklofosfamid) Mål: långvarig remission med god livskvalitet.

3. Skör patient: bendamustin, kortison, trofosfamid, peroralt etoposid i låg dos. Mål: symtomlindring.

Andra återfall efter tidigare behandlingar med kemo + rituximab: Se punkt 3+4 ovan. Tredje linjens behandling kan således också ha en kurativ målsättning, det är inte bara palliation och symtomlindring."

TLV:s bedömning:

TLV:s förståelse är att relevanta jämförelsealternativ, i tredje linjens behandling helt beror på patientens status, men att huvudsakligen ges kombinationsbehandling.

Företaget har jämfört mot monoterapier vilket inte är praxis i Sverige. Det blir därmed svårt att applicera resultaten i Sverige. Med tanke på vilka läkemedel som Pixuvri jämfördes med i studien vilka avviker i allt för hög grad från svensk klinisk praxis, finns inte möjlighet att utföra några indirekta jämförelser.

1.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s bedömning:

TLV bedömer svårighetsgraden för patienter som har fått multipla återfall i eller har refraktär aggressiva non-Hodgkin-B-cellslymfom (NHL) som mycket hög då tillstånden är fortskridande (progredierande), saknar bot och leder till kort förväntad återstående livslängd.

1.4 Klinisk effekt och säkerhet

1.4.1 Kliniska studier

Metod

Effekt och säkerhet av Pixuvri utvärderades i en randomiserad, öppen, multicenter fas 3-studie (PIX301) hos patienter med relapserad⁸ eller refraktär⁹ aggressiv NHL som hade fått minst två behandlingslinjer.

Totalt 140 patienter randomiserades (1:1) till att få:

- Pixantron 85 mg/m² intravenös infusion dag 1, 8 och 15 varje 4-veckorscykel i upp till 6 cykler totalt (n=70) eller
- Läkarens val av 6 förvalda läkemedel med bevisad effekt vid aggressiv NHL. De behövde vara godkända för cancer, men inte aggressiv NHL: Vinorelbin, oxaliplatin, ifosfamid, etoposid, mitoxantron, gemcitabine (USA) upp till 6 cykler eller rituximab (USA) (n=70)

Efter upp till 6 cykler vidtog en uppföljningsperiod på 18 månader[7].

Patienterna som inkluderades skulle ha en lymfomförändring i vävnad eller organ påvisad av CT¹⁰, som kunde följas för att se respons, de skulle ha svarat på antracyclinbehandling med relaps efter ≥ 6 månader och ha en funktionsstatus mellan 0-2 på ECOG-skalan¹¹. De skulle ha en normal vänsterkammarmfunktion, det vill säga en ejektionsfraktion (LVEF¹²) på 50% eller mer. Patienter från länder där det fanns tillgång till rituximab skulle ha erhållit det om deras cancerceller uttryckte CD20¹³.

Exklusionskriterier var bland andra: tidigare diagnos Burkitt lymfom, lymfoblastiskt lymfom eller mantelcellslymfom, tidigare behandling med doxorubicin i en kumulativ dos ≥ 450 mg/m², kliniskt signifikanta kardiovaskulära abnormiteter.

Primärt effektmått var:

- Svarefrekvens: andel patienter som uppnådde ett komplett svar (CR¹⁴) eller okonfirmerat komplett svar (CRu¹⁵) uppmätt av en oberoende expertpanel .

Sekundära effektmått inkluderade bland andra:

- progressionsfri överlevnad (progression free survival, PFS)¹⁶
- andel patienter som uppnådde komplett svar (CR), okonfirmerat komplett svar (CRu) eller partiellt svar (PR¹⁷)
- total överlevnad (overall survival, OS)¹⁸

8 Relapserad: ≥ 8 månader hade gått från start av senaste kemoterapi till randomisering med komplett eller partiellt svar

9 Refraktär: < 8 månader hade gått från start av senaste kemoterapi till randomisering oavsett svar, eller de med stabil eller progressiv sjukdom sedan senaste terapi

10 CT: datortomografi, röntgenologisk metod att med skiktbilder visa tredimensionella anatomiska strukturer i kroppen

11 ECOG (The Eastern Cooperative Oncology Group) performance 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)

12 LVEF: = Left ventricular ejection fraction

13 CD20, ett protein som uttrycks på ytan av B-lymfocyter

14 CR: Complete response

15 CRu: Vid tidpunkten då studien utfördes klassificerades CRu som CR. CRu innebär en 75% minskning av tumören. CR innebär en 100% minskning. Idag klassas CRu som PR, vilket innebär en 50% minskning av tumörstorleken.

