

Hälsoekonomisk bedömning
Klinikläkemedel

Adcetris (brentuximab vedotin)

Utvärderad indikation

Adcetris är avsett för vuxna patienter med tidigare obehandlat CD30+ Hodgkins lymfom i stadium IIB med riskfaktorer, stadium III eller stadium IV, i kombination med etoposid, cyklofosfamid, doxorubicin, dakarbazin, dexametason (BrECADD)

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

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

Klinisk expert: Mats Jerkeman professor och överläkare, Lunds universitet och Skånes universitetssjukhus. Experten har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av underlaget i materialet. TLV är inte bundet av expertens 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	
Utvärderad patientgrupp	Vuxna patienter med tidigare obehandlad CD30+ Hodgkins lymfom i stadium IIB med riskfaktorer, stadium III eller stadium IV.
Relevant jämförelsealternativ	TLV bedömer, i enlighet med företaget, att eskalerad BEACOPDac utgör ett relevant jämförelsealternativ till BrECADD, vilket stöds av behandlingsrekommendationer i det nationella vårdprogrammet för Hodgkins lymfom. eBEACOPDac har inte tidigare utvärderats av TLV, men de ingående läkemedlen utgörs av generika som i stor utsträckning upphandlas regionalt. Mot denna bakgrund bedömer TLV att behandlingen kan antas vara kostnadseffektiv. TLV bedömer att eBEACOPP kan användas som proxy för behandling med eBEACOPDac, eftersom skillnaderna i relativ effekt mellan regimerna bedöms vara försumbara. TLV bedömer vidare att användningen av eBEACOPP som proxy för eBEACOPDac har begränsad påverkan på effektjämförelsen, men kan innebära att skillnader i biverkningsprofil mellan BrECADD och eBEACOPDac överskattas. Detta medför en konservativ uppskattning av BrECADD:s relativa tolerabilitetsfördel och innebär viss kvarstående osäkerhet i jämförelsen.
Relativ effekt och säkerhet	TLV bedömer att den relativa kliniska effekten av BrECADD jämfört med eBEACOPP visade en statistiskt signifikant fördel i progressionsfri överlevnad (PFS) för BrECADD. Det andra primära effektmåttet, behandlingsrelaterad morbiditet, uppnåddes till förmån för BrECADD och drevs främst av minskad hematologisk toxicitet. Baserat på EMA:s utvärdering bedömer TLV vidare att BrECADD kan utgöra ett behandlingsalternativ för tidigare obehandlade patienter med avancerad Hodgkins lymfom, med minst jämförbar effekt och en annorlunda men hanterbar säkerhetsprofil jämfört med eBEACOPP. Osäkerheterna i det kliniska underlaget bedöms vara låga då det baseras på en direkt jämförande, randomiserad fas III-studie (HD21).
Beskrivning av hälsoekonomisk analys	Behandling med BrECADD jämförs med eBEACOPDac. Företaget menar att BrECADD har bättre effekt än eBEACOPDac men till ett högre pris. Den hälsoekonomiska analysen baseras därför på en kostnadsnyttoanalys.
Modellering av klinisk effekt	Företaget utgår från data från HD21 för att extrapolera PFS och OS. Patienterna antas i stor utsträckning botas, vilket återspeglas i att de extrapolerade PFS- och OS-kurvorna planar ut över tid. För att säkerställa rimliga långsiktiga överlevnadsextrapoleringar och samtidigt beakta en kvarstående överdödlighet jämfört med normalbefolkningen antas risken för att avlida vara fördubblad i förhållande till normalbefolkningen. Detta anser TLV vara ett rimligt antagande. Företaget har dock modellerat en OS-fördel för BrECADD på ett sätt som TLV inte anser vara motiverat, och denna tas därför bort i TLV:s analys.
Hälsorelaterad livskvalitet	Livskvalitetsdata samlades in i HD21 med det cancerspecifika instrumentet EORTC QLQ-C30, vilket sedan har omvandlats till EQ-5D-3L-värden baserat på Dolans värderingssystem. Företaget antar att den hälsorelaterade livskvaliteten är tillståndsbärande. Botade antas ha 2,5 procent lägre livskvalitet än normalbefolkningen i TLV:s analys.
Viktigaste kostnaderna	Läkemedelskostnaderna för BrECADD är drivande i TLV:s analys. Kostnads-skillnaden minskar samtidigt av att fler i BrECADD-armen botas och därmed kräver mindre vårdresurser jämfört med eBEACOPDac-armen.
Osäkerheter i hälsoekonomiska analysen	Det finns flera osäkerheter kopplade till antaganden om hälsorelaterad livskvalitet. TLV bedömer samtidigt att flera av dessa osäkerheter som inte justeras sannolikt har liten påverkan på utfallet.
Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser	Kostnaden per vunnet QALY är cirka 2 100 000 kronor i TLV:s analys. Känslighetsanalyserna varierar i ett spann mellan 800 000 och 4 700 000 kronor.

Innehåll

1	Bakgrund.....	1
2	Hodgkins lymfom	1
3	Läkemedlet.....	1
3.1	Indikation.....	1
3.2	Verkningsmekanism.....	2
3.3	Dosering/administrering	2
4	Aktuella behandlingsrekommendationer	2
5	Jämförelsealternativ	3
6	Relativ klinisk effekt och säkerhet.....	4
6.1	Klinisk studie HD21	4
7	Hälsoekonomi	9
7.1	Beskrivning av hälsoekonomisk analys.....	9
7.2	Effektmått.....	9
7.3	Kostnader.....	13
8	Resultat av hälsoekonomisk analys	15
8.1	Företagets grundscenario.....	15
8.2	TLV:s grundscenario.....	16
9	Referenser.....	18

1 Bakgrund

TLV har tidigare utvärderat Adcetris som subventionsläkemedel för behandling av patienter med Hodgkins lymfom som ska genomgå allogen stamcellstransplantation (dnr 3230/2012). I juni 2013 beviljades Adcetris begränsad subvention med uppföljningsvillkor. Enligt begränsningen ska Adcetris endast subventioneras som monoterapi för patienter som ska genomgå allogen stamcellstransplantation (transplantation av stamceller från en annan person) och som förväntas behöva högst sex behandlingscykler.

År 2016 konstaterade TLV att försäljningen av Adcetris inom läkemedelsförmåner var låg och att de osäkerheter som identifierats i det ursprungliga beslutsunderlaget därmed kunde accepteras. Mot denna bakgrund beslutade TLV att Adcetris fortsatt ska ingå i läkemedelsförmåner med ovan nämnda begränsning, men utan uppföljningsvillkor, från och med den 22 april 2016 (dnr 1064/2016).

Vidare har TLV utvärderat Adcetris inom ramen för klinikläkemedelsuppdraget (dnr 1797/2012) för behandling av vuxna patienter med återfall av eller refraktärt CD30-positiv Hodgkins lymfom:

1. efter autolog stamcellstransplantation (ASCT), eller
2. efter minst två tidigare behandlingslinjer när ASCT eller kombinerad kemoterapi inte är ett behandlingsalternativ,

samt för behandling av vuxna patienter med återfall av eller behandlingsrefraktärt systemiskt storcelligt anaplastiskt lymfom (sALCL).

2 Hodgkins lymfom

Hodgkins lymfom (HL) är en malign sjukdom som utgår från det lymfatiske systemet och kännetecknas av förekomst av CD30-positiva Reed–Sternberg-celler¹ i tumörvävnaden. Sjukdomen tillhör gruppen lymfom och delas huvudsakligen in i klassisk Hodgkins lymfom (cHL), som utgör cirka 90–95 procent av fallen, samt nodulär lymfocyt-predominant Hodgkins lymfom (NLPHL). Hodgkins lymfom är en relativt ovanlig cancersjukdom. I Sverige insjuknar årligen cirka 200–250 personer i sjukdomen. Sjukdomen uppvisar en åldersfördelning med en första incidenstopp hos yngre vuxna, vanligen i åldern cirka 15–35 år, och en andra topp hos äldre patienter, oftast över 60 år. Prognosen är generellt god jämfört med många andra hematologiska cancersjukdomar, med en femårs relativ överlevnad som överstiger 85–90 procent för patientgruppen som helhet, även om överlevnaden är sämre hos äldre och skörare patienter [1, 2].

