

Hälsoekonomisk bedömning
Klinikläkemedel

Elahere (mirvetuximabsoravtansin)

Utvärderad indikation

Elahere (mirvetuximabsoravtansin) är indicerat för vuxna patienter med folatreceptor-alfa (FR α) -positiv, platinumresistent höggradig serös epitelial äggstockscancer, äggledarcancer eller primär peritonealcancer som har fått en till tre tidigare systemiska behandlingsregimer.

GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER	
Företag	AbbVie AB
Produkt	Elahere (mirvetuximabsoravtansin), Koncentrat till infusionsvätska, L01FX26.
Utvärderad patient-grupp	Patienter med folatreceptor-alfa (FR α) -positiv, platinumresistent höggradig serös epitelial äggstockscancer, äggledarcancer eller primär peritonealcancer som har fått en till tre tidigare systemiska behandlingsregimer. Företaget uppskattar att [--] patienter kan komma att bli aktuella för behandling med Elahere i Sverige.
Företagets prognostiserade försäljning	Företaget uppskattar en fullskaleförsäljning på [-----] kronor per år.
Datum för beslut om expediering av underlag	2026-03-16

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Nina Eissler (medicinsk utredare) och Wilmer Larsson (hälsoekonom)

Klinisk expert: Josefin Fernebro överläkare, PhD, Karolinska Universitetssjukhuset. Hon har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av underlaget i materialet. TLV är inte bundet av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
 Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm
 Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

TLV:S CENTRALA UTGÅNGSPUNKTER OCH BEDÖMNINGAR	
Relevant jämförelsealternativ	TLV bedömer, i enlighet med företaget, att en korg av kemoterapier bestående av paklitaxel, pegylerad liposomalt doxorubicin (PLD) och gemcitabin är ett relevant jämförelsealternativ till behandling med Elahere. Vidare bedömer TLV, till skillnad från företaget, att även behandling med bevacizumab plus paklitaxel utgör ett relevant jämförelsealternativ till behandling med Elahere. TLV:s val av jämförelsealternativ baseras på behandlingsrekommendationer i det nationella vårdprogrammet samt utlåtande från TLV:s kliniska expert.
Relativ effekt och säkerhet	Klinisk effekt och säkerhet för Elahere har utvärderats i den randomiserade, öppna fas III-studien MIRASOL, där mirvetuximabsoravtansin (MIRV) jämfördes med behandlarnas val av kemoterapi. Enligt EMA visade studien en statistiskt signifikant och kliniskt relevant fördel för MIRV avseende prövarbedömd progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS) jämfört med jämförelsearmen. TLV bedömer att MIRV uppvisar bättre effekt än jämförelsealternativet både i det primära effektmåttet PFS och i det sekundära effektmåttet OS. Det finns inga direkt jämförande studier som utvärderar effekten av kombinationsbehandling med bevacizumab plus paklitaxel (eller PLD) jämfört med MIRV. I avsaknad av andra möjligheter har företaget kommit in med en narrativ jämförelse av effekten av MIRV jämfört med bevacizumab plus paklitaxel. TLV anser att det inte är möjligt för TLV att bedöma relativ effekt mellan bevacizumab plus paklitaxel och MIRV baserat på detta underlag.
Beskrivning av hälsoekonomisk analys	Behandling med Elahere jämförs med en korg av kemoterapier. Företaget menar att Elahere har bättre effekt än kemoterapierna men till ett högre pris. Den hälsoekonomiska analysen baseras därför på en kostnadsnyttoanalys. Företaget har även, på TLV:s begäran, kommit in med en jämförelse mot bevacizumab som tillägg till kemoterapi. Detta underlag bedömer TLV vara alldeles för osäkert för att ligga till grund för en hälsoekonomisk analys. Mot bakgrund av detta tar TLV inte fram något grundscenario för jämförelsen mot bevacizumab plus kemoterapi.
Modellering av klinisk effekt	Modelleringen av PFS och OS baseras på Kaplan-Meier (KM)-data från MIRASOL-studien. Medianuppföljningstiden vid databrytpunkten var 30,5 månader. Modellens tidshorisont är längre än vad det finns studiedata för och därför extrapoleras observerade KM-data. Företaget har motiverat valet av sina extrapoleringsfördelningar utifrån statistisk och visuell passform. Företagets extrapolering av PFS bedömer TLV som rimlig. Den relativa effekten, med avseende på total överlevnad, bedömer TLV dock vara något överskattad på lång sikt och därför justerar TLV upp jämförelsearmen. Kostnaden per vunnet QALY påverkas relativt lite av TLV:s justering.
Hälsorelaterad livskvalitet	Företagets nyttovikter är baserade på EQ-5D-data från MIRASOL, enligt tariffen från Sun et al. (2022). Behandlingsspecifika nyttovikter tillämpas, och dessa antas dessutom variera baserat på tiden till död. TLV bedömer att det är rimligare att utgå från tillståndsspecifika nyttovikter som varierar baserat på progressionsstatus eftersom det återspeglar faktiska hälsotillstånd. Mot bakgrund av att TLV vanligtvis utgår från Dolans tariff så justerar TLV även till denna.
Viktigaste kostnaderna	Läkemedelskostnaderna för Elahere är främst drivande i analysen. Behandlingslängden för Elahere baseras på extrapolerade KM-data från MIRASOL. Läkemedelskostnaderna för Elahere ökar i TLV:s analys till följd av att TLV antar att allt överblivet läkemedel kasseras.
Osäkerheter i hälsoekonomiska analysen	Den hälsoekonomiska analysen baseras i stor utsträckning på mogna data från MIRASOL-studien. Detta minskar osäkerheten i flera skattningar. Det finns vissa osäkerheter kopplat till doseringen av Elahere. Läkemedelskostnaderna skulle kunna vara något underskattade till följd av detta. Den sammanvägda osäkerheten i den hälsoekonomiska utvärderingen mot kemoterapi bedömer TLV som medelhög.
Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser	Behandling med Elahere är förenat med ett långsammare sjukdomsförlopp men också en högre kostnad jämfört med kemoterapi. Kostnaden per vunnet QALY är cirka 3,3 miljoner kronor i TLV:s grundscenario.