16 PFS: definierat som tiden från randomisering till radiografisk progression eller död av oberoende radiolog.

17 PR: Partial response

18 OS: definierat som tid från randomisering till död av vilken orsak som helst

Grupperna stratifierades via ett centraliserat system utifrån geografisk region, ifall de hade erhållit stamcellstransplantation eller inte och utifrån ett internationellt prognostiskt index¹⁹ för patienter med aggressivt NHL.

En översikt över patientkaraktäristika i studien visas nedan i Tabell 1.

Tabell 1. Översikt av patientkaraktäristika från registreringsstudien PIX301[4]

	pixantron (n = 70)	Jämförelsealternativ (n = 70)
Ålder (median)	60,0	58,0
Kön (män) %	65,7	57,1
ECOG PS 0 (%)	37,1	32,9
ECOG PS 1 (%)	42,9	45,7
ECOG PS 2 (%)	20,0	20
ECOG PS 3 (%)	0	1,4
Refraktär tumör (%)	57,1	57,1
Relapserad tumör (%) (2,9% saknas)	40,0	42,9
Ann Arbor stadium NHL (%)		
I/II	27,1	20,0
III/IV	72,9	80,0
International Prognostic Index Score (IPI) (%)		
0-1	30,0	24,3
≥2	70,0	74,3
Subtyp aggressivt lymfom (%):		
DLBCL	75,7	72,9
Transformerat indolent lymfom	14,3	12,9
Perifert T-cellslymfom NOC	4,3	10
Anaplastiskt storcelligt lymfom, nollcellstyp	4,3	1,4
Folikulärt lymfom grad 3	1	2,9
Tidigare användning av rituximab (%)	54,3	55,7
Tidigare stamcellstransplantation (%)	15,7	14,3

Resultat

TLV har valt att presentera resultaten i två avsnitt:

A: Hela studiepopulationen, det vill säga både patienter som har fått och inte har fått rituximab

B: Den andel som tidigare fått rituximab (praxis i Sverige), jämfört med dem som inte fått det

A:

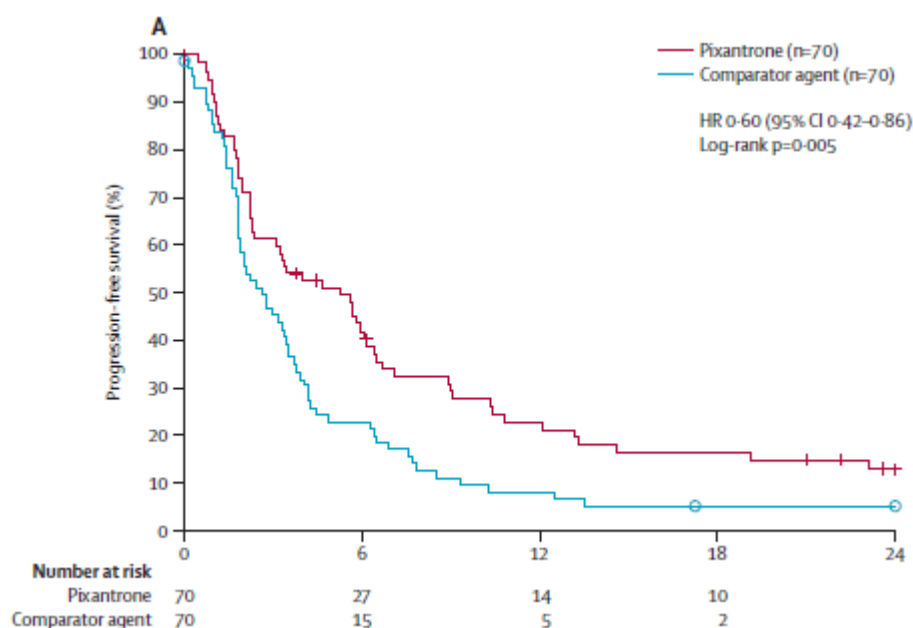
Svarsfrekvensen i pixantrongruppen var 20% (95% KI: 11,4, 31,3 %) versus 5,7% i jämförelsegruppen (95% KI: 1,6, 14,0%) p-värde: 0,021.

Analysen visade en statistiskt signifikant ökning av PFS för pixantron. Ökningen var 2,7 månader jämfört med jämförelsealternativet (5,3 (95% KI: 2,3, 6,2) versus 2,6 (95% KI: 1,9, 3,5 månader)). Hazardkvot (HR) = 0,60 (95% KI: 0,42, 0,86) ; p-värde: 0,005.

¹⁹ International Prognostic Index (IPI)

Figur 1 nedan visar progressionsfri överlevnad som en Kaplan-Meierkurva.