3 Läkemedlet

Adcetris innehåller den aktiva substansen brentuximab vedotin. Läkemedlet godkändes för användning inom Europeiska unionen den 25 oktober 2012, då det fick ett villkorat marknadsgodkännande för behandling av vuxna patienter med återfall eller refraktär CD30-positiv HL samt systemiskt anaplastiskt storcellslymfom (sALCL). Sedan dess har marknadsgodkännande utvidgats till fler indikationer, bland annat användning i kombination med kemoterapi vid tidigare obehandlad avancerad HL.

3.1 Indikation

Adcetris är avsett för vuxna patienter med tidigare obehandlat CD30+ HL i stadium IIB med riskfaktorer, stadium III eller stadium IV, i kombination med etoposid, cyklofosfamid, doxorubicin, dakarbazin, dexametason (BrECADD).

¹ Reed-Sternberg celler: stora, abnorma celler som uppstår från B-celler och är karakteristiska för Hodgkins lymfom

Adcetris är även avsett för de följande indikationer som inte utvärderas här [3]:

Hodgkins lymfom

- För vuxna patienter med tidigare obehandlat stadium III eller IV CD30+ HL i kombination med doxorubicin, vinblastin och dakarbazin (AVD).
- För behandling av vuxna patienter med CD30+ HL och ökad risk för återfall eller progression efter autolog stamcellstransplantation (ASCT).
- För behandling av vuxna patienter med återfall av eller refraktärt CD30+ HL:
 1. efter ASCT, eller
 2. efter minst två tidigare terapier när ASCT eller kombinerad kemoterapi inte är ett behandlingsalternativ.

Systemiskt storcelligt anaplastiskt lymfom

- I kombination med cyklofosamid, doxorubicin och prednison (CHP) för vuxna patienter med tidigare obehandlat systemiskt storcelligt anaplastiskt lymfom (sALCL).
- För behandling av vuxna patienter med återfall av eller refraktärt sALCL.

Kutant T-cellslymfom

För behandling av vuxna patienter med CD30+ kutant T-cellslymfom (CTCL) efter minst 1 tidigare systemisk behandling.

3.2 Verkningsmekanism

Adcetris består av en monoklonal antikropp som binder till CD30. Den monoklonala antikroppen är bunden till monometyl auristatin E, en celldödande moleky. Den monoklonala antikroppen avger monometyl auristatin E till de CD30-positiva tumörcellerna, och väl inuti cellerna hindrar den dem från att dela sig, vilket slutligen leder till att cancercellerna dör [4].

3.3 Dosering/administrering

Enligt produktresumén för Adcetris rekommenderas följande dosering för BrECADD-behandlingsregimen [3]:

Den rekommenderade dosen i kombination med kemoterapi (etoposid [E], cyklofosamid [C], doxorubicin [A], dakarbazin [D], dexametason [D] [BrECADD]) är 1,8 mg/kg administrerat som intravenös infusion under 30 minuter var 3:e vecka i upp till 6 cykler.

Primärprofylax med tillägg av tillväxtfaktor (G-CSF) måste ges med startdag 5 i varje cykel till alla vuxna patienter med tidigare obehandlat HL som får kombinationsbehandling. Premedicinering med dexametason i 4 dagar före den första cykeln av kemoterapi rekommenderas för patienter >40 år eller enligt läkarens bedömning.

Antibiotikaprofylax måste ges 3 gånger i veckan under hela kemoterapibehandlingen.

4 Aktuella behandlingsrekommendationer

Behandlingsmålet vid HL är bot, med samtidig strävan att minimera sena biverkningar eftersom majoriteten av patienterna är unga och långtidsöverlevnaden är hög. Behandlingen är stadie- och riskanpassad, och responsbedömning med interim-PET (PET-2) används för behandlingsjustering.

Följande behandlingsrekommendationer beskrivs i det nationella vårdprogrammet (NVP) för HL [2]:

Stadium IIB – IV

För patienter mellan 18 – 60 år rekommenderas i första hand behandling med cytostatikaregimen BEACOPDac enligt det följande:

- Inled med BEACOPDac x 2. Efter de första 2 kurerna rekommenderas tidig utvärdering med FDG-PET-DT.
- För PET-negativa rekommenderas ytterligare 2 kurer BEACOPDac eskalerad.
- För PET-positiva rekommenderas ytterligare 4 kurer BEACOPDac. Ny FDG-PET-DT görs efter BEACOPDac eskalerad kur nr 4.
- Om FDG-PET-DT är fortsatt positivt, diskutera på nationell Hodgkinrond. Man kan överväga salvage cytostatika eller lokal strålbehandling i detta läge.

För patienter i åldern 18–60 år bygger behandlingen på den tyska HD18-studien [5]. BEACOPP eskalerad², (eBEACOPP) byts dock ut mot BEACOPDac eskalerad (eBEACOPDac) baserad på brittiska studier, som visar lägre toxicitet och lika bra totalöverlevnad och recidivfri överlevnad som av BEACOPP [6].

BEACOPDac består av de följande kemoterapier:

- B – Bleomycin
- E – Etoposid
- A – Doxorubicin (Adriamycin)
- C – Cyklofosfamid
- O – Vinkristin (Oncovin)
- P – Prednison
- Dac – Dakarbazin

För patienter äldre än 60 år rekommenderas 6 cyklar av behandling med nivolumab-AVD. AVD består av

- A – Doxorubicin (Adriamycin)
- V – Vinblastin
- D – Dakarbazin.

5 Jämförelsealternativ

Företaget har angett eskalerad BEACOPDac (eBEACOPDac) som relevant jämförelsealternativ till behandling med BrECADD. Detta baseras på rekommendationer i NVP HL [2]. Enligt företaget anses eBEACOPDac ha jämförbar effekt med den tidigare använda regimen eBEACOPP, men medför lägre toxicitet, förbättrade fertilitetsmarkörer och minskat behov av blodtransfusioner. eBEACOPP utgjorde även behandlingen i kontrollarmen i företagets registreringsstudie HD21, och företaget anser att data från behandlingen med eBEACOPP i HD21-studien kan anses som proxy för behandlingseffekt med eBEACOPDac.

TLV:s diskussion

Baserat på behandlingsrekommendationer i NVP HL bedömer TLV företagets val av jämförelsealternativ som rimligt [2]. Antagandet om jämförbar effekt mellan eBEACOPDac och eBEACOPP anses välgrundat och stöds av tillgänglig evidens [7, 6], och nämns även i NVP HL. Detta stöds även av uttalanden av TLV:s kliniska expert.

För patienter från 60 år rekommenderas behandling med nivolumab plus AVD (N+AVD) enligt NVP HL [2]. BEACOPP- och eBEACOPDac-regimer bedöms inte vara lämpliga för äldre

² Eskalerad BEACOPP och BEACOPDac regimer: högre doser av vissa läkemedel (bl.a. cyklofosfamid, etoposid och doxorubicin) som en del av den definierade regimen jämfört med standard BEACOPP eller BEACOPDac regimer. Patienten får vanligtvis samma eskalerade dosnivå i varje kur, förutsatt att blodvärden och biverkningar tillåter det.

patienter, då dessa behandlingar ofta tolereras sämre, särskilt med avseende på bleomycin-relaterad toxicitet. Effekten av BrECADD hos äldre patienter är inte lika väl dokumenterad och randomiserad jämförelse mot standardbehandling hos äldre saknas i nuläget. Uttalanden från TLV:s kliniska expert bekräftar att patienter äldre än 60 år i svensk klinisk praxis framför allt behandlas med N+AVD-regimen, och att endast en mindre andel av dessa patienter – biologiskt yngre och välmående patienter strax över 60 år – kan erbjudas mer intensiva behandlingsregimer såsom BrECADD eller eBEACOPDac. Enligt experten ska den dominerande gruppen av patienter som i dagsläget behandlas med N+AVD inte ses som potentiella kandidater för BrECADD.

TLV anser därför att N+AVD-regimen inte utgör ett relevant jämförelsealternativ till BrECADD för merparten av patienterna.