Innehåll

1	Ovarial cancer (äggstockscancer)	1
2	Läkemedlet	1
2.1	Indikation.....	1
2.2	Verkningsmekanism	1
2.3	Dosering/administrering	1
3	Aktuella behandlingsrekommendationer	1
4	Jämförelsealternativ	2
5	Relativ klinisk effekt och säkerhet	3
5.1	Kliniska studie	3
5.2	Övrigt underlag för skattning av relativ effekt – jämförelse mot tillägg av bevacizumab till kemoterapi	7
6	Hälsoekonomi	8
6.1	Beskrivning av hälsoekonomisk analys.....	8
6.2	Effektmått	8
6.3	Kostnader.....	11
7	Resultat av hälsoekonomisk analys	12
7.1	Företagets grundscenario mot ICC	12
7.2	TLV:s grundscenario mot ICC.....	12
8	Referenser	14

1 Ovarial cancer (äggstockscancer)

Ovarial cancer är ett samlingsnamn för elakartade tumörer som utgår från äggstockarna (ovarierna) eller de närliggande strukturerna, äggledare (tuba) och bukhinna (peritoneum). Drygt 700 fall diagnostiseras varje år i Sverige och medianåldern vid diagnos är 65 år. Cirka 90 procent av alla äggstockscancerfall klassificeras som epitelial ovarial cancer, där den vanligaste tumörtypen är höggradig serös ovarial cancer, som står för omkring 70 procent av fallen. Dessa tumörer är oftast snabbväxande, aggressiva och diagnostiseras vanligen i ett avancerat stadium [1]. Andelen patienter med FR α -positiva tumörer, definierat som ≥ 75 procent tumörceller med $\geq 2+$ membraninfärgning, uppgår till cirka 40 procent av de höggradigt serösa ovarialcancerarna [2].

2 Läkemedlet

Läkemedlet Elahere innehåller den aktiva substansen mirvetuximabsoravtansin, och fick marknadsgodkännande i Europa den 14 november 2024. Företaget bakom Elahere är AbbVie och benämns härefter företaget.

2.1 Indikation

Elahere som monoterapi är avsedd för behandling av vuxna patienter med folatreceptor-alfa (FR α) -positiv, platinumresistent höggradig serös epitelial äggstockscancer, äggledarcancer eller primär peritonealcancer som har fått en till tre tidigare systemiska behandlingsregimer.

2.2 Verkningsmekanism

Elahere är ett antikropps-läkemedelskonjugat. Antikroppsdelen binder specifikt till folatreceptor alfa (FR α), som uttrycks på ytan av äggstockscancer celler. Cytotoxinet DM4 är kopplat till antikroppen via en klyvbar länk. När Elahere tas upp av cancer cellen frigörs DM4, vilket förstör det mikrotubulära nätverket i cancer cellen och leder till celledöd [3].

2.3 Dosering/administrering

Rekommenderad dos av Elahere är 6 mg/kg justerad ideal kroppsvikt (AIBW¹), som administreras en gång var tredje vecka (21-dagarscykel) som intravenös infusion fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Dosering baserad på AIBW minskar exponeringsvariabiliteten för patienter som antingen är underviktiga eller överviktiga och beräknas med en specifik formel angett i produktresumén [4]:

$$\begin{aligned} \text{Kvinna IBW (ideal kroppsvikt [kg])} &= 0,9 \times \text{längden [cm]} - 92 \\ \text{AIBW} &= \text{IBW [kg]} + 0,4 \times (\text{faktisk vikt [kg]} - \text{IBW}) \end{aligned}$$

3 Aktuella behandlingsrekommendationer

Nedanstående behandlingsrekommendationer baseras på det nationella vårdprogrammet (NVP) för äggstockscancer med epitelial histologi (2025-04-22, version 4.3) [5].

I tidiga linjer rekommenderas:

- Platinum-baserad kemoterapi med tillägg av PARP-hämmare för patienter med *BRCA/HRR*²-mutationer.
- För patienter med *BRCA/HRR*-mutationer som har svarat på primärbehandlingen underhållsbehandling med PARP-hämmare.

¹ AIBW: adjusted ideal body weight

² BRCA: breast cancer antigen; HRR: homologous recombination repair

- I vissa fall tillägg av bevacizumab till kemoterapi följt av underhållsbehandling med bevacizumab.
- För hög-riskpatienter med *BRCA/HRR*-mutationer som har svarat på platinum-baserad kemoterapi med tillägg av bevacizumab underhållsbehandling med bevacizumab i tillägg till olaparib.

Patienter med avancerad äggstockscancer vid primär diagnos svarar i cirka 70 procent av fallen på primär cytostatikabehandling. Majoriteten får dock återfall inom två år. Fortsatt behandling ges i syfte att förlänga tiden till sjukdomsprogress och lindra symptom.

För patienter med platinumkänsliga återfall (platinumfritt intervall, PFI \geq 6 månader) rekommenderas:

- I första hand platinumbaserad kombinationsbehandling.
- Tillägg av angiogeneshämmare (till exempel bevacizumab) till platinumbaserad kombinationsbehandling kan övervägas för patienter som inte är aktuella för PARP-hämmare.
- Underhållsbehandling med PARP-hämmare.

Vid platinumresistent återfall (PFI <6 månader) rekommenderas:

- I första hand behandling med paklitaxel eller pegylerat liposomalt doxorubicin (PLD) i kombination med bevacizumab (angiogeneshämmare).
- I andra hand icke-platinumpreparat i singelbehandling utan kombination med bevacizumab, till exempel veckovis behandling med paklitaxel, PLD, oralt etoposid, veckovis gemcitabin, eller metronomisk cyklofosamid.

4 Jämförelsealternativ

Företaget har angett en korg av kemoterapier bestående av paklitaxel, PLD och gemcitabin som det relevanta jämförelsealternativet till Elahere. Detta baseras enligt företaget på rekommendationer i NVP [5] och användning i svensk klinisk praxis.

TLV:s diskussion

TLV anser i enlighet med företaget att en korg av kemoterapier bestående av paklitaxel, PLD och gemcitabin utgör ett relevant jämförelsealternativ till behandling med Elahere. Rekommendationer i NVP [5] och uttalande av TLV:s kliniska expert bekräftar att korgen består av de kemoterapier som används i svensk klinisk praxis.

Enligt NVP rekommenderas i första hand tillägg av den angiogeneshämmande substansen bevacizumab till antingen paklitaxel eller PLD vid platinumresistent återfall [5]. Företaget anser dock att denna kombinationsbehandling inte är ett relevant jämförelsealternativ till Elahere. Företaget menar att det råder osäkerhet kring den kliniska effekten av bevacizumab i kombination med kemoterapi för aktuell patientpopulation. Enligt NVP visar flera kliniska studier att tillägg av bevacizumab till olika cytostatika har effektfördel jämfört med enbart behandling med cytostatika avseende progressionsfri överlevnad (PFS) men antingen ingen eller osäker effektfördel avseende total överlevnad (OS) [6, 7, 8]. Vidare enligt NVP finns det inga studier som jämför nyttan av att ge bevacizumab en andra gång vid platinumresistent återfall. Bevacizumab är dessutom inte heller godkänt för behandling av patienter som redan tidigare har behandlats med en VEGFR-bindande angiogeneshämmare [9].

Enligt TLV:s kliniska expert behandlas dock uppskattningsvis 50 – 60 procent av de avsedda patienterna med tillägg av bevacizumab till paklitaxel eller PLD i svenskt klinisk praxis. Paklitaxel används i större utsträckning än PLD. Vidare anger TLV:s kliniska expert att patienter som saknar kontraindikationer mot angiogeneshämmare får behandling med

bevacizumab vid platinumresistent äggstockscancer även om de redan tidigare, exempelvis vid platinumkänsliga återfall eller under primärbehandling, har behandlats med angiogeneshämmare.