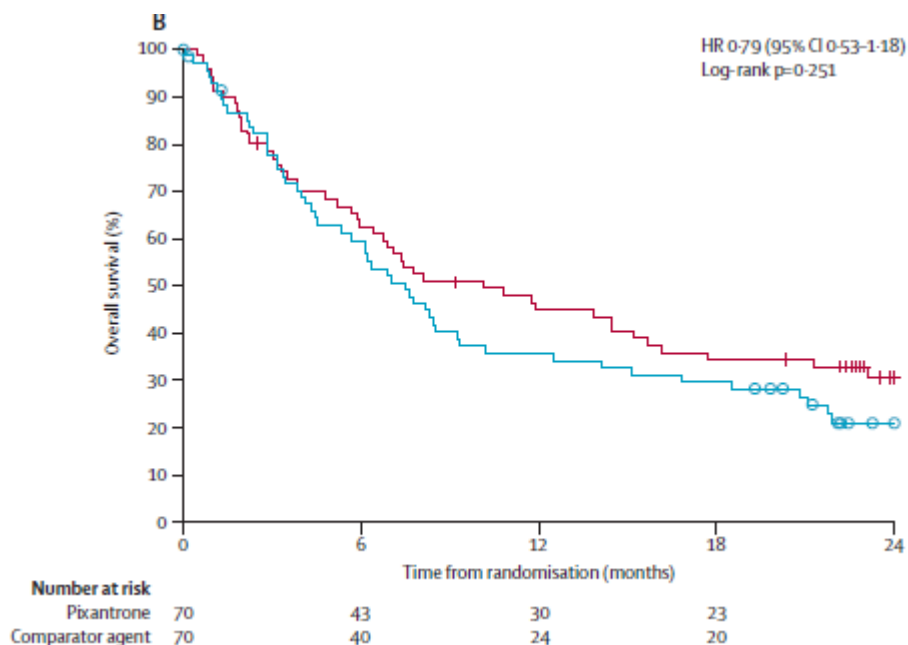
Figur 1. Kaplan-Meierkurva över progressionsfri överlevnad i PIX301-studien för hela studiepopulationen [7]



Ingen signifikant skillnad i OS sågs mellan behandlingsgrupperna (HR = 0,79; (95 % KI = 0,53, 1,18); p=0,251)

Figur 2 nedan visar OS som en Kaplan-Meierkurva.

Figur 2. Kaplan-Meierkurva över totalöverlevnad i PIX301-studien för hela studiepopulationen [7]



B:

Rituximabs påverkan på pixantrons effekt

Bland europeiska patienter hade 89,5% tidigare fått behandling med rituximab jämfört med ungefär 37% i gruppen utanför Europa.

Svarsfrekvensen hos rituximab-behandlade patienter var i pixantrongruppen 31,6% versus 17,9% i jämförelsegruppen. Motsvarande siffror i gruppen som inte fått rituximab var 43,8 % versus 9,7%.