TLV noterar dock skillnader i toxicitetsprofil mellan eBEACOPP- och eBEACOPDac-regimerna. En retrospektiv observationsstudie indikerar att eBEACOPDac är associerat med lägre hematologisk och reproduktiv toxicitet till följd av ersättningen av prokarbazin med dakarbazin, utan tydlig påverkan på behandlingseffekt [7, 6]. Användningen av eBEACOPP som proxy för eBEACOPDac bedöms därför ha begränsad påverkan på effektjämförelsen men kan överskatta skillnader i biverkningsprofil, vilket leder till en möjlig överskattning av BrECADD:s tolerabilitetsfördel och medför viss kvarstående osäkerhet i jämförelsen. TLV:s kliniska expert bekräftar att det finns väldokumenterade skillnader i toxicitetsprofil mellan eBEACOPP- och eBEACOPDac-regimerna. Dessa skillnader avser främst gonadal toxicitet, risk för sekundära maligniteter samt gastrointestinal toxicitet, samtliga lägre vid behandling med eBEACOPDac. Hematologisk toxicitet och infektionsrisk bedöms enligt TLV:s kliniska expert vara likvärdiga mellan regimerna.

TLV:s bedömning: TLV bedömer, i enlighet med företaget, att eskalerad BEACOPDac utgör ett relevant jämförelsealternativ till BrECADD, vilket stöds av behandlingsrekommendationer i NVP HL. eBEACOPDac har inte tidigare utvärderats av TLV, men de ingående läkemedlen utgörs av generika som i stor utsträckning upphandlas regionalt. Mot denna bakgrund bedömer TLV att behandlingen kan antas vara kostnadseffektiv.

TLV bedömer att eBEACOPP kan användas som proxy för behandling med eBEACOPDac, eftersom skillnaderna i relativ effekt mellan regimerna bedöms vara försumbara. TLV bedömer vidare att användningen av eBEACOPP som proxy för eBEACOPDac har begränsad påverkan på effektjämförelsen, men kan innebära att skillnader i biverkningsprofil överskattas. Detta medför en konservativ uppskattning av BrECADD:s relativa tolerabilitetsfördel och innebär viss kvarstående osäkerhet i jämförelsen.

6 Relativ klinisk effekt och säkerhet

6.1 Klinisk studie HD21

Marknadsgodkännande för Adcetris inom aktuell indikation som del av BrECADD-regimen baseras på HD21, en internationell, randomiserad, öppen fas III-studie genomförd av German Hodgkin Study Group (GHSG). Resultaten är publicerade, och endast de för den hälsoekonomiska analysen relevanta resultaten redovisas i detalj [5].

Tabell 1 Sammanfattning HD21-studie.

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
HD21 [5] NCT02661503	Randomiserad, öppen, internationell, fas III-studie Fyra eller sex cyklar (21-dagarsintervall)	Fyra eller sex cyklar (21-dagarsintervall) PET-styrd behandling med eskalerad BEACOPP (med höga doser etoposid,	n= 1 500 BrECADD: n= 751 eBEACOPP:	Behandlingsrelaterad sjuklighet: RR 0,72 (95% KI 0,65 – 0,80).

	PET-styrd behandling med BrECADD (brentuximab vedotin, etoposid, cyklofosfamid, doxorubicin, dakarbazin, dexametason).	doxorubicin och cyklofosfamid samt standarddoser av bleomycin, vinkristin, prokarbazin och prednison)	n= 749 patienter Vuxna patienter (≤ 60 år) med nydiagnostiserat avancerat klassiskt Hodgkins lymfom	PFS: HR 0,66 (95% KI 0,45 - 0,97). OS: efter 4 år lika hög i båda grupperna (98,6 % jämfört med 98,2 %).
--	--	---	--	---

HR: hasardkvot; KI: konfidensintervall; n: antal patienter; OS: total överlevnad; PFS: progressionsfri överlevnad; RR: relativ risk.

Metod

PET-styrd BrECADD jämfördes med PET-styrd eBEACOPP som förstalinjens behandling hos patienter i åldern 18–60 år med tidigare obehandlat, avancerat stadium av HL. eBEACOPP-regimen består av bleomycin, etoposid, doxorubicin, cyklofosfamid, vinkristin, prokarbazin och prednison.

PET-styrd BrECADD är en vidareutveckling av eBEACOPP-regimen, där brentuximab vedotin ersätter bleomycin och vinkristin, samtidigt som prokarbazin har ersatts med dakarbazin och prednison med dexametason.

De primära effektmåten i HD21-studien var progressionsfri överlevnad (PFS), inklusive central granskning av alla tumörhändelser, samt tolerabilitet, definierad som av prövaren bedömd behandlingsrelaterad morbiditet (TRMB³).

PFS är ett erkänt och giltigt kliniskt utfallsmått vid behandling av HL och används i stället för det mindre genomförbara måttet total överlevnad som det huvudsakliga effektmåttet i förstalinjestudier [8].

För att ta hänsyn till den variation av behandlingsrelaterade toxiciteter som de olika kemoterapiregimer medför definierade GHSG ett sammansatt utfallsmått, TRMB, som omfattar den kliniskt relevanta toxiciteten under förstahandsbehandling med primär kemoterapi:

- CTCAE⁴ grad 4 hematologisk toxicitet (till exempel anemi, trombocytopeni, infektion)
- CTCAE grad 3–4 organtoxicitet
- Mått under primär kemoterapi (upp till 30 dagar efter avslutad kemoterapi)

Sekundära effektmått inkluderade bland annat komplett svarsfrekvens, total överlevnad (OS), förekomst av allvarliga biverkningar (SAE⁵), gonadfunktion, samt förekomst av sekundära maligniteter.

Resultat

ITT⁶-populationen omfattar 1 482 berättigade patienter som randomiserades till att antingen erhålla PET-styrd BrECADD (n = 742) eller PET-styrd eBEACOPP (n = 740). Medianåldern i ITT-populationen var 31 år (IQR⁷ 24–42 år).

Effekt- och säkerhetsutfall för BrECADD, i jämförelse med eBEACOPP, baseras på den senaste dataanalysen från HD21-studien (31 oktober 2023, medianuppföljningstid 48 månader).

³ TRMB: treatment-related morbidity

⁴ CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events. Ett standardiserat klassificeringssystem utvecklad av National Cancer Institute som används inom kliniska studier och sjukvård för att identifiera, beskriva och gradera biverkningar (toxicitet) av behandlingar, särskilt cancerbehandling.

⁵ SAE: serious adverse events

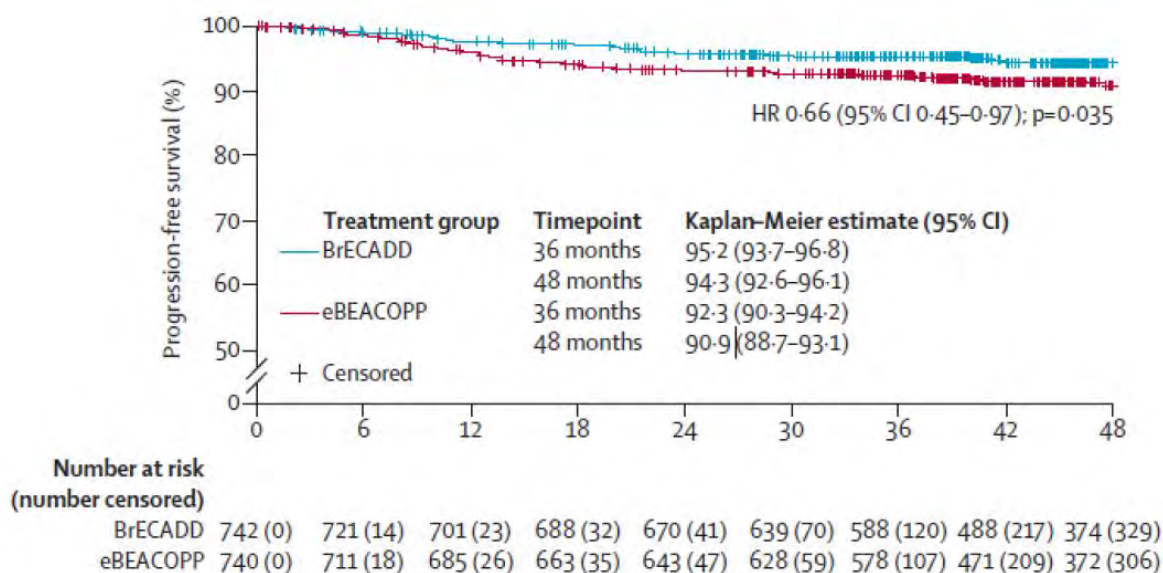
⁶ ITT: intention-to-treat

⁷ IQR: interquartile range

PFS

Den slutliga analysen (medianuppföljning 48 månader) visade att BrECADD gav signifikant bättre 4-års PFS än eBEACOPP (94,3 % vs 90,9 %), motsvarande en 34 procent minskad risk för progression eller död. Skillnaden var statistiskt signifikant med en hazardkvot (HR) av 0,66 (95% KI: 0,45 - 0,97; $p=0,035$). Kaplan-Meier kurvor visas i Figur 1.