Baserat på rekommendationer i NVP och uttalande från TLV:s kliniska expert anser TLV att även bevacizumab i kombination med paklitaxel är ett relevant jämförelsealternativ till Elahere. Företaget har på TLV:s begäran kompletterat underlaget med en narrativ jämförelse av bevacizumab i kombination med kemoterapi mot enbart kemoterapi. Företaget har inte kommit in med en indirekt jämförelse av bevacizumab i kombination med paklitaxel mot Elahere.

TLV:s bedömning: TLV bedömer, i enlighet med företaget, att en korg av kemoterapier bestående av paklitaxel, PLD och gemcitabin är ett relevant jämförelsealternativ till behandling med Elahere. Vidare bedömer TLV, till skillnad från företaget, att även behandling med bevacizumab plus paklitaxel utgör ett relevant jämförelsealternativ till behandling med Elahere. TLV:s val av jämförelsealternativ baseras på behandlingsrekommendationer i det nationella vårdprogrammet samt utlåtande från TLV:s kliniska expert.

5 Relativ klinisk effekt och säkerhet

Den pivotala kliniska studien som ligger till grund för marknadsgodkännande och denna hälsoekonomiska bedömning är fas III-studien MIRASOL, vilken utvärderade effekt och säkerhet av mirvetuximabsoravtansin (MIRV) mot provarens val av kemoterapi. Studien sponsrades av företaget AbbVie.

5.1 Kliniska studie

MIRASOL är en öppen, randomiserad, multicenter, fas III-studie som utvärderar behandling av vuxna patienter med platinumresistent höggradig serös äggstockscancer. Studien genomfördes i 21 länder, med deltagande studiecentra spridda över USA, Europa och Asien. Studien är publicerad [3, 10] och här redovisas endast information som är relevant för den hälsoekonomiska bedömningen.

Tabell 1 Sammanfattning över aktuell studie, MIRASOL

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
MIRASOL NCT04209855 [10]	Randomiserad, öppen, kontrollerad fas III-studie	Behandlarens val av kemoterapi (ICC): paklitaxel, pegylerad liposomalt doxorubicin eller topotekan	N = 453 MIRV: n = 227 ICC: n = 226	PFS (prövarbedömt): HR: 0,63; 95% KI: 0,51–0,79; <0,0001. mPFS: 5,59 månader MIRV (95% KI: 4,34–5,88) vs. 3,98 månader ICC (95% KI: 2,86–4,47) OS: HR: 0,68; 95% KI: 0,54–0,84; p=0,0004 mOS 16,85 månader MIRV (95% KI: 14,36–19,78) vs. 13,34 månader ICC (95% KI: 11,37–15,15)

HR: Hasardkvot; ICC: investigator's choice of chemotherapy (provarens val av kemoterapi); KI: konfidensintervall; MIRV: mirvetuximabsoravtansin; mPFS: median progressionsfri överlevnad; mOS: median total överlevnad; PFS: progressionsfri överlevnad; OS: total överlevnad; n: antal.

Metod

MIRASOL inkluderade patienter med 1–3 tidigare systemiska cancerbehandlingar, progress efter senaste behandling, FRα-positiva tumörer (bedömda med Ventana FOLR1-assay) och

platinumresistent sjukdom (PFI 3–6 månader). Patienter med primärt platinum-refraktär sjukdom exkluderades. Randomisering stratifierades efter antal tidigare behandlingslinjer och kemoterapi (paklitaxel, PLD eller topotekan).

Patienterna fick antingen MIRV 6 mg/kg AIBW var tredje vecka intravenöst eller någon av kemoterapierna:

- Paklitaxel: 80 mg/m² veckovis
- PLD: 40 mg/m² var fjärde vecka
- Topotekan: 4 mg/m² dag 1, 8 och 15 (var fjärde vecka) eller 1,25 mg/m² dag 1–5 (var tredje vecka).

Primärt effektmått i MIRASOL studien var PFS bedömd av prövare (PFS_{INV}). Viktiga sekundära effektmått omfattade total överlevnad (OS), objektiv respons och deltagarrapporterade utfall. Vidare ingår PFS enligt BICR³ bland de sekundära effektmåtten. Dessa resultat redovisas inte här men finns publicerade [3]. Det finala datauttaget genomfördes den 26 september 2024, med en medianuppföljningstid på 30,5 månader [11].

Resultat

Totalt inkluderades 453 patienter i studien, varav 227 randomiserades till MIRV och 226 till kemoterapi (ICC). Medianålder i MIRV-armen var 64 år (32–88) och i ICC-armen 62 år (29–87). De flesta patienter hade fått två (39 %) eller tre (47 %) tidigare kemoterapibehandlingar. Mer än 60 procent av patienterna hade tidigare behandlats med bevacizumab i båda behandlingsarmarna. Nästan alla patienter hade ECOG⁴ status 0 eller 1.

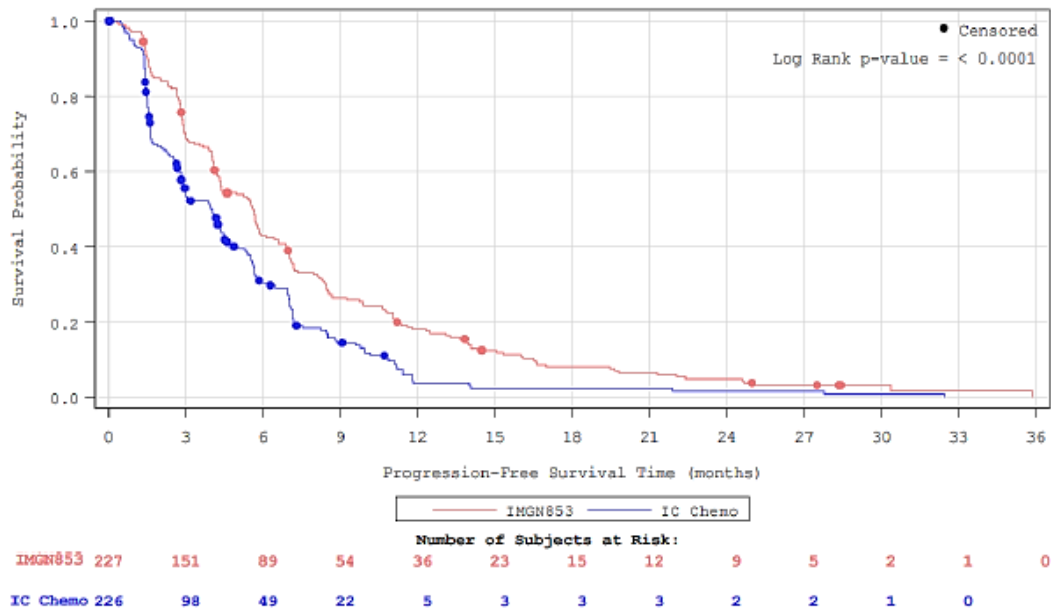
De relevanta utfallsmåtten för TLV:s hälsoekonomiska bedömning är prövarbedömt progressionsfri överlevnad (PFS_{INV}) och total överlevnad (OS).