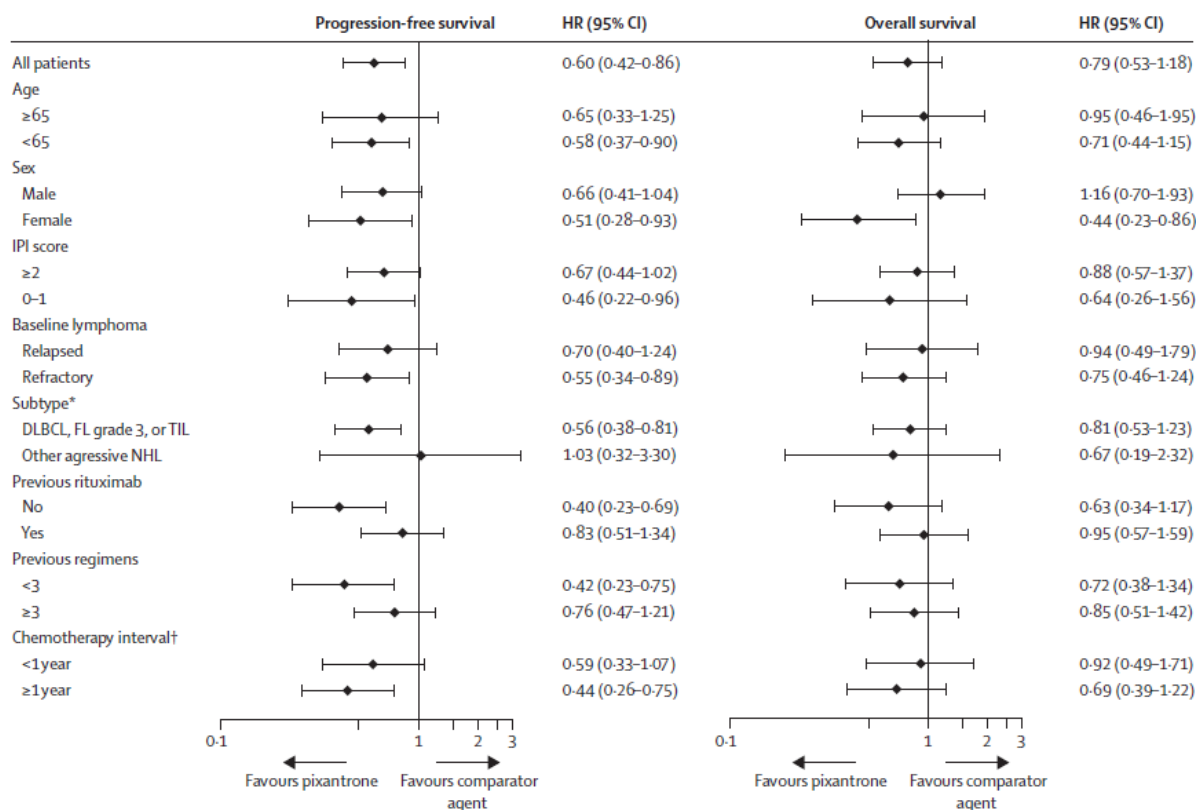
Analysen visade ingen statistiskt signifikant ökning av PFS för pixantron hos rituximab-behandlade patienter. Den numeriska skillnaden var 0,8 månader jämfört med jämförelsealternativet (3,3 (95% KI: 2,3, 5,7) versus 2,5 (95% KI: 1,9, 3,4 månader)). Hasardkvot (HR) = 0,83 (95% KI: 0,51, 1,34).

Motsvarande siffror i gruppen som inte tidigare behandlats med rituximab var (6,1 (95% KI: 2,2, 10,3) versus 3,4 (95% KI: 1,7, 4,1 månader)). Hasardkvot (HR) = 0,40 (95% KI: 0,23, 0,69) [4].

Analysen visade heller ingen statistiskt signifikant ökning av OS för pixantron hos rituximab-behandlade patienter. Hasardkvot (HR) = 0,95 (95% KI: 0,57, 1,59).

Motsvarande siffror i gruppen som inte förbehandlats med rituximab var Hasardkvot (HR) = 0,63 (95% KI: 0,34, 1,17) [7].

Figur 3. Subgruppsanalys i PIX301-studien (ITT) [7]



Oönskade händelser i de kliniska studierna

Fler behandlingsrelaterade biverkningar rapporterades i pixantrongruppen än i jämförelsegruppen (80,9% versus 56,7%).

Den största skillnaden i biverkningarna mellan grupperna var enligt nedan:

neutropeni 48,5% versus 22,4%

leukopeni: 25,0% versus 10,4%

Minskad ejektionsfraktion hos hjärtat 19,1% versus 4,5%

Hudfärgsförändringar: 10,3 versus 0%

43% av dem som fått pixantron och 37% av patienterna i kontrollgruppen avbröt behandlingen på grund av biverkningar. Neutropeni var den vanligaste orsaken till avbrott i behandlingen i pixantrongruppen (10%)[4].

Allvarliga biverkningar rapporterades hos 51,5% i pixantrongruppen och 44,8% i kontrollgruppen.

Fler hjärtrelaterade biverkningar rapporterades i pixantrongruppen (35,3% versus 20,9%). De flesta var minskningar i hjärtats ejektionsfraktion, som inte dock bedömdes vara associerade med försämrad hjärtfunktion[7].

EMA bedömer i EPAR för pixantron att säkerhetsprofilen generellt är accepterbar. Företaget har fått ett uppföljningsvillkor som innebär att de behöver göra en studie som utreder risk för ljuskänslighet[4].

TLV:s bedömning: Jämförelsealternativet i studien bestod av flertalet monoterapier valda av behandlande läkare. För att anpassa studien till svenska förhållanden valde en av företaget anlita svensk läkare ut ett antal monoterapier som antogs ha samma effekt som jämförelsealternativen i studien. Eftersom i huvudsak kombinationer används för dessa patienter idag i Sverige menar TLV att det inte går att dra några slutsatser kring relativ behandlingseffekt för pixantron som är relevant ur ett svenskt perspektiv.