Figur 1. Kaplan-Meier-kurvor för progressionsfri överlevnad (PFS) efter 4 år, HD21-studien

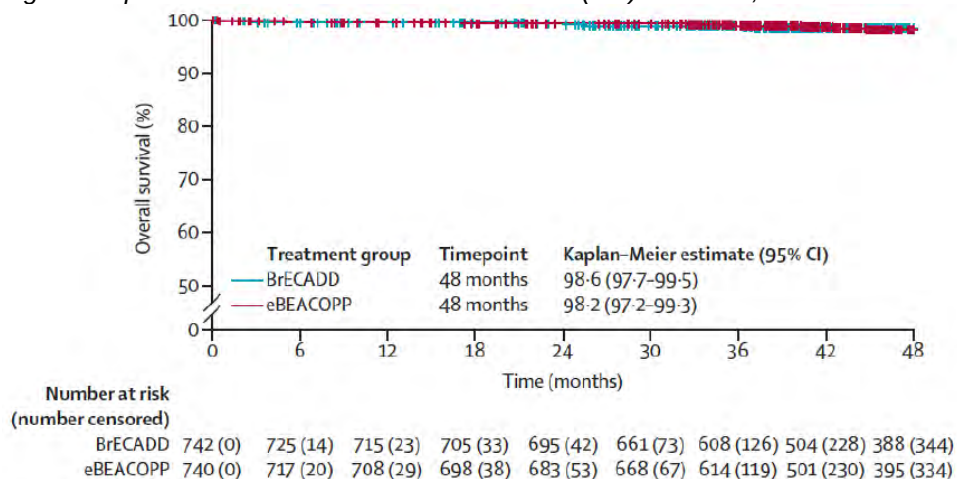


Abbreviations: BrECADD, Brentuximab vedotin, etoposide, cyclophosphamide, doxorubicin, dacarbazine and dexamethasone; eBEACOPP, escalated dose bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone; HR, hazard ratio

OS

Total överlevnad var likartad mellan BrECADD- och eBEACOPP-armarna, med en 4-årsöverlevnad på 98,6 procent respektive 98,2 procent. Ingen hazardkvot rapporterades. Kaplan-Meier kurvor visas i Figur 2.

Figur 2 Kaplan-Meier-kurvor för total överlevnad (OS) efter 4 år, HD21-studien



Abbreviations: BrECADD, Brentuximab vedotin, etoposide, cyclophosphamide, doxorubicin, dacarbazine and dexamethasone; eBEACOPP, escalated dose bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone; HR, hazard ratio

TRMB

Det samprimära effektmåttet i HD21-studien var tolerabilitet, mätt som behandlingsrelaterad morbiditet (TRMB) från start av förstalinjens behandling till 30 dagar efter avslutad kemoterapi. TRMB var statistiskt och kliniskt signifikant lägre i BrECADD-armen jämfört med

eBEACOPP-armen (relativ risk (RR) 0,72 [95 % KI 0,65–0,80]; $p < 0,0001$). **Tabell 2** visar frekvens av TRMB mätt i HD21-studien. Dessutom behövde en lägre andel patienter i BrECADD-armen minst en erytrocytttransfusion respektive trombocytttransfusion jämfört med eBEACOPP.

Tabell 2 Frekvens av behandlingsrelaterad morbiditet, HD21-studien

	eBEACOPP (n=732)	BrECADD (n=738)	Relativ risk (95 % KI), p-värde
Förekomst TRMB, n (%)	430 (59)	312 (42)	0,72 (0,65 – 0,80) $p < 0,0001$
Hematologiska toxiciteter, n (%)	382 (52)	231 (31)	
Organtoxiciteter	126 (17)	139 (19)	

KI: konfidensintervall, TRMB: treatment-related morbidity, n: patientantal.

En jämförande analys av akuta toxiciteter hos 1 488 patienter visar att BrECADD är förknippat med en signifikant minskning av behandlingsrelaterad morbiditet jämfört med eBEACOPP (42,0 % jämfört med 58,7 %). Detta gäller särskilt hematologiska toxiciteter av grad 4, som förekom hos 31,2 procent av patienterna i BrECADD-gruppen jämfört med 52,1 procent i eBEACOPP-gruppen. Det fanns inga signifikanta skillnader i förekomsten av akut organtoxicitet mellan grupperna, men BrECADD-armen uppvisade en högre andel hjärt-, gastrointestinala och hepatobiliära sjukdomar samt en lägre andel sjukdomar i nervsystemet, njurar och urinvägar samt en lägre andel respiratoriska, thorakala och mediastinala sjukdomar jämfört med eBEACOPP-armen.

Biverkningar

Biverkningar av grad ≥ 3 rapporterades hos 91,3 procent i BrECADD-armen och 96,8 procent i eBEACOPP-armen, varav behandlingsrelaterade biverkningar av grad ≥ 3 rapporterades hos 90,9 procent respektive 95,3 procent. Allvarliga biverkningar inträffade hos 43,9 procent (BrECADD-arm) respektive 42,0 procent (eBEACOPP-arm). Färre patienter i BrECADD-armen upplevde biverkningar som ledde till dosmodifieringar (40,2 % vs 65,6 %) och dosreduktioner (32,5 % vs 61,0 %) jämfört med eBEACOPP-armen.

TLV:s diskussion

Fas III-studien HD21 visade en statistiskt signifikant fördel för BrECADD avseende PFS. OS var likartad mellan behandlingsarmarna. EMA bedömer att den observerade effekten på PFS är tillräckligt visad och kliniskt relevant [4].

Behandlingen med BrECADD var dessutom associerad med lägre behandlingsrelaterad morbiditet. Enligt EMA uppnåddes effektmåttet TRMB och det drevs främst av minskad hematologisk toxicitet. Organtoxicitet var däremot något högre i BrECADD-armen, framför allt toxiciteten av gastrointestinal och hepatobiliär karaktär. EMA bedömer att brentuximab vedotins specifika bidrag till de observerade effekterna i TRMB inte kan fastställas och att dessa sannolikt i stället är hänförliga till förändringar i bakgrundsregimen, såsom ersättning av prokarbazin med dakarbazin samt dosreduktion av etoposid i BrECADD.

Sammantaget tyder resultaten på minst jämförbar effekt och en mer gynnsam tolerabilitetsprofil för BrECADD jämfört med eBEACOPP. EMA anser vidare att tillgången till ytterligare ett behandlingsalternativ i förstalinjens behandling av HL, med en annorlunda men hanterbar säkerhetsprofil, är av betydande klinisk relevans, och att BrECADD kan utgöra ett sådant alternativ med minst jämförbar effekt.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att den relativa kliniska effekten av BrECADD jämfört med eBEACOPP visade en statistiskt signifikant fördel i progressionsfri överlevnad (PFS) för BrECADD. Det andra primära effektmåttet, behandlingsrelaterad morbiditet, uppnåddes till förmån för BrECADD och drevs främst av minskad hematologisk toxicitet.