Behandling med MIRV resulterade i en statistiskt signifikant förbättring av PFS_{INV} jämfört med ICC, med en median-PFS på 5,59 månader (95 % KI: 4,34–5,88) mot 3,98 månader (95 % KI: 2,86–4,47). Hasardkvoten (HR) var 0,63 (95 % KI: 0,51–0,79; p < 0,0001). Figur 1 visar Kaplan-Meier-kurvan för PFS_{INV} vid datauttaget 27 september 2024.

³ BICR: blinded-independent central review (blindad oberoende central granskning)

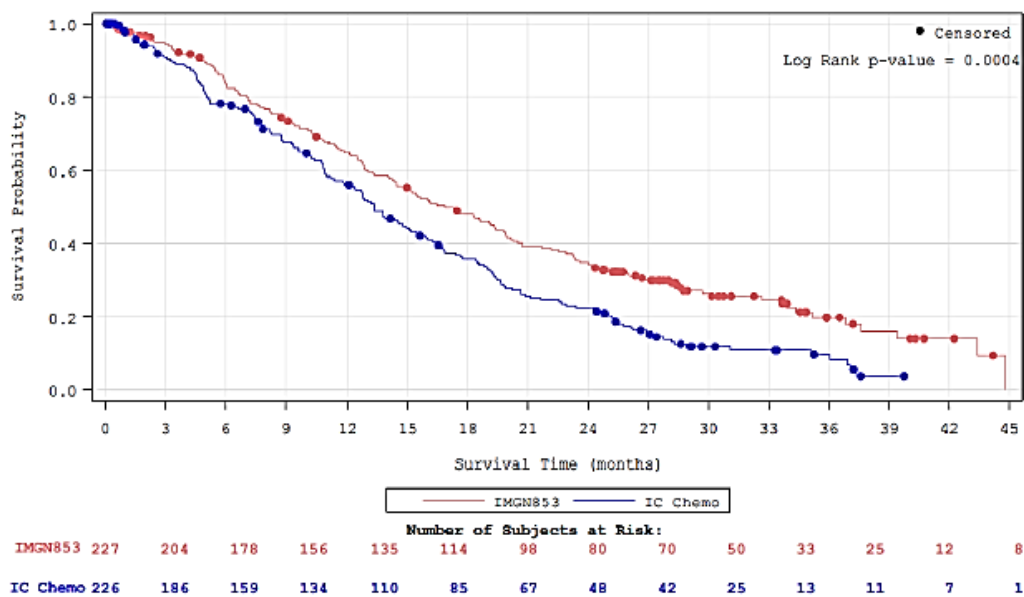
⁴ ECOG status: The Eastern Cooperative Oncology Group performance status (funktionsstatus) är en skala som mäter prestationsförmågan mellan 0 (fullt aktiv och kapabel att utföra alla sysslor som utfördes innan sjukdomen) och 5 (död).

Figur 1 Kaplan-Meier kurva prövarbedömt progressionsfri överlevnad.



OS i behandlingsarmen var statistiskt signifikant bättre jämfört med ICC-armen (HR = 0,68; 95% KI: 0,54–0,84; p=0,0004) med en median-OS på 16,85 månader (95% KI: 14,36–19,78) i MIRV-armen jämfört med 13,34 månader i ICC-armen (95% KI: 11,37–15,15), se Kaplan-Meier kurva i Figur 2.

Figur 2 Kaplan-Meier kurva total överlevnad.



Biverkningar

I säkerhetsprofilen för MIRV är ögonbiverkningar de vanligaste (57 %), men i studien var de flesta milda, möjliga att hantera och reversibla. Pneumonit, som kan vara livshotande, rapporterades i runt 10 procent av patienter i MIRV-armen och var den vanligaste allvarliga biverkningen. Perifer neuropati var också vanlig (~ 20 %), och de flesta patienter återhämtade sig endast delvis. Mag-tarmproblem förekom ofta (~ 79 %), ibland allvarliga och i vissa fall dödliga på grund av tarmobstruktioner. Dessa dödsfall bedömdes dock bero på

sjukdomsprogression. Trombocytopeni och neutropeni kan ge komplikationer, men totalt sett var MIRV mindre benmärgshämmande än kemoterapi [3, 4].

TLV:s diskussion

I MIRASOL-studien jämfördes effekt av behandling med MIRV mot en korg av kemoterapier bestående av paklitaxel, PLD eller topotekan. Relevant jämförelsealternativ till Elahere i denna utvärdering utgör en korg av kemoterapier bestående av paklitaxel, PLD eller gemcitabin. Enligt uttalande av TLV:s kliniska expert och rekommendationer i NVP är dessa kemoterapier de som används mest i svensk klinisk praxis. Enligt NVP ger behandling med topotekan en likvärdig effekt som behandling med gemcitabin, och dessa kemoterapier anses därför utbytbara [5].

MIRASOL-studien uppnådde sitt primära effektmått, PFS enligt prövarbedömning, med en tidsvinst på 1,6 månader för behandling med MIRV jämfört med kemoterapi. Data utifrån första databrytpunkten bedömdes av den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) som mogna eftersom 75 procent av patienterna hade haft en PFS-händelse. Även om PFS-fördelen är begränsad anser EMA att effekten, baserad på den samlade evidensen, är kliniskt relevant. EMA bedömer dessutom PFS enligt blindad oberoende central granskning som relevant, vilket visar en liknande men något kortare förbättring av PFS.

Studien uppnådde även det sekundära effektmåttet OS, med en överlevnadsfördel på 3,71 månader för MIRV jämfört med kemoterapi. EMA påpekar att OS-resultatet påverkas av bias till följd av tidiga avhopp i kontrollarmen, relaterat till studiens öppna design. Trots detta anses en negativ effekt på OS inte vara plausibel, även när man räknar med konservativa antaganden kring tidigt bortfall [3]. Dessutom anser EMA att även den låga överensstämmelsen mellan resultaten från prövarbedömningen och BICR-bedömningen avseende PFS kan bero på bias till följd av den öppna studiedesignen. TLV bedömer baserad på EMA:s utvärdering att det finns en klinisk relevant effektfördel för behandling med MIRV jämförd med kemoterapi även om den öppna studiedesignen medför en viss osäkerhet gällande effektmåttet PFS.

Säkerhetsprofilen av behandling med MIRV anser EMA sammantaget som acceptabel med tanke på den dåliga prognosen hos målgruppen.

EMA drar slutsatsen att även om behandlingseffekten inte kan uppskattas exakt och resultatet påverkas av bias från den öppna designen, bedöms nytta-riskprofilen som positiv eftersom det inte finns tecken på sämre effekt än jämförelsearmen.

TLV:s bedömning: TLV bedömer, baserad på EMA:s utvärdering att MIRASOL-studien visar en effektfördel för MIRV jämfört med kemoterapi vid behandling av vuxna patienter med folatreceptor-alfa (FR α) -positiv, platinumresistent höggradig serös epitelial äggstockscancer, äggledarcancer eller primär peritonealcancer. Jämfört med behandlarens val av kemoterapi visar behandling med MIRV en statistiskt signifikant och kliniskt relevant förbättring av både PFS och OS. TLV bedömer dock att den kliniska effekten är förenad med medelhög osäkerhet till följd av den öppna studiedesignen.