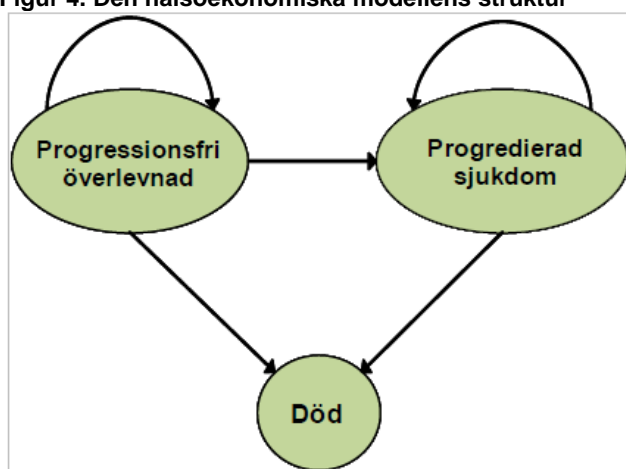
Eftersom endast hälften av patienterna i studien PIX301 hade fått rituximab i tidigare behandlingslinjer, vilket är praxis i Sverige, gör TLV bedömningen att det finns en stor osäkerhet i applicerbarheten av de totala studieresultaten i Sverige. Patientantalet var litet i den för Sverige aktuella gruppen och det saknades även statistiskt signifikant skillnad i PFS och OS för den gruppen.

2 Hälsoekonomi Pixuvri

Då ett läkemedel introduceras på marknaden finns det oftast begränsat med information, vanligtvis endast resultat från en eller ett par kliniska studier vars uppföljningstid är förhållandevis kort. För att skatta de behandlingsvinster som behandlingen kan ge upphov till bortom den tidsperiod som omfattas av det kliniska underlaget tillämpas som regel modellering vid hälsoekonomiska bedömningar. Så har även skett vid denna bedömning av Pixuvri (pixantron).

För att uppskatta kostnadseffektiviteten vid behandling av Pixuvri som monoterapi för behandling av vuxna patienter som har fått multipla återfall i eller har refraktärt aggressiva non-Hodgkin-B-cellslymfom (NHL) har företaget inkommit med en partitioned-survival-modell²⁰. Företagets modell har tre stadier: progressionsfri sjukdom, progredierad sjukdom och död (Figur 4).

Figur 4. Den hälsoekonomiska modellens struktur



Alla patienter går in i modellen i stadiet för progressionsfri sjukdom. Övergångssannolikheterna mellan stadierna bygger på effektmåten progressionsfri överlevnad (PFS), och total överlevnad (OS).

I modellen jämförs Pixuvri med en svensk behandlingsmix. Den svenska behandlingsmixen grundar sig på ett expertutlåtande och baseras på hur patienter i tredje linjen behandlats i Västra Götalandsregionen. Behandlingsmixen som återfinns i modellen stämmer inte överens med den behandlingsmix som den kliniska studien PIX301[7] baseras på, dock har företaget antagit att effekten av den svenska behandlingsmixen stämmer överens med den behandlingsmix som patienterna erhåller i den kliniska studien. De preparat som ingår i den svenska behandlingsmixen återfinns i Tabell 2.

Tabell 2. Preparat som ingår i den svenska behandlingsmixen

Uppgifterna i tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Data och patientkaraktistika är i modellen främst hämtade från den kliniska studien PIX301[7]. Vid inträde i modellen är patienternas genomsnittliga ålder 60 år, modellen tar också hänsyn till patienternas kön. I modellen antas 55 procent vara män och 45 procent vara kvinnor, den genomsnittliga kroppsytan för männen var 1,86 m² och för kvinnorna var denna

²⁰ Påminner om en Markov-modell, fördelen är att denna modell-typ kan använda överlevnadsdata direkt.

siffran 1,67 m². Modellens tidshorisont är 10 år och en cykel i modellen är en vecka lång. Kostnader och hälsovinster har diskonterats med tre procent årligen.

2.1 Effektmått

2.1.1 Klinisk effekt

De viktigaste kliniska effektmåtten i modellen är progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS) från den kliniska studien PIX301. Då studierna endast ger data för den första tiden har företaget sedan extrapolerat PFS och OS med hjälp av en uppsättning sannolikhetsfördelningar.

Den statistiska passformen, det vill säga hur pass väl de olika skattade fördelningarna överensstämmer med bakomliggande Kaplan-Meier-skattningar²¹ har utvärderats med AIC²² och BIC²³.

Företaget har valt att extrapolera PFS för både Pixuvri och jämförelsealternativet med en log-normal-fördelning. Företaget baserar sitt val av fördelning på den visuella passformen samt genom AIC- och BIC-resultaten som indikerar att den log-normal-fördelningen passar bakomliggande data från den kliniska studien bäst.