Baserat på EMA:s utvärdering bedömer TLV vidare att BrECADD kan utgöra ett behandlingsalternativ för tidigare obehandlade patienter med avancerad Hodgkins lymfom, med minst jämförbar effekt och en annorlunda men hanterbar säkerhetsprofil jämfört med eBEACOPP. Osäkerheterna i det kliniska underlaget bedöms vara låga då det baseras på en direkt jämförande, randomiserad fas III-studie.

7 Hälsoekonomi

7.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys

Företaget har skickat in en hälsoekonomisk modell där behandling med BrECADD jämförs med eBEACOPDac. Den hälsoekonomiska analysen baseras på en Partitioned Survival-Modell med tre hälsotillstånd: progressionsfri sjukdom, progredierande sjukdom och död. Patienter som inte haft någon sjukdomshändelse efter fem år antas vara botade, vilket i analysen innebär att deras hälsorelaterade livskvalitet motsvarar den i normalbefolkningen och att sjukdomsmonitorering inte längre behövs. Botade patienter antas dock fortfarande ha en förhöjd risk att avlida jämfört med normalbefolkningen.

Patientkaraktäristika hämtas från den kliniska studien HD21. Medelåldern i HD21 var 33,5 år. Modellen har en livstidshorisont (70 år) vilket överstiger tiden det finns studiedata för och därför extrapoleras observerade Kaplan-Meier (KM)-data. Modellens cykellängd är en vecka. Kostnader och hälsoutfall diskonteras med 3 procent årligen.

TLV:s bedömning: Modellstrukturen är etablerad och förekommer ofta inom terapiområdet cancer. Det finns flera studier som stödjer antagandet om att en stabil sjukdom kan betraktas som botad efter en viss tidpunkt [9] [10] [11]. Med anledning av detta bedömer TLV att den hälsoekonomiska analysen fångar sjukdomsförloppet på ett adekvat sätt. Medelåldern på 33,5 år är eventuellt något lägre än vad som kan förväntas i klinisk praxis i Sverige, men TLV saknar robust underlag för att fastställa en mer representativ nivå.

7.2 Effektmått

7.2.1 Klinisk effekt

Kliniska effektmått i analysen är progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS), baserat på individdata från HD21-studien. Företaget menar att BEACOPP-armen i HD21 kan användas som proxy för eBEACOPDac och hänvisar till en studie som visat jämförbar effekt avseende PFS och OS, men med lägre toxicitet för eBEACOPDac. Medianuppföljningstiden var 51 månader för PFS och 53 månader för OS i HD21.

Populationsbaserade data från Sverige, omfattande patienter diagnostiserade med Hodgkins lymfom mellan 1973 och 2009, visar tydliga förbättringar i överlevnad över tid samt en plåtå i relativ överlevnad efter fem år hos patienter som är 65 år eller yngre [9]. Detta indikerar att långtidsöverlevare närmar sig normalbefolkningens dödsrisk. Mer aktuella data från Nationella kvalitetsregistret för lymfom visar ytterligare förbättringar i både observerad och relativ överlevnad under perioden 2018–2023 jämfört med tidigare tidsperioder. NORDCAN-data för 2010–2019 visar att femårs relativ överlevnad i Sverige är omkring 90 procent. För patienter 18–50 år som inte återfaller ligger den relativa överlevnaden i nivå med normalbefolkningen efter både fem och 15 år (0,99 respektive 0,95) [10] [11].

Företaget antar, baserat på ovanstående samt KM-data från HD21, att en stor andel patienter uppnår bot, vilket återspeglas i att de extrapolerade PFS- och OS-kurvorna planar ut över tid. För att säkerställa rimliga långsiktiga överlevnadsextrapoleringar och samtidigt beakta en kvarstående överdödlighet jämfört med normalbefolkningen antas risken för att avlida vara fördubblad i förhållande till normalbefolkningen ($SMR^8 = 2$), baserat på Swerdlow et al. (2007) [12]. Modellen är utformad så att risken att avlida inte kan understiga den justerade bakgrundsmortaliteten. Risken för att avlida styrs under de första [---] åren av den parametriskt modellerade OS-kurvan, och därefter blir den justerade bakgrundsmortaliteten styrande.

⁸ Standardized Mortality Ratio

Företaget har extrapolerat PFS i båda armarna med en Gompertzfördelning. De motiverar val av fördelning utifrån visuell och statistisk passform, samt att Gompertz var den enda fördelning som fångade plattåeffekten tillräckligt tidigt. Företaget använder en Weibullfördelning för att extrapolera OS i båda armarna, baserat på visuell och statistisk passform. Behandlingsvariabeln i de gemensamt skattade överlevnadskurvorna medför en PFS och OS-fördel till BrECADD.

TLV:s diskussion

Företaget refererar till flera studier som visar att bot är möjligt för en hög andel patienter inom HL. Det finns en viss osäkerhet kring när man kan anses vara botad men baserat på de studier som lyfts fram anser TLV att fem år är ett rimligt antagande. Detta instämmer även TLV:s kliniska expert i.

Företagets val av extrapoleringsfördelning för PFS har betydligt större påverkan på ICER än motsvarande för OS. Detta eftersom skillnaden mellan armarna främst är hur många som går in i det progredierande respektive botade tillståndet, och att merparten av tiden sedan spenderas i dessa. Både valet av Gompertz för PFS och Weibull för OS anser TLV vara rimligt och välmotiverat sett till visuell och statistisk passform.

Behandlingsvariabeln i den gemensamt skattade Weibullmodellen medför dock en OS-fördel för BrECADD i extrapoleringen fram till dess att den justerade bakgrundsmortaliteten blir styrande. Detta leder till att patienter som behandlas med BrECADD i analysen lever cirka [----] år ([--] dagar) längre jämfört med patienter som behandlas med eBEACOPDac i företagets grundscenari. TLV anser att denna skillnad i OS inte är tillräckligt motiverad utifrån tillgängliga studiedata, då någon statistiskt signifikant skillnad i OS inte har visats. Med anledning av detta justerar TLV så att risken för att avlida är samma i båda armarna över hela tidshorisonen.

Det finns även en osäkerhet avseende storleken på överdödligheten ($SMR = 2$) eftersom skattningen i Swerdlow et al. bygger på en subgrupp med få händelser ($n = 29$). Konfidensintervallet är förhållandevis brett, mellan 1,4 och 2,9, vilket visar på osäkerheten. TLV:s kliniska expert framhäver att SMR har varit kring 2–3 i äldre kohorter men att PET-styrda behandlingar som BrECADD och eBEACOPDac förväntas leda till en lägre SMR jämfört med dessa äldre kohorter. Baserat på detta anser TLV att en SMR på 2 är en rimlig utgångspunkt. Känslighetsanalyserna använder TLV för att visa på hur både en högre och lägre SMR påverkar ICER.

TLV:s extrapolering av PFS och OS visas i Figur 3 och 4.

Figur 3. TLV:s extrapolering av PFS under de första fem åren

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § Offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Figur 4. TLV:s extrapolering av OS över hela tidshorisonten

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § Offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

TLV:s bedömning: Företagets antaganden anser TLV i stora drag vara rimliga. Den modellerade OS-fördelen för BrECADD justerar dock TLV bort eftersom någon statistiskt signifikant skillnad i OS inte har visats mellan armarna i studien.

7.2.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Livskvalitetsdata samlades in i HD21 med det cancerspecifika instrumentet EORTC QLQ-C30⁹, vilket sedan har omvandlats till EQ-5D-3L-värden baserat på Dolans värderingssystem [13]. Linjära mixade modeller (LMM) för upprepade mätningar¹⁰ användes för att hantera upprepade observationer och kontrollera för skillnader vid baslinjen.

Det var ingen signifikant skillnad i hälsorelaterad livskvalitet mellan armarna och därför tillämpas tillståndsspecifika nyttovikter. En signifikant skillnad noterades dock mellan patienter som stod på behandling och de som inte gjorde det, där hälsorelaterad livskvalitet var högre hos patienter utan pågående behandling. Mot denna bakgrund har det progressionsfria tillståndet delats upp i två separata delar: med respektive utan behandling.