5.2 Övrigt underlag för skattning av relativ effekt – jämförelse mot tillägg av bevacizumab till kemoterapi

För jämförelsen mot kombinationsbehandling med bevacizumab och paklitaxel har företaget inte lämnat in något kliniskt underlag. Företaget bedömer att det inte är lämpligt att genomföra en indirekt jämförelse – vare sig med NMA-, Bucher- eller MAIC-metoden – mellan studierna som utvärderar effekten av tillägg av bevacizumab till kemoterapi jämfört med Elahere (MIRASOL-studien). Enligt företaget skiljer sig studierna åt avseende både behandlingslandskap och patientpopulationer i sådan grad att en indirekt jämförelse skulle bli alltför osäker.

Företagets slutsats är att det saknas direkt jämförande kliniska studier mellan MIRV och bevacizumab plus kemoterapi, såväl som kliniska jämförande studier på bevacizumab plus kemoterapi där populationen motsvarar dagens aktuella patienter.

Baserat på de studier som företaget anser som relevanta för en narrativ jämförelse [6, 7, 8], menar företaget att det inte finns stöd för att anta en OS-fördel med tillägget av bevacizumab till kemoterapi jämfört med enbart kemoterapi. Detta anser TLV vara ett rimligt antagande. Företaget menar att det går att spekulera i en PFS-fördel för tillägg av bevacizumab till paklitaxel jämfört med paklitaxel, men enbart för patienter som inte tidigare behandlats med bevacizumab. TLV anser att det är rimligt att utgå från att en sådan PFS-fördel existerar, men att den exakta storleken på denna är mycket osäker.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att en PFS-fördel av tillägg av bevacizumab till kemoterapi jämfört med behandling med enbart kemoterapi är sannolik, medan en OS-fördel är inte visad. I avsaknad av både direkta jämförande studier och indirekta jämförelser är det dock omöjligt att bedöma en effektskillnad mellan jämförelsealternativet bevacizumab plus paklitaxel jämfört med Elahere.

6 Hälsoekonomi

6.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys

Behandling med Elahere jämförs med en korg av kemoterapier. Kostnadsnyttoanalysen baseras på en Partitioned Survival-Modell (PSM) med tre hälsotillstånd; progressionsfri sjukdom, progredierad sjukdom och död. Patientkaraktäristika hämtas från den kliniska studien MIRASOL. Modellen har en livstidshorisont vilket överstiger tiden det finns studiedata för och därför extrapoleras observerade Kaplan-Meier (KM)-data. En cykel i modellen motsvarar en vecka. Kostnader och effekt diskonteras med tre procent årligen.

Mot bakgrund av att TLV även bedömer bevacizumab i kombination med paklitaxel som ett relevant jämförelsealternativ har företaget inkluderat detta i den hälsoekonomiska analysen. Företaget har inkluderat en funktion som möjliggör att en andel av de patienter som behandlas med paklitaxel även kan antas få tillägg med bevacizumab. De utgår från att 40 procent av patienterna får paklitaxel (i enlighet med MIRASOL), och att 30 procent av dessa får bevacizumab som tillägg (12 procent av totalen). Av dessa antas två tredjedelar tidigare ha behandlats med bevacizumab.

Modellen har även kompletterats med en funktion som möjliggör antagandet av olika konstanta hasardkvoter för PFS i bevacizumab-armen relativt ICC-armen i MIRASOL. Företaget tillämpar en hasardkvot på 0,90 för bevacizumab-naiva och 0,95 för bevacizumab-erfarna patienter. Ett motsvarande förhållande antas gälla även för tid på behandling på grund av avsaknad av annan data. Företaget utgår i övrigt från samma antaganden som i jämförelsen mot ICC. I företagens analys, med antagandet om att totalt 12 procent av patienterna får bevacizumab, blir kostnaden per vunnet QALY 2 miljoner kronor.

TLV:s diskussion

Det saknas kliniska studier för jämförelsen mot bevacizumab som tillägg till paklitaxel, vilket innebär att effektskattningen är behäftad med stora osäkerheter. Företagets antaganden avseende behandling med bevacizumab som tillägg till paklitaxel utgör betydande förenklingar och präglas av mycket hög osäkerhet. TLV kommer därför inte att ta fram ett eget grundscenari för denna analys. En jämförelse mot enbart paklitaxel + bevacizumab kan konstrueras om TLV i stället antar att samtliga får dessa behandlingar. Kostnaden per vunnet QALY blir då i stället cirka 1,7 miljoner kronor. Detta vilar dock fortfarande på mycket osäkra antaganden om exempelvis den relativa effekten, som TLV inte kunnat värdera.

TLV:s bedömning: Modellstrukturen är etablerad och förekommer ofta inom terapiområdet cancer. TLV bedömer att det är en adekvat tidshorisont som fångar relevanta kostnader och effekter. Företaget har, på TLV:s begäran, även inkluderat en möjlighet att jämföra Elahere-armen mot bevacizumab som tillägg till behandling med paklitaxel i samma modell. Den jämförelsen präglas dock av alldeles för stora osäkerheter och kan därför inte utvärderas närmare av TLV.

6.2 Effektmått

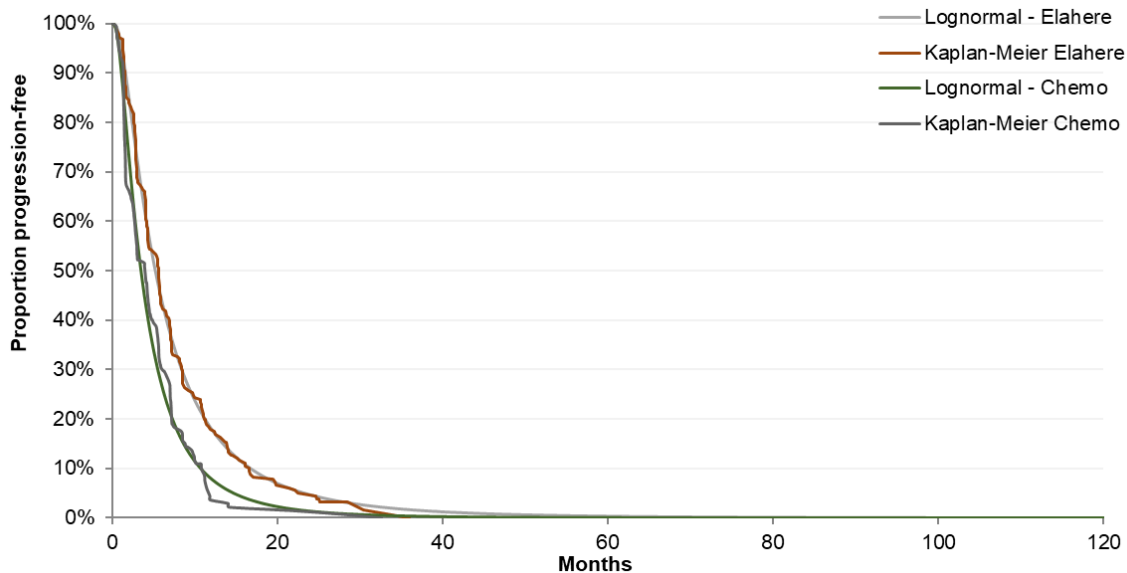
6.2.1 Klinisk effekt

Modelleringen av PFS och OS informeras med KM-data från MIRASOL-studien. Medianuppföljningstiden vid databrytpunkten var 30,5 månader. Företaget har motiverat sina extrapoleringsfördelningar utifrån statistisk och visuell passform. Log-normalfördelning tillämpas i båda armarna för att extrapolera PFS. Gammafördelningen används för att extrapolera OS för Elahere-armen medan Weibullfördelningen tillämpas i jämförelsearmen.