För OS har företaget valt att extrapolera med en log-normal-fördelning för Pixuvri och jämförelsealternativet. Företaget motiverar sitt val genom den visuella passformen samt genom de AIC- och BIC-resultat som företaget presenterar.

I företagets kliniska studie PIX301 användes en behandlingsmix med preparaten: vinorelbine, oxaliplatin, ifosfamid, etoposid, mitoxantron, gemcitabin eller rituximab. I den modell företaget skickat in till TLV stämmer inte behandlingarna överens med de behandlingar som återfinns i den kliniska studien. Men företaget anger att en svensk klinisk expert uppgett att effekten av preparaten som används i den svenska modellen stämmer väl överens med de preparat som användes i den kliniska studien.

Figur 5. Företagets grundscenario, progressionsfri överlevnad vid en livstidshorisont

Uppgifterna i tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Figur 6. Företagets grundscenario, total överlevnad vid en livstidshorisont

Uppgifterna i tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

TLV:s bedömning: Att anta att behandlingarna som används i den kliniska studien PIX301 har samma effekt som de behandlingar företagets expert har angivit är orimligt enligt vår bedömning. Företaget har ombetts förse TLV med evidens från litteraturen som kan styrka antagandet utan att få gehör. Den kliniska studien har också jämfört Pixuvri mot monoterapi vilket inte bedöms vara vanligt förekommande i svensk klinisk praxis.

Ytterligare en aspekt som bör tas i beaktande är den kliniska studiens uppbyggnad. Företaget har rekryterat patienter från hela världen och ungefär hälften av patienterna hade inte

²¹ Funktion av överlevnadsdata.

²² Akaike's Information Criterion, statistisk metod för att avgöra grad av anpassning.

²³ Bayesian Information Criterion, statistisk metod för att avgöra grad av anpassning.

behandlats med rituximab i tidigare behandlingslinjer, vilket i Sverige bedöms vara klinisk praxis. Effekten av Pixuvri hos de patienter som tidigare behandlats med rituximab är oklara och statistiskt signifikanta resultat för PFS och OS saknas. Det går därmed inte att dra konkreta slutsatser kring den effekt Pixuvri har i förhållande till jämförelsealternativet, vilket innebär att ett av TLV presenterat grundscenario skulle innehålla allt för omfattande osäkerheter.

2.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Den hälsorelaterade livskvaliteten förändras över tid för patienter som har fått multipla återfall i eller har refraktärt aggressiva non-Hodgkin-B-cellslymfom (NHL), och olika nyttovikter är förknippade med olika hälsostadier i den hälsoekonomiska modellen. Patienter antas ha samma hälsorelaterade livskvalitet under hela perioden som de befinner sig i ett modellstadium.

De nyttovikter som används i modellen är härledda från en hälsoekonomisk studie som undersöker kostnadseffektiviteten av rituximab vid diffust storcelligt B-cellslymfom i Nederländerna[8].

Tabell 3. De nyttovikter som används för de olika hälsostadierna i modellen

Hälsostadium	Nyttovikt	Referens
Progressionsfri sjukdom	0,81	Groot et al.
Progredierad sjukdom	0,60	

TLV:s bedömning: Eftersom företaget inte mätt patienternas livskvalitet i den kliniska studien har de härlett nyttovikterna från en studie publicerad av Groot et al.[8]. Det finns mycket stora osäkerheter vad gäller de nyttovikter företaget använder i den hälsoekonomiska modellen.

Studien publicerad av Groot et al.[8] förefaller innehålla nyligen diagnostiserade patienter med stadie II, III eller IV (diffust storcelligt B-cells lymfom) vilket innebär att dessa patienter är friskare än de patienter som återfinns i företagets kliniska studie. Studien publicerad av Groot et al.[8] är också en sekundärkälla, vilket innebär att nyttovikterna egentligen kommer från en studie publicerad av Doorduijn et al.[9].

Vid närmare granskning av studien publicerad av Doorduijn et al. förefaller det som om företaget använder nyttovikter för en patientgrupp som är sammantaget friskare än de patienter som återfinns i företagets kliniska studie. Den studie som nyttovikterna är härledda från har använt ett åldersjusterat internationellt prognostiskt index (aaPI²⁴). Detta index används för att dela in patienterna i fyra olika kategorier: låg risk (0), låg-medel risk (1), hög-medel risk (2) och hög risk (3). Företaget har använt den rapporterade livskvaliteten hos patienter med aaPI 0 till 1 och lagt på den observerade livskvalitetsökningen som patienter erhöll om de bedömdes som progressionsfria. I företagets kliniska studie tillhör lite drygt 35 procent av patienterna aaPI kategori 0 till 1, och 65 procent av patienterna tillhör kategori 2 till 3.