Patienter som botas antas ha samma hälsorelaterade livskvalitet som normalbefolkningen. Företaget tillämpar därför åldersspecifika nyttovikter från Ara och Brazier [14] som börjar vid 0,91 (38 år) och i takt med att man åldras minskar till 0,61 (100 år). Företagets antaganden om hälsorelaterad livskvalitet sammanfattas i Tabell 3.

Tabell 3. Företagets antaganden om hälsorelaterad livskvalitet.

Hälsotillstånd	Livskvalitetsvikt
Progressionsfri sjukdom – med behandling	[----]
Progressionsfri sjukdom – utan behandling	[----]
Progredierande sjukdom	[----]
Botad	Baseras på Ara och Brazier (2010)

TLV:s diskussion

Livskvalitetsvikterna anser TLV vara rimligt framtagna i stort. Det finns dock en risk för underskattning av hälsorelaterad livskvalitet i eBEACOPDac-armen när data från eBEACOPP-armen i HD21-studien används som proxy. Givet att eBEACOPP är mer toxiskt, med större hematologisk påverkan och högre transfusionsbehov, är det sannolikt att denna ökade toxicitet även medför en lägre livskvalitet än för eBEACOPDac.

En faktor som talar mot att osäkerheten att använda data för eBEACOPP från HD21-studien skulle ha en stor betydelse är att BrECADD-armen hade en numerisk fördel vad gäller behandlingsspecifika nyttovikter. Det är osannolikt att skillnaden mellan eBEACOPP och

⁹ European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30.

¹⁰ Mixed Effects Models for Repeated Measures (MMRM).

eBEACOPDac är så stor att TLV skulle landa i en annan slutsats än att tillämpa tillståndsspecifika nyttovikter. Bedömningen stöds även av EMA som lyfter att de observerade skillnaderna avseende toxicitet i HD21 inte tydligt kan tillskrivas Adcetris i sig, utan snarare skillnaden i bakgrundsregimen där dakarbazin används i stället för prokarbazin i BrECADD [4]. Motsvarande skillnad gäller även mellan eBEACOPDac och eBEACOPP vilket talar för att skillnaden i hälsorelaterad livskvalitet under behandling med BrECADD och eBEACOPDac är liten.

Mindre än en procent av samtliga EQ-5D-observationer avser tiden efter sjukdomsprogression (31 av 3 845 observationer; 0,81 %). Livskvalitetsvikten för det progredierade tillståndet baseras därmed på ett mycket begränsat underlag och är förenad med betydande osäkerhet. Det är samtidigt sannolikt att flera av dessa observationer har samlats in i nära anslutning till progressionstillfället och därmed i större utsträckning speglar en övergångsfas snarare än ett utvecklat progredierade sjukdomstillstånd. Detta kan innebära att den observerade hälsorelaterade livskvaliteten överskattar livskvaliteten vid etablerad progredierad sjukdom. Livskvalitetsvinsten drivs i stor utsträckning av skillnaden i livskvalitet mellan bot och progredierad sjukdom, varför en sådan överskattning i första hand skulle vara till nackdel för BrECADD-armen.

Flera studier tyder på att den hälsorelaterade livskvaliteten hos långtidsöverlevare kan vara jämförbar med den i normalbefolkningen. Wettergren et al. (2003) [15] rapporterade vid lång uppföljning inga skillnader i övergripande livskvalitet, trots sämre utfall i fysiska dimensioner. En senare studie av Giertz et al. (2025) [16] redovisade också livskvalitetsmått som var jämförbara med normalbefolkningen för flera instrument. Både Wettergren et al. och Giertz et al. bygger dock på relativt små studier, baserade på data från 121 respektive 135 långtidsöverlevare i Hodgkins lymfom.

En större studie är den av Godtfredsen et al. (2026) [17], som inkluderade 1 777 långtidsöverlevare. Resultaten visar att personer som behandlats för Hodgkins lymfom har lägre livskvalitet jämfört med normalbefolkningen, även mer än tio år efter diagnos. De observerade skillnaderna beskrivs som kliniskt relevanta inom flera domäner och indikerar en kvarstående påverkan på livskvaliteten hos långtidsöverlevare. Det diskuteras samtidigt av Godtfredsen et al. (2026) att implementeringen av PET-styrd behandling, som både BrECADD och eBEACOPDac, skulle kunna leda till mindre onödig exponering mot toxiska komponenter och en bättre hälsorelaterad livskvalitet hos långtidsöverlevare i framtiden.

TLV:s kliniska expert framhåller att antagandet om livskvalitet efter bot är optimistiskt. Patienter som överlevt Hodgkins lymfom har ofta en lägre hälsorelaterad livskvalitet än normalbefolkningen, särskilt under de första 5–10 åren efter behandling, även i frånvaro av återfall eller allvarliga sena komplikationer. Han anger flera vanliga kvarstående problem som exempelvis kronisk trötthet, neuropati, fertilitetsbesvär, endokrina besvär samt psykosocial påverkan.

Företaget har framfört att en stor del av underlaget i Godtfredsen et al. baseras på äldre regimer, som ABVD och BEACOPP, och att dessa i hög grad driver långtidssymtomen som TLV:s expert beskriver. BrECADD skiljer sig från flera av dessa regimer eftersom den saknar bleomycin och prokarbazin, vilket är relevant vid tolkning av data från överlevande där pulmonell toxicitet och gonadal påverkan ofta lyfts fram. Regimen kan därför ur ett mekanistiskt perspektiv förväntas ha lägre risk för långtidspåverkan.

TLV:s bedömning: Det finns flera osäkerheter kopplade till antaganden om hälsorelaterad livskvalitet, och TLV bedömer att det är svårt att avgöra om, och i vilken omfattning, dessa bör justeras. TLV utgår vanligtvis från Burström [18] för referensvärden hos normalbefolkningen och justerar till detta i sitt grundscenario. Mot bakgrund av Godtfredsen et al. (2026) samt utlåtanden från TLV:s kliniska expert bedömer TLV att långtidsöverlevare sannolikt har en något lägre hälsorelaterad livskvalitet än normalbefolkningen. Det finns samtidigt motstridig evidens från Wettergren et al. (2003) och Giertz et al. (2025), och utvecklingen mot nya och PET-styrda behandlingar kan potentiellt minska skillnaderna framöver. Givet detta bedömer TLV att endast en begränsad justering är motiverad och antar därför att livskvaliteten hos botade patienter är 2,5 procent lägre än befolkningsnormen enligt Burström.

7.3 Kostnader

7.3.1 Behandlingskostnader

Företaget utgår från den rekommenderade dosen enligt SmPC för respektive behandlingsarm. Både BrECADD och eBEACOPDac ges i 21-dagarscykler och doseras i stor utsträckning utifrån kroppsvikt och kroppsyta, för vilka data från HD21 används. Regimerna är PET-styrda och kan ges i antingen fyra eller sex cykler.

Läkemedelskostnaderna justeras för den relativa dosintensitet som observerats i HD21, där eBEACOPP-armen används som proxy för eBEACOPDac. Företaget antar att det inte sker någon vialdelning, allt överblivet läkemedel kasseras därför. Läkemedelskostnaden per cykel för BrECADD uppgår till cirka [-----] kr, varav [-----] kr är Adcetris. Motsvarande för eBEACOPDac är cirka 9 000 kr per cykel.

Det genomsnittliga antalet behandlingscykler beräknas som ett viktat medelvärde, där [--] procent av patienterna är PET-negativa och deeskalerar till fyra cykler, medan [--] procent är PET-positiva och erhåller sex cykler baserat på HD21. Läkemedelskostnaden för BrECADD och eBEACOPDac uppgår totalt till [-----] respektive 44 000 kronor med hänsyn tagen till tid på behandling.

Både BrECADD och eBEACOPDac administreras intravenöst vid fyra tillfällen per cykel. Kostnaden per tillfälle antas vara 7 287 kronor, baserat på Södra Sjukvårdsregionens prislista (SSPL) från 2025. Kostnader för övriga vårdbesök i analysen hämtas i huvudsak också från SSPL. En del aktiviteter saknas dock i SSPL och då har uppgifter hämtats från Region Skånes prislista för *Bild- och Funktionsmedicin* från 2025.

