

Adcetris (brentuximab vedotin)

Hälsoekonomiskt kunskapsunderlag

Utvärderade indikationer

Behandling av vuxna patienter med återfall av eller refraktärt CD30+ Hodgkins lymfom:

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

Behandling av vuxna patienter med återfall av eller behandlingsresistent storcelligt anaplastiskt lymfom (SALCL)

Klinikläkemedelsprojektet

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

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

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

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

Sofia Wallström
Generaldirektör, TLV

Projektgrupp:

Jonathan Lind-Martinsson och Martin Eriksson (hälsoekonomer), Wing Cheng (medicinsk utredare) och Ida Nordholm (jurist).

Vetenskapliga experter:

Medicinska experter i ärendet har varit Martin Erlanson överläkare vid Cancercentrum, Norrlands universitetssjukhus, Umeå och Johan Lindroth överläkare vid Skånes onkologiska klinik, Skånes Universitetssjukhus, Lund. De har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Företag: Takeda Pharma

Diarienummer: 1797/2012

Tandvårds och läkemedelsförmånsverket
Postadress: Box 22520, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 7, 4 trappor, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

Sammanfattning

- Adcetris är godkänt för behandling av vuxna patienter som fått återfall eller refraktär form av Hodgkins lymfom som inte svarar på tillgänglig behandling efter autolog stamcellstransplantation (ASCT) eller efter två tidigare terapier. Adcetris är även godkänt för behandling av vuxna patienter som fått återfall av eller är behandlingsresistenta storcelligt anaplastiskt lymfom (sALCL).
- TLV bedömer att behandling med Adcetris främst kommer att användas som förbehandling för patienter som ska genomgå allogen stamcellstransplantation. Användningen kommer att möjliggöra att fler patienter kommer att kunna genomgå allogen stamcellstransplantation.
- Adcetris som monoterapi kommer med största sannolikhet att användas till patienter med Hodgkins lymfom när dessa patienter inte kan genomgå en allogen stamcellstransplantation.
- Behandling med Adcetris får anses ha en bättre effekt för patienterna för sALCL än för Hodgkins. TLV:s kliniska experter antar därför att behandling med Adcetris i en del fall kommer att användas som monoterapi som ett alternativ till allogen stamcellstransplantation.
- För de patienter där Adcetris används som monoterapi som annars skulle ha alternativet kemoterapi blir kostnaden per vunnet QALY 469 000 kronor.
- Vid behandling med Adcetris inför en allogen stamcellsbehandling blir per vunnet QALY 895 000 kr i jämförelse med allogen stamcellstransplantation.
- Vid tilläggsbehandling av Adcetris inför en allogen stamcellsbehandling blir per vunnet QALY 967 000 kr i jämförelse med kemoterapi.
- Uppskattningen av kostnaden per vunnet QALY blir 822 000 kronor för den sammanvägda patientpopulationen. TLV har då tagit hänsyn till att fler patienter troligtvis kommer att kunna genomföra en allogen stamcellstransplantation än idag.
- Enligt TLV:s experter har patienter med sALCL troligtvis en större nytta av Adcetris än patienter med Hodgkins lymfom. TLV gör därför bedömningen att kostnadseffektkvoterna för sALCL genomgående är lägre än för Hodgkins lymfom
- Osäkerheten i resultaten är relativt hög beroende på att den troligaste användningen av Adcetris i klinisk praxis inte stämmer överens med användningen i de kliniska studierna. Det kliniska underlaget är också begränsat.

Innehåll

1	Klinisk sammanfattning	1
1.1	Sjukdomen	1
1.2	Läkemedlet	2
1.2.1	Indikation	2
1.2.2	Verkningsmekanism	2
1.2.3	Dosering/administrering	2
1.2.4	Biverkningar	3
1.3	Klinisk dokumentation som ligger till grund för den hälsoekonomiska modellen	3
1.4	Aktuella behandlingsrekommendationer och jämförelsealternativ	7
1.4.1	Aktuella behandlingsrekommendationer	7
1.4.2	Jämförelsealternativ	8
2	Hälsoekonomisk modell	10
2.1	Effektmaßt	10
2.1.1	Klinisk effekt	10
2.1.2	Biverkningar	12
2.1.3	Hälsorelaterad livskvalitet	13
2.2	Kostnader och resursutnyttjande	14
2.2.1	Kostnader för läkemedlet	14
2.2.2	Indirekta kostnader	14
3	Resultat – Kostnad per vunnet QALY	15
3.1	Hodgkins lymfom	15
3.1.1	Adcetris inför transplantation	15
3.1.2	Adcetris utan transplantation jämfört med enbart kemoterapi	16
3.1.3	Sammanvägt resultat	16
3.1.4	Adcetris utan transplantation jämfört med kemoterapi inför transplantation	17
3.2	Systemiskt anaplastiskt storcelligt lymfom (sALCL)	17
3.3	Osäkerhet i resultaten	17
3.4	Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer	18
4	Kommentarer från vetenskapliga experter och myndigheter	19
	Bilaga 1 Introduktion till hälsoekonomisk utvärdering	1

1 Klinisk sammanfattning

1.1 Sjukdomen

Maligna (elakartade) lymfom är ett samlingsnamn för cancerformer utgångna från det lymfätiska systemet och är den sjätte vanligaste cancerformen med ca 2000 fall/år. Lymfom utgår oftast från en B-cell men kan också härstamma från T/NK-celler (ca 10 % av fallen).

Uppdelningen kan ske på flera sätt. Ett sätt är att skilja mellan lugna (lågmaligna) och aggressiva (högmaligna) former varav den senare är behandlingskrävande. Ett annat sätt att dela upp detta är i Hodgkins lymfom och non-Hodgkins-lymfom.