Sammanfattningsvis innebär detta att studien publicerad av Doorduijn et al.[9] innehåller friskare patienter (nyligen diagnostiserade patienter i stadium II – IV), patienter med lägre aaPI värden och patienter som behandlas i första linjen. Samtidigt har det hänt mycket i behandlingsriktlinjerna som gör att nyttovikterna som företaget använder bör tolkas med försiktighet.

²⁴ Age-Adjusted International Prognostic Index

I en studie publicerad av Burström et al. är nyttovikten för den generella populationen i Sverige och denna ålderskategori 0,80. Detta innebär att företaget antar att patienter med avancerat diffust storcelligt B-cellslymfom som behandlas i tredje eller fjärde linjen har en högre livskvalitet än den generella populationen.

TLV bedömer utifrån studien publicerad av Doorduijn et al.[9] att det hade varit rimligare att viktta nyttovikterna utifrån andelen patienter som befinner sig i de olika aaPI kategorierna.

2.2 Kostnader och resursutnyttjande

Kostnaderna i den hälsoekonomiska modellen är hämtade från Södra sjukvårdsregionens allmänna prislista 2015, Apoteket AB 2015 och från Apoteket Hjärtat 2015.

2.2.1 Kostnader för läkemedlet

Priset som används i modellen för Pixuvri är 6 050 kronor (AUP) för en injektionsflaska á 29 mg. Läkemedlet ska administreras intravenöst med 50 mg per m² på dag 1, 8 och 15 varje 28-dagarscykel i upp till 6 cykler. Den genomsnittliga kostnaden per månad och patient blir för Pixuvri ungefär 62 000 kronor.

Eftersom jämförelsealternativet i den hälsoekonomiska modellen består av en behandlingsmix med flertalet olika preparat har företaget frågat en svensk klinisk expert, som angivit hur stor andel av patienterna som kan tänkas få de olika preparaten. Utifrån dessa andelar har sedan en viktad kostnad tagits fram för att beräkna kostnaden för jämförelsealternativet per modelleykel. Den genomsnittliga kostnaden per månad och patient blir för jämförelsealternativet ungefär 10 000 kronor.

2.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Varje hälsotillstånd i modellen är kopplat till en kostnad, som bäst förklaras av de kostnader grundsjukdomen medför. Förutom läkemedelskostnader inkluderas kostnader för olika typer av behandlingar och läkarbesök. Dessa kostnader har räknats fram som ett genomsnitt per patient från regionala prislistor.

Resursutnyttjandet i modellen är hämtat från en tidigare ansökning av Pixuvri till NICE²⁵ och genom ett expertutlåtande från en klinisk expert i Sverige. Svenska priser och kostnader har sedan applicerats på de behandlingar och läkarbesök som en patient kan tänkas behöva.

2.2.3 Biverkningar (oönskade händelser)

I den hälsoekonomiska modellen har kostnader och resursutnyttjande för biverkningar inkluderats. En intervju med en klinisk expert användes för att validera de applicerade kostnader och resursutnyttjande som biverkningarna kan tänkas ha.

De biverkningar som används i modellen är de biverkningar som patienter drabbades av i den kliniska studien PIX301. Kostnaderna är modellerade som en kostnad per modelleykel.

2.2.4 Indirekta kostnader

Företaget har antagit att 10 procent av de patienter som befinner sig i det progressionsfria hälsostadiet är tillräckligt friska för att kunna arbeta, patienter i det progredierade hälsostadiet antas inte arbeta alls. En månads produktion uppskattas till 28 000 kronor. Produktionsbortfall är skattat med humankapital-metoden där den förlorade produktiviteten är skattad genom inkomst.

²⁵ National Institute for Health and Care Excellence (England)

3 Resultat

Eftersom företaget i den hälsoekonomiska analysen jämför Pixantron med ett behandlingsalternativ som är irrelevant i svensk klinisk praxis, anser TLV att de hälsoekonomiska analyserna har mycket lite informationsvärde för beslutet om Pixantron ska användas. Vi redovisar och diskuterar ändå företagets beräkning utifall att mottagarna av denna rapport anser sig ha nytta av informationen.

3.1 Företagets grundscenario

3.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

- Företaget antar att den svenska behandlingsmixen har samma effekt som den behandlingsmix som återfinns i den kliniska studien PIX301.
- Företaget antar att hela studiepopulationen i den kliniska studien PIX301 är representativ för aktuella patienter i Sverige.