TLV:s diskussion

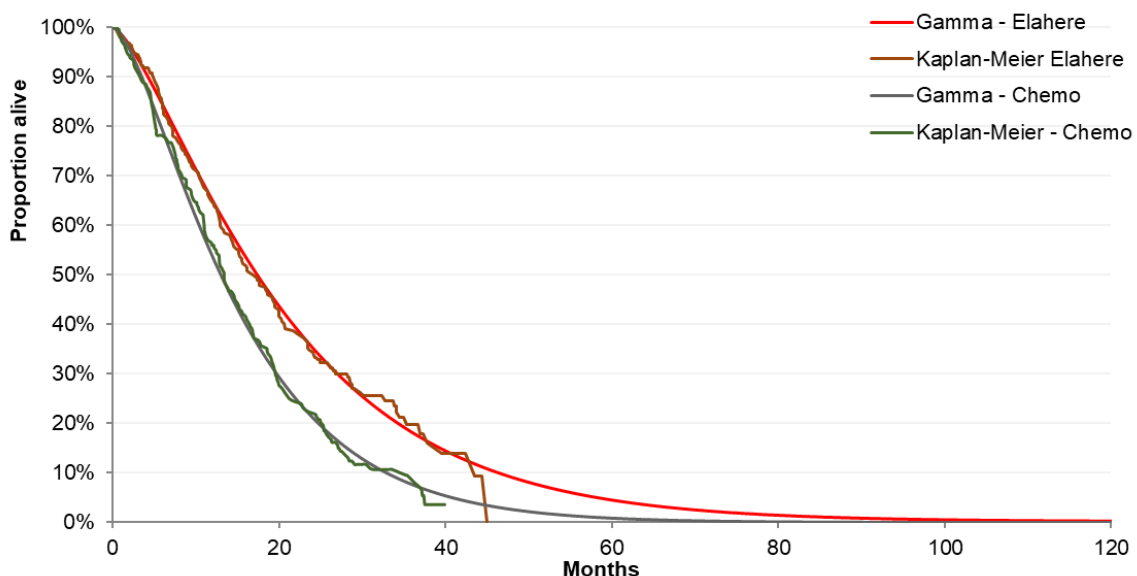
Företagets extrapolering av PFS anser TLV vara rimlig eftersom den baseras på mogna data med god statistisk och visuell passform. En viss osäkerhet kvarstår dock i underliggande KM-data till följd av den öppna studiedesignen. Extrapoleringen av PFS visas i Figur 3.

Figur 3. Företagets och TLV:s extrapolering av PFS i förhållande till KM-data från MIRASOL.



Företagets extrapolering av OS anser TLV däremot inte vara motiverad, trots att passformen till KM-data är bra. Modelleringen innebär att överlevnadsfördelen för Elahere ökar över tid, samtidigt som skillnaden i andelen progressionsfria och behandlade patienter minskar mellan armarna över tid. Detta anser TLV vara osannolikt. Mot denna bakgrund tillämpar TLV samma extrapoleringsfördelning i båda armarna för OS. Gammafördelning används i båda armarna, vilket ger en mer stabil hasardkvot som ligger närmare det observerade värdet i studien ($HR = 0,68$). Den visuella och statistiska passformen till KM-data är snarlik även efter TLV:s justering. Figur 4 visar TLV:s extrapolering av OS.

Figur 4. TLV:s extrapolering av OS i förhållande till KM-data från MIRASOL.



TLV:s bedömning: Företagets extrapolering av PFS bedömer TLV som rimlig. Det är däremot inte motiverat att tillämpa olika fördelningar mellan armarna för OS. Gammalfördelningen tillämpas därför för att extrapolera OS i båda armarna i TLV:s analys. Resultatet påverkas dock inte i särskilt stor utsträckning av TLV:s justering.

6.2.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Företagets nyttovikter är baserade på EQ-5D-data från MIRASOL, enligt tariffen från Sun et al. (2022) [12]. Behandlingsspecifika nyttovikter tillämpas i analysen, och dessa antas dessutom variera baserat på tiden till död. Företaget motiverar detta med att traditionella modeller, som antar konstanta nyttovikter per hälsotillstånd, inte fångar den tydliga nedgången i hälsorelaterad livskvalitet som ofta sker nära döden. EQ-5D-svar blir ofta alltmer ofullständiga i livets slutskede och därför riskerar nyttovikterna att bli snedvridna om variationen i tid till död inte beaktas. En tid-till-död-baserad modellering bedöms därför bättre spegla verkliga utfall och ger mer tillförlitliga nyttovikter för analysen.

TLV:s diskussion

TLV använder vanligtvis tariffen av Dolan [13] för att säkerställa jämförbarhet och likabehandling mellan utvärderingar. Företaget hänvisar till Ernstsson et al. (2018) [14], en rapport finansierad av TLV, som utvärderade de då tillgängliga värderingssystemen för EQ-5D-5L och jämförde dessa med Dolans tariff för EQ-5D-3L. Denna visade att Dolans tariff ger lägre nyttovikter för samma hälsotillstånd jämfört med övriga system. Sedan dess har nya värderingssystem tillkommit i Sverige (Sun et al., 2022 och Burström et al. 2020), Danmark (Jensen et al., 2021) och Norge (Garratt et al., 2024). Motsvarande analys med dessa nationella tariffer visar samma mönster. Företaget argumenterar därför för att Dolans tariff avviker i förhållande till andra tariffer och att nationella värderingssystem är mer relevanta att tillämpa.

Ett byte av tariff skulle innebära betydande utmaningar för jämförbarhet och likabehandling mellan utvärderingar. Med anledning av detta justerar TLV till nyttovikter baserade på Dolans tariff.

Att använda nyttovikter baserade på tid till död medför också bias eftersom det leder till skillnader i hälsorelaterad livskvalitet redan vid analysstart. Detta beror på att en större andel patienter i jämförelsearmen förväntas avlida inom kort tid. Mot denna bakgrund anser TLV att det är bättre att utgå från sjukdomens faktiska förlopp, eftersom det bättre speglar hur personerna mår och undviker fenomenet med olika startförhållanden. Problemet med informativt bortfall kvarstår dock, eftersom patienter med sämst livskvalitet kan vara mindre benägna att besvara EQ-5D-frågor i livets slutskede.