Hodgkins lymfom (HL) drabbar främst personer i 20 till 30-årsåldern men har en bimodal åldersfördelning och uppvisar åter en incidensökning efter 50-års ålder. Under 2001 – 2009 fick 1581 patienter diagnosen HL, vilket motsvarar ungefär 170 nya fall per år i Sverige [1].

De första tecknen på sjukdomen består av förstörade lymfkörtlar som visar först halsen och sedan på andra ställen i kroppen vid en mer utbredd sjukdom. Ibland har patienterna också andra symptom i form av feber, viktnedgång eller nattliga svettningar. Behandlingen utgörs av en kombination av kemoterapi¹ och strålbehandling vid mer begränsad sjukdom och enbart kemoterapi vid mer utbredd sjukdom. Prognosen är god och i genomsnitt botas ca 85% av patienterna.

Vid återfall (recidiv) av sjukdomen strävar man efter att få sjukdomen i kontroll med en annan typ av kemoterapi än den som gavs vid den första behandlingen. Lyckas detta avslutar man med en högdosbehandling av kemoterapi med autologt stamcellsstöd².

Anaplastiskt lymfom utgör ca 10-15 % av fallen för T-cell lymfom [2] och står för ungefär 3 % av alla non-Hodgkin lymfom [3]. Anaplastisk lymfom kan vara systematisk eller perifert. Storcelligt anaplastiskt lymfom (sALCL) utgör en undergrupp av minoriteten NK/T-cellslymfom och incidensen är ca 18 fall per år. Totalt sett i Sverige insjuknar årligen drygt 100 patienter i T-cellslymfom [4].

Sjukdomen utvecklas ofta snabbt och kan drabba lymfkörtlar men även andra organ. Sjukdomen finns i två varianter: med (ALK+) eller utan (ALK-) förekomst av en genförändring av ALK-genen, där ALK+ patienter har en bättre prognos än ALK-. Kemoterapi är den huvudsakliga behandlingen och i vissa fall även konsoliderande högdosbehandling av kemoterapi med autologt stamcellstöd.

En dryg tredjedel av patienterna (5-6 patienter/år) beräknas få återfall eller uppvisa en behandlingsresistent form av sjukdomen. Vid första återfall³ prövar man högdosbehandling med autologt stamcellstöd såvida patienten inte fått detta i den första behandlingen.

Vid ytterligare återfall av HL eller sALCL efter genomförd högdosbehandling är situationen svårare eftersom patienterna har svårigheter att svara på en ytterligare kemoterapibehandling. Målet i detta läge är att än en gång få patienten tumörfri för att sedan genomföra en allogen stamcellstransplantation. Patienten erhåller då en förbehandling med en låg dos kemoterapi i syfte att slå ut kvarvarande egen benmärg inför den allogena stamcellstransplantationen.

¹ Består av olika cellgifter (cytostatika)

² återföring av patientens egna hematologiska stamceller

1.2 Läkemedlet

1.2.1 Indikation

Adcetris är godkänt för behandling av vuxna patienter med återfall av CD30 uttryckande (CD30+) Hodgkins lymfom (HL) eller CD30+ HL som inte svarar på tillgänglig behandling

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

Adcetris är även godkänt för behandling av vuxna patienter med återfall av eller behandlingsresistent storcelligt anaplastiskt lymfom (sALCL).

1.2.2 Verkningsmekanism

Adcetris (brentuximab vedotin) består av en CD30-monoklonal antikropp (en typ av protein som binder till CD30). Den monoklonala antikroppen är bunden till monometyl auristatin E, en cytotoxisk (celldödande) molekyl. 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 [5].

1.2.3 Dosering/administrering

Den rekommenderade dosen är 1,8 mg/kg administreras som en intravenös infusion under 30 minuter var 3:e vecka. Behandlingen ska fortsätta tills sjukdomen fortskrider eller tills patienten upplever oacceptabla biverkningar.

Enligt produktresumén[6] ska patienter vars sjukdom stabiliseras eller förbättras administreras med 8 cykler och upp till maximalt 16 doser (behandlingstid cirka 1 år). Fullständig blodbild ska kartläggas före varje dos för att kunna upptäcka eventuell anemi (blodbrist), trombocytopeni (minskat antal blodplättar) eller neutropeni (brist på vita blodkroppar) vilket kan kräva justering av dosen.

Dosen i produktresumén baseras på de studier som låg till grund för godkännandet. Dessa studier studerade främst Adcetris som monoterapi. Enligt riktlinjerna från Svenska Hodgkinsförbundet kommer Adcetris i första hand användas som en brygga inför allogen stamcellstransplantation. TLV:s kliniska experter delar den bedömningen och uppger att det med största sannolikhet kommer att krävas färre cykler än det som anges i produktresumén. I de studier som har studerat en användning med Adcetris inför allogen stamcellstransplantation är också antalet använda cykler färre än de som anges i produktresumén. Gibb [7] och Zinzani [8] uppgav att de patienter som genomgick Adcetrisbehandling fick i medeltal 6 cykler inför en allogen stamcellstransplantation, vilket är lägre än den rekommenderade dosen i produktresumén. Båda studierna rapporterar att bäst respons fick man efter 4 cykler. Chen [9] studerade 18 patienter som efter Adcetrisbehandling fick allogen stamcellstransplantation. Dessa fick i medeltal 7 cykler, vilket är också lägre än rekommenderad dos i produktresumén.

Akuta och fördröjda infusionsrelaterade reaktioner samt anafylaxi (kraftig överkänslighetsreaktion) har rapporterats. Patienterna bör därför övervakas under och efter infusionen. Om anafylaxi uppträder ska infusionen omedelbart och permanent avbrytas. Därtill ska lämplig medicinsk behandling sättas in.

TLV:s