3.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

Företaget beräknar kostnaden per vunnet QALY vid tredje linjens behandling jämfört med den svenska behandlingsmixen till ungefär 540 000 kronor och leder till en QALY vinst på 0,39.

Tabell 4 Resultat i företagets grundscenario

	Pixuvri	Svensk behandlingsmix	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	194 081 kr	20 724 kr	173 357 kr
Övriga sjukvårdskostnader	809 898 kr	794 069 kr	15 829 kr
Övriga direkta kostnader			-
Indirekta kostnader	116 318 kr	89 985 kr	26 333 kr
Kostnader, totalt	1 120 298 kr	904 779 kr	215 519 kr
Levnadsår (LY)	1,84	1,39	0,45
QALYs	1,33	0,94	0,39
Kostnad per vunnet QALY utan indirekta kostnader			487 682 kr
Kostnad per vunnet QALY med indirekta kostnader			555 563 kr

3.2 TLV:s grundscenario

3.2.1 Resultatet i TLV:s grundscenario

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det är orimligt att redovisa ett resultat som baseras på den kliniska studien då denna inte är representativ ur ett svenskt perspektiv. Jämförelsealternativet i studien var monoterapier som inte är relevanta i Sverige. Vi gör bedömningen att det inte finns ett kliniskt underlag som gör det möjligt att göra en indirekt jämförelse då denna skulle innebära en allt för hög osäkerhet för att avgöra relativ behandlingseffekt.

Jämförelsealternativet i studien bestod av flertalet monoterapier valda av behandlande läkare. För att anpassa studien till svenska förhållanden valde en av företaget anlita svensk läkare ut ett antal monoterapier som antogs ha samma effekt som jämförelsealternativen i studien. Eftersom i huvudsak kombinationer används för dessa patienter idag i Sverige menar TLV att det inte går att dra några slutsatser kring relativ behandlingseffekt för Pixuvri baserat på studien.

3.3 Budgetpåverkan



4 Utvärdering från myndigheter i andra länder

Motsvarigheten till TLV i Skottland, Scottish Medicines Consortium meddelade den 8 februari 2016 på sin hemsida att Pixuvri inte rekommenderas att användas i Skottland eftersom företaget inte skickat in någon ansökan.

Motsvarigheten till TLV i Storbritannien, NICE, meddelade på sin hemsida den 26 februari 2014 att de rekommenderar användning av Pixuvri i tredje eller fjärde behandlingslinjen efter tidigare behandling med rituximab.

5 Den etiska plattformen

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

6 Referenser

- [1] R. C. U. Ö. (RCC). (2015). *Regionalt vårdprogram för lymfom*. Available: https://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/uppsala-orebro/lymfom/regionalt-varldprogram/regionalt-vp_lymfom_2015_final.pdf
- [2] D. H. H. Internetmedicin, Onkologiska kliniken/Akademiska Sjukhuset Uppsala. (2015). *Lymfom - behandling* Available: <http://www.internetmedicin.se/page.aspx?id=588>
- [3] R. c. i. samverkan. (2015). *Aggressiva B-cellslymfom Nationellt vårdprogram*. Available: <http://www.swedishlymphoma.com/aggressiva-b-cellslymfom>
- [4] EMA. (2012). *CHMP assessment report Pixuvri*. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/OO2055/WC500127970.pdf
- [5] FDA. (2010). *Summary minutes for the March 22, 2010 Meeting of the Oncologic Drugs Advisory Committee of the Food and Drug Administration*. Available: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM207638.pdf>
- [6] ESMO. (2015). *Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Available: https://annonc.oxfordjournals.org/content/26/suppl_5/v116.full.pdf+html
- [7] R. Pettengell, B. Coiffier, G. Narayanan, F. H. de Mendoza, R. Digumarti, H. Gomez, *et al.*, "Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3, multicentre, open-label, randomised trial," *Lancet Oncol*, vol. 13, pp. 696-706, Jul 2012.
- [8] M. T. Groot, P. J. Lugtenburg, J. Hornberger, P. C. Huijgens, and C. A. Uyl-de Groot, "Cost-effectiveness of rituximab (MabThera) in diffuse large B-cell lymphoma in The Netherlands," *Eur J Haematol*, vol. 74, pp. 194-202, Mar 2005.
- [9] J. Doorduijn, I. Buijt, B. Holt, M. Steijaert, C. Uyl-de Groot, and P. Sonneveld, "Self-reported quality of life in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with CHOP chemotherapy," *Eur J Haematol*, vol. 75, pp. 116-23, Aug 2005.