Det finns till sist inte stöd för att anta högre nyttovikter i Elahere-armen. Det saknas statistiskt signifikanta skillnader avseende effekten mellan armarna, och den öppna studiedesignen riskerar dessutom att introducera bias i skattningen av nyttovikterna. Mot denna bakgrund tillämpar TLV tillståndsspecifika nyttovikter från MIRASOL på 0,72 respektive 0,64 före och efter sjukdomsprogression.

TLV:s bedömning: Progressionsstatus ger en bättre återspeglning av faktiska hälsotillstånd än tid till död, och därför tillämpar TLV nyttovikter baserade på dessa i sin analys. Det är inte motiverat att tillämpa olika nyttovikter mellan armarna och därför utgår TLV enbart från tillståndsspecifika nyttovikter. Dolan-tariffen tillämpas av TLV i stället för Sun et al. (2022) för att säkerställa jämförbarhet och likabehandling mellan utvärderingar. Kostnaden per vunnet QALY ökar mycket till följd av båda TLV:s justeringar.

6.3 Kostnader

En förpackning av Elahere kostar [-----] kronor. Läkemedelskostnaderna för Elahere är individbaserade och doseringen i den hälsoekonomiska analysen baseras på data från MIRASOL. Kvinnorna i MIRASOL vägde i snitt 68,8 kg och var 160,8 cm långa, och doseringen av Elahere beräknas utifrån en AIBW på 59,1 kg. Företaget utgår från att en dos av Elahere kostar cirka [-----] kronor och administreras som en intravenös infusion var tredje vecka. Detta är efter justering för relativ dosintensitet (RDI) och med antagandet om att alla vialer delas.

Behandlingslängden baseras på KM-data för tid på behandling från MIRASOL. Företaget använder parametrisk metod för att uppskatta tid på behandling i Elahere-armen medan KM-data tillämpas rakt av för varje komponent i jämförelsearmen.

Kostnader för övrig vård inkluderas också men är av mindre betydelse och beskrivs därför inte närmare i detalj här. Bland annat inkluderas en kostnad på 8 247 kronor⁵ för att identifiera FRα-positiva patienter eftersom det inte sker rutinmässigt i sjukvården men är en förutsättning för att kunna använda Elahere. Kostnadsposterna baseras i övrigt på Södra Sjukvårdsregionens prislista från 2025.

TLV:s diskussion

Läkemedelskostnaderna för Elahere anser TLV vara underskattade. Givet att det är förhållandevis få som kan komma att bli aktuella för behandling med Elahere i Sverige anser TLV att vialdelning är osannolikt. Med anledning av detta utgår TLV i sin analys från att allt överblivet läkemedel kasseras. Detta är sannolikt en förenkling eftersom viss vialdelning förmodligen kommer att ske, i synnerhet på större sjukhus. Det är dock omöjligt för TLV att veta i vilken utsträckning, och därför inkluderas det inte i TLV:s analys. Känslighetsanalyser används dock för att visa på hur olika antaganden om vialdelning påverkar ICER.

Medellängden för kvinnor i Sverige är 166 cm enligt data från SCB [15], vilket är längre än vad som observerades i MIRASOL. Läkemedelskostnaderna riskerar att underskattas till följd av detta då Elahere doseras utifrån AIBW. SCB:s uppgifter baseras dock på ett brett åldersintervall (18 till 84 år). Företaget har därför kompletterat sitt underlag med data från andra studier i Sverige för mer relevanta åldersgrupper [16] [17]. Medellängden i dessa studier ligger närmare den som observerats i MIRASOL. Mot bakgrund av detta utgår TLV från den AIBW som uppmättes i studien för dosering av Elahere, även om det är förenat med viss osäkerhet.

Företagets antaganden om tid på behandling anser TLV är i linje med observerade studiedata vilket TLV ser som en fördel. Mognadsgraden av data innebär att eventuella justeringar - till exempel att tillämpa parametrisk metod för att uppskatta tid på behandling i jämförelsearmen - har mycket liten påverkan på ICER. Kostnadsposterna i övrigt anser TLV också vara rimliga.

TLV:s bedömning: Läkemedelskostnaderna för Elahere bedömer TLV vara underskattade till följd av antagandet om full vialdelning. Det är osannolikt att vialdelning sker i stor utsträckning och därför antar TLV att allt överblivet läkemedel kasseras i sin analys. Känslighetsanalyserna används för att utforska hur osäkerheten kring dosering med Elahere påverkar ICER. Företagets antaganden om tid på behandling och övrigt resursutnyttjande tillämpas även i TLV:s analys.

⁵ Kostnaden per identifierad FRα-positiv beräknas som 2 639 kronor/0,32 = 8 247 kronor.

7 Resultat av hälsoekonomisk analys

7.1 Företagets grundscenario mot ICC

7.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

- Behandlingsspecifika nyttovikter som varierar baserat på tid till död från MIRASOL, enligt tariffen av Sun et al. (2022).
- Log-normalfördelning tillämpas för att extrapolera PFS i båda armarna.
- Gammafördelning tillämpas i Elahere-armen och Weibullfördelning i jämförelsearmen för att extrapolera OS.
- Parametrisk metod används för tid på behandling för Elahere-armen och KM-data används direkt för jämförelsearmen.
- 100 procent vialdelning antas.

7.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

Företagets grundscenario presenteras i Tabell 2. Kostnaden per vunnet QALY är cirka 2 miljoner kronor. Behandlingskostnaden för Elahere-armen är högre än motsvarande kostnad för jämförelsealternativet. Läkemedelskostnaden för Elahere är främst drivande till detta. Kostnadsposterna är i övrigt förhållandevis lika. Patienterna som får Elahere har ett långsammare sjukdomsförlopp vilket leder till en QALY-vinst på 0,45.

Tabell 2. Resultat i företagets grundscenario, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Elahere	Kemoterapi	Skillnad
Läkemedelskostnad*	967 793 kr	94 437 kr	873 356 kr
Övriga sjukvårdskostnader	214 575 kr	174 489 kr	40 086 kr
Kostnader, totalt	1 182 368 kr	268 926 kr	913 442 kr
Levnadsår (odiskonterade)	1,84	1,33	0,51
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	1,53	1,08	0,45
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			2 033 806 kr

* Kostnader för administrering av läkemedel räknas med

7.2 TLV:s grundscenario mot ICC

7.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario:

- Tillståndsspecifika nyttovikter som varierar med progressionsstatus från MIRASOL, enligt tariffen av Dolan (1997).
- Gammafördelning tillämpas för att extrapolera OS i båda armarna.
- Ingen vialdelning antas.

7.2.2 Resultatet i TLV:s grundscenario

Resultatet i TLV:s analys visas i Tabell 3. Kostnaderna i framför allt Elahere-armen ökar till följd av TLV:s justeringar samtidigt som QALY-vinsten minskar. Kostnaden per vunnet QALY ökar därför till cirka 3,3 miljoner kronor.