Företaget har även inkluderat stödjande behandling och vårdbesök för hantering av biverkningar i analysen baserat på data från HD21. Pegfilgrastim används för att minska risken för neutropeni efter cytostatika. Mesna ges som skydd mot urinvägstoxicitet vid vissa cytostatikaregimer. Blodtransfusioner används vid anemi eller trombocytopeni för att stabilisera patienterna och minska symtom.

Monitoreringskostnader inkluderas i analysen. Företaget baserar sina antaganden på ESMO:s riktlinjer [19] och har även stämt av dem med en expert från Sverige. Det första halvåret präglas av mer frekventa vårdbesök och undersökningar, varefter frekvensen minskar till ett par och sedan enstaka uppföljningar per år. Patienter som progredierar antas däremot följas betydligt tätare resten av livet, med upp till [--] läkarbesök och [---] PET- och CT-undersökningar per år. Botade å andra sidan antas inte kräva någon uppföljning alls.

Patienter antas få efterföljande behandling i samband med sjukdomsprogression, främst med kemoterapi och autolog stamcellstransplantation eller, i vissa fall, allogen

stamcellstransplantation. Det är dock en förhållandevis liten andel som progredierar och därmed får efterföljande behandling totalt sett.

TLV:s diskussion

Läkemedelskostnaderna anser TLV vara rimligt modellerade. Det finns fullständiga data över tid på behandling vilket minskar osäkerheten avseende detta. Kostnadsposterna som tas från SSPL uppdaterar TLV till den senaste versionen från 2026.

Det är tveksamt att använda data för eBEACOPP-armen i HD21 för att informera antaganden om toxicitet för jämförelsearmen, eftersom eBEACOPDac har visat bättre tolerabilitet. Av Santarsieri et al. (2025) [20] framgår att patienter behandlade med eBEACOPDac i genomsnitt krävde färre vård dagar och färre transfunderade erytrocytenheter än patienter behandlade med eBEACOPP. Måtten från Santarsieri et al. är inte exakt samma som motsvarande i den hälsoekonomiska analysen men TLV anser att dessa mått utgör en rimlig proxy för hematologisk toxicitet. Behandlingskostnaderna kopplade till toxicitet anser TLV därför vara överskattade i eBEACOPDac-armen när dessa baseras på data för eBEACOPP-armen i HD21. Med anledning av detta justerar TLV ned frekvensen av hematologiska biverkningar och transfusioner med 15 procent i jämförelsearmen.

Behandlingsregimerna som inkluderas som efterföljande behandling stämmer i stor uträkning överens med vad som anges i NVP. Det finns vissa osäkerheter kring den exakta fördelningen men TLV:s expert menar att antagandena i stora drag är rimliga. Med anledning av detta utgår TLV från samma antaganden i sin analys.

Monitoreringsbehovet är i linje med ESMO:s riktlinjer under de första fem åren, vilket TLV ser som rimligt. Botade kommer sannolikt att ha en viss uppföljning trots att de inte haft någon sjukdomshändelse, i synnerhet under de första åren, vilket även TLV:s expert verifierar. Detta har dock begränsad effekt på ICER och därför justerar TLV inte antagandet. Företagets antagande om [---] PET-undersökningar per år efter sjukdomsprogression ser TLV som osäkert och har större betydelse för ICER. PET-undersökningar används enligt behandlingsrekommendationer framför allt för att bekräfta och kartlägga metabolt aktiv sjukdom vid misstänkt recidiv, samt för att styra och utvärdera salvage-behandling inför eventuell stamcellstransplantation. Detta bekräftas även av TLV:s kliniska expert. Kliniska experten menar även att antalet läkarbesök och CT-undersökningar är överskattade på lång sikt. Mot denna bakgrund anser TLV att det är rimligt att anta att undersökningsfrekvensen minskar över tid. Den hälsoekonomiska modellen tillåter dock inte stratifiering av frekvenser utifrån tid efter progression. För att korrigera för en förmodad överskattning av läkarbesök samt PET och CT-undersökningar halverar TLV därför frekvensen av dessa.

TLV:s bedömning: Läkemedelskostnaderna lämnar TLV ojusterade. Biverkningarna och transfusionsbehovet i eBEACOPDac-armen bedömer TLV vara överskattade och justerar ner med 15 procent för att närma sig BrECADD-armen. Myndigheten anser även att antalet läkarbesök och PET- och CT-undersökningar är överskattade och halverar dessa. Kostnadsskillnaderna mellan armarna minskar till följd av TLV:s justeringar.

8 Resultat av hälsoekonomisk analys

8.1 Företagets grundscenario

8.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

- Patientkaraktäristika baseras på HD21-studien.
- En större andel patienter botas i BrECADD-armen än i eBEACOPDac-armen.
- BrECADD-armen har en överlevnadsfördel.
- Livskvalitetsvikterna är tillståndsspecifika och baseras på HD21-studien. Botade antas ha samma hälsorelaterade livskvalitet som normalbefolkningen.
- Botade patienter har inget kvarstående vårdbehov. Patienter med sjukdomsprogression har i genomsnitt [--] läkarbesök samt [---] PET- och CT-undersökningar per år.
- eBEACOPDac-armen antas ha samma frekvens av hematologiska biverkningar och blodtransfusioner som BEACOPP-armen i HD21.
- Kostnader för övrig vård hämtas från SSPL 2025.

8.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

Företagets grundscenario visas i Tabell 4 nedan. Behandlingskostnaden för BrECADD är cirka 192 000 kronor högre än motsvarande för eBEACOPDac. Läkemedelskostnaden för BrECADD är främst drivande till detta. Kostnadsskillnaden reduceras samtidigt av att fler i BrECADD-armen botas och därmed kräver mindre vårdresurser jämfört med eBEACOPDac-armen. Patienterna som får BrECADD antas leva längre och med högre hälsorelaterad livskvalitet, vilket leder till en QALY-vinst på 0,19.

Tabell 4. Resultat i företagets grundscenario, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	BrECADD	eBEACOPDac	Skillnad
Läkemedelskostnad	[-----] kr	43 928 kr	[-----]
Övriga sjukvårdskostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----]
Kostnader, totalt	[-----] kr	[-----] kr	192 356 kr
Levnadsår (odiskonterade)	[-----]	[-----]	[-----]
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	[-----]	[-----]	0,19
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	1 026 729 kr		

8.2 TLV:s grundscenario

8.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario:

Företagets antaganden med följande justeringar:

- BrECADD-armen har ingen överlevnadsfördel.
- Botade antas ha 2,5 procent lägre hälsorelaterade livskvalitet än normalbefolkningen.
- Patienter med sjukdomsprogression har i genomsnitt [---] läkarbesök samt [---] PET- och CT-undersökningar per år.
- eBEACOPDac-armen antas ha 15 procent lägre frekvens av hematologiska biverkningar och blodtransfusioner jämfört med eBEACOPP-armen i HD21.
- Kostnader för övrig vård hämtas från SSPL 2026.

8.2.2 Resultatet i TLV:s grundscenario

TLV:s grundscenario redovisas i Tabell 5. Den underliggande dynamiken är densamma som i företagets analys: läkemedelskostnaderna är högre i BrECADD-armen medan vårdbehovet är lägre. Kostnadsskillnaden har dock ökat och QALY-vinsten minskat till följd av TLV:s justeringar. Kostnaden per vunnet QALY blir därför högre i TLV:s analys.

Tabell 5. Resultat i TLV:s grundscenario, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	BrECADD	eBEACOPDac	Skillnad
Läkemedelskostnad	[-----] kr	43 928 kr	[-----] kr
Övriga sjukvårdskostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Kostnader, totalt	[-----] kr	[-----] kr	250 770 kr
Levnadsår (odiskonterade)	[-----]	[-----]	0,00
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	[-----]	[-----]	0,12
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			2 118 837 kr

8.2.3 TLV:s känslighetsanalyser och bedömning av osäkerhet

Kostnaden per vunnet QALY varierar mellan 800 000 och 4 700 000 kronor i TLV:s analyser i Tabell 6. Känslighetsanalyserna visar att antaganden om tidshorisont och diskontering har stor effekt. Kostnaden per vunnet QALY ökar mycket vid kort tidshorisont eller hög diskonteringsränta, och vice versa. Detta mönster tyder på att en relativt stor andel av behandlingens hälsovinster uppstår långt fram i tiden, medan kostnaderna i högre grad uppstår tidigt i förloppet. Det föreligger även osäkerhet i antaganden avseende hälsorelaterad livskvalitet för botade och vårdresursutnyttjande vid progredierad sjukdom. Känslighetsanalyserna indikerar dock att dessa parametrar har en relativt begränsad inverkan på ICER. Den sammanvägda osäkerheten i den hälsoekonomiska analysen bedömer TLV därför som medelhög.