Tabell 3. Resultat i TLV:s grundscenario, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Elahere	Kemoterapi	Skillnad
Läkemedelskostnad*	1 102 192 kr	95 190 kr	1 007 003 kr
Övriga sjukvårdskostnader	215 345 kr	175 566 kr	39 779 kr
Kostnader, totalt	1 317 537 kr	270 756 kr	1 046 781 kr
Levnadsår (odiskonterade)	1,84	1,34	0,49
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	1,19	0,88	0,32
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			3 277 757 kr

* Kostnader för administrering av läkemedel räknas med

7.2.3 TLV:s känslighetsanalyser och bedömning av osäkerhet

Känslighetsanalyserna i Tabell 4 visar att ICER varierar mellan 2,5 och 3,6 miljoner kronor, vilket indikerar att den hälsoekonomiska utvärderingen präglas av en stor osäkerhet. Livskvalitetsvikterna har också stor påverkan på ICER. Bedömningsmässigt anser TLV dock denna osäkerhet vara begränsad, eftersom TLV vanligtvis använder Dolans tariff och att det saknas robust evidens för att tillämpa något annat än tillståndsspecifika nyttovikter. Det finns en del utestående osäkerheter som TLV inte justerar i sitt grundscenario, exempelvis den om AIBW för dosering med Elahere samt den öppna studiedesignen. Den sammanvägda osäkerheten i den hälsoekonomiska utvärderingen mot kemoterapi bedömer TLV som medelhög.

Tabell 4. TLV:s känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser (Grundantagande inom parentes)		Kostnader (+/-)	QALYs (+/-)	Kostnad/QALY
Grundscenario		1 046 781 kr	0,32	3 277 757 kr
Extrapolering av OS (Gamma i båda armarna)	Weibull i båda armarna	1 046 454 kr	0,31	3 372 100 kr
	Log-logistisk i båda armarna	1 050 571 kr	0,42	2 530 606 kr
Nyttovikter (Progressionsstatus enligt Dolans tariff)	Behandlings- och progressionsspecifika nyttovikter enligt Dolans tariff	1 046 781 kr	0,37	2 866 360 kr
	Nyttovikter baserade på tid till död enligt Dolans tariff	1 046 781 kr	0,35	3 030 693 kr
	Tariff av Sun et al. (2022)	1 046 781 kr	0,39	2 667 105 kr
	Tariff av Burström et al. (2020)	1 046 781 kr	0,39	2 708 587 kr
Kostnad per identifierad FR α -positiv (8 247 kr)	+ 100% (16 494 kr)	1 055 028 kr	0,32	3 303 580 kr
Kassation (0% vialdelning)	25% vialdelning	972 381 kr	0,32	3 044 789 kr
Behandlingslängd (Parametrisk metod för Elahere och KM-data för ICC-armen)	KM-data för Elahere-armen	1 059 085 kr	0,32	3 316 282 kr
Medellängd och AIBW för dosering med Elahere (161 cm och AIBW = 59,2 kg)	166 cm och AIBW = 62 kg (Medellängd från SCB)	1 090 480 kr	0,32	3 414 590 kr
Tidshorisont (Livstidshorisont, 37 år)	10 år	1 046 702 kr	0,32	3 284 297 kr
	5 år	1 043 785 kr	0,29	3 584 719 kr
Diskonteringsränta (3%)	5%	1 042 309 kr	0,31	3 395 840 kr
	0%	1 053 993 kr	0,34	3 098 584 kr

8 Referenser

- [1] E. Å. Lundqvist, "Internetmedicin," 21 09 2025. [Online]. Available: <https://www.internetmedicin.se/gynekologisk-onkologi/ovarialcancer>. [Använd 17 11 2025].
- [2] T. Van Gorp, K. N. Moore, G. E. Konecny och andra, "Patient-reported outcomes from the MIRASOL trial evaluating mirvetuximab soravtansine versus chemotherapy in patients with folate receptor α -positive, platinum-resistant ovarian cancer: a randomised, open-label, phase 3 trial," *Lancet Oncol.*, vol. 26, nr 4, pp. 503-515, 2025.
- [3] EMA, "EPAR Assessment report Elahere EMA/473768/2024," 2024.
- [4] FASS, "Produktresumé Elahere," 2025. [Online]. Available: <https://fass.se/health/product/20230929000056/smpc>.
- [5] "Regionala Cancercentrum i Samverkan, "Nationellt Vårdprogram Äggstockscancer med epitelial histologi", 2025-04-22 Version 4.3.
- [6] R. L. Coleman, M. F. Brady, T. J. Herzog och andra, "Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial," *Lancet Oncol.*, vol. 6, nr 18, pp. 779-791, 2017.
- [7] S. Pignata, D. Lorusso, F. Joly och andra, "Carboplatin-based doublet plus bevacizumab beyond progression versus carboplatin-based doublet alone in patients with platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised, phase 3 trial," *The Lancet Oncology*, vol. 22, nr 2, pp. 267 - 276, 2021.
- [8] E. Pujade-Lauraine, F. Hilpert, B. Weber och andra, "Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial," *J Clin Oncol*, vol. 13, nr 32, pp. 1302-8, 2014.
- [9] EMA, "Avastin produktresumé," [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/sv/documents/product-information/avastin-epar-product-information_sv.pdf.
- [10] K. N. Moore, A. Angelergues, G. E. Konecny och andra, "Mirvetuximab Soravtansine in FR α -Positive, Platinum-Resistant Ovarian Cancer," *New England Journal of Medicine*, pp. 2162-74, 2023.
- [11] T. Van Gorp, A. Angelergues, G. Konecny och andra, "Final overall survival analysis among patients with folate receptor alpha-positive, platinum-resistant ovarian cancer treated with mirvetuximab soravtansine versus investigator's choice chemotherapy in phase II MIRASOL (GOG-3045/ENGOTov55) study," i *Abstracts / Gynecologic Oncology 200, 344-356*, 2025.
- [12] S. Sun och andra, "Estimating a Social Value Set for EQ-5D-5L in Sweden," *Health and Quality of Life Outcomes*, vol. 20, nr 167, 2022.
- [13] P. Dolan, "Modeling Valuations for EuroQol Health States," *Medical Care*, vol. 35, nr 11, pp. 1095-1108, 1997.
- [14] O. Ernstsson och andra, "Värderingssystem för EQ-5D-5L," QRC Stockholm, 2018.
- [15] Statistiska centralbyrån, "Varannan svensk har övervikt eller fetma," SCB, 2018.
- [16] G. Eiben och andra, "Secular Trends in Diet Among Elderly Swedes – Cohort," *Public Health Nutrition*, vol. 7, nr 5, pp. 637-644, 2003.
- [17] N. Gavriilidou och andra, "Anthropometric Reference Data for Elderly Swedes and its Disease-Related Pattern," *European Journal of Clinical Nutrition*, vol. 69, pp. 1066-1075, 2015.