Tabell 6. TLV:s känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser		Kostnader (+/-)	QALYs (+/-)	Kostnad/QALY
Grundscenario		250 770 kr	0,12	2 118 837 kr
Startålder (33,5 år)	40 år	[-----] kr	[---]	2 427 281 kr
Extrapolering av OS (Weibull + HR =1)	Weibull utan HR = 1	[-----] kr	[---]	1 614 594 kr
Extrapolering av PFS (Gompertz)	Generaliserad-Gamma	[-----] kr	[---]	2 400 318 kr
Risk för att avlida för botade (SMR = 2)	SMR = 1,4	[-----] kr	[---]	2 017 063 kr
	SMR = 2,9	[-----] kr	[---]	2 249 459 kr
Livskvalitet för botade (97,5% av Burström)	Burström (100%)	250 770 kr	[---]	[-----] kr
	95% av Burström	250 770 kr	[---]	[-----] kr
	95% av Ara & Brazier	250 770 kr	[---]	[-----] kr
Livskvalitet för progredierade ([----])	+ 5%	250 770 kr	[---]	[-----] kr
	- 5%	250 770 kr	[---]	[-----] kr
Behandlingslängd ([--]% får 4 cykler och [--]% får 6 cykler)	[--]% får 4 cykler och [--]% får 6 cykler	[-----] kr	0,12	[-----] kr
	[--]% får 4 cykler och [--]% får 6 cykler	[-----] kr	0,12	[-----] kr
Blodrelaterad toxicitet i eBEACOPDac-armen (Justeras med 15%)	Justeras ned med 25%	[-----] kr	[---]	2 182 109 kr
Monitoreringsbehov efter progress ([---] läkarbesök och [---] PET- och CT-undersökningar per år)	[] läkarbesök och [] PET- och CT-undersökning per år	[-----] kr	0,12	[-----]
	[] läkarbesök och [] PET- och CT-undersökningar per år	[-----] kr	0,12	[-----]
Kostnader för efterföljande behandling (Beaktas)	Beaktas ej	[-----] kr	0,12	[-----]
Diskonteringsränta (3%)	0%	[-----] kr	[---]	786 737 kr
	5%	[-----] kr	[---]	3 357 459 kr
Tidshorisont (70 år)	50 år	[-----] kr	[---]	2 178 570 kr
	35 år	[-----] kr	[---]	2 695 650 kr
	20 år	[-----] kr	[---]	4 704 519 kr

9 Referenser

- [1] T. A. Eyre, K. Cwynarski, F. d'Amore och andra, "Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up," *Annals of Oncology*, vol. 36, nr 11, 2025.
- [2] Regionala Cancercentrum i Samverkan, "Hodgkins lymfom, Nationellt vårdprogram," 2026-03-10, version 6.1.
- [3] A. Produktresumé. [Online]. Available: <https://fass.se/health/product/20110707000020/smpc#indication>.
- [4] E. M. Agency, "Assessment report Adcetris," EMA/324858/2025, 2025.
- [5] P. Borchmann, H. Goergen, C. Kobe och andra, "PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group," *Lancet*, pp. 2790-2802, 2017.
- [6] A. Santarsieri, E. Mitchell, K. Sturgess och andra, "Replacing Procarbazine with Dacarbazine in Escalated Beacopp Dramatically Reduces the Post Treatment Haematopoietic Stem and Progenitor Cell Mutational Burden in Hodgkin Lymphoma Patients with No Apparent Loss of Clinical Efficacy," *Blood*, pp. 1761-1764, 2022.
- [7] A. Santarsieri, E. Mitchell, M. H. Pham och andra, "The genomic and clinical consequences of replacing procarbazine with dacarbazine in escalated BEACOPP for Hodgkin lymphoma: a retrospective, observational study," *Lancet Oncol*, vol. 26, p. 98–109, 2025.
- [8] P. J. Bröckelmann, H. Muller, M. Fuchs och andra, "Correlation between progression-free and overall survival in patients with Hodgkin lymphoma: a comprehensive analysis of individual patient data from randomized German Hodgkin Study Group (GHSG) trials," *Ann Oncol*, pp. 393-402, 2025.
- [9] J. Sjöberg, C. Halthur, S. Kristinsson och andra, "Progress in Hodgkin Lymphoma: A Population-Based Study on Patients Diagnosed in Sweden from 1973-2009," *Blood*, vol. 119, nr 4, pp. 990-996, 2012.
- [10] K. Hemminki, J. Hemminki, A. Försti och andra, "Survival in Hematological Malignancies in the Nordic Countries," *Leukemia*, pp. 854-863, 2023.
- [11] I. Glimelius, S. Ekberg, M. Jerkeman och andra, "Long-Term Survival in Young and Middle-Aged Hodgkin Lymphoma Patients in Sweden 1992–2009 — Trends in Cure Proportions by Clinical Characteristics," *Am. J. Hematol.*, pp. 1128-1134, 2015.
- [12] A. Swerdlow, C. Higgins, P. Smith och andra, "Myocardial Infarction Mortality Risk After Treatment for Hodgkin Disease: A Collaborative British Cohort Study," *J Natl Cancer*, pp. 206-214, 2007.
- [13] P. Dolan, "Modeling Valuations for EuroQol Health States," *Medical Care*, vol. 35, nr 11, pp. 1095-1108, 1997.
- [14] R. Ara och J. Brazier, "Populating an Economic Model with Health State Utility Values: Moving Toward Better Practice," *Value Health*, vol. 13, nr 5, pp. 509-518, 2010.
- [15] L. Wettergren, M. Björkholm, U. Axdorph och andra, "Determinants of Health-Related Quality of Life in Long-Term Survivors of Hodgkin's Lymphoma," *Quality of Life Research*, pp. 1369-1379, 2003.
- [16] M. Giertz, A. Englund, F. Fernsten och andra, "Overall Good Quality of Life Reported by Survivors of Childhood Hodgkin Lymphoma in Sweden and Finland," *Acta Paediatrica*, 2025.

- [17] S. Godtfredsen, J. Baeck, M. Porsborg Andersen och andra, "Long-Term Quality of Life in 1777 Persons With Hodgkin Lymphoma and 6166 Matched Comparators," *American Journal of Hematology*, 2026.
- [18] K. Burström, M. Johannesson och F. Diderichsen, "Swedish Population Health-Related Quality of Life Results Using the EQ-5D," *Qual Life Res.* , vol. 10, nr 7, pp. 621-635, 2001.
- [19] D. A. Eichenauer, M. Aleman, M. André och andra, "Hodgkin Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up," *Annals of Oncology*, 2018.
- [20] A. Santarsieri, E. Mitchell, M. Pham och andra, "The Genomic and Clinical Consequences of Replacing Procarbazine with Dacarbazine in Escalated BEACOPP for Hodgkin Lymphoma: A Retrospective, Observational Study," *Lancet Oncol*, vol. 26, pp. 98-109, 2025.
- [21] P. Borchmann, J. Ferdinandus, G. Schneider och andra, "Assessing the efficacy and tolerability of PET-guided BrECADD versus eBEACOPP in advanced-stage, classical Hodgkin lymphoma (HD21): a randomised, multicentre, parallel, open-label, phase 3 trial," *Lancet*, vol. 404, p. 341–52, 2024.
- [22] A. F. Herrera , M. LeBlanc, S. M. Castellino och andra, "Nivolumab+AVD in Advanced-Stage Classic Hodgkin's Lymphoma.," *N Engl J Med*, vol. 15, pp. 1379-89, 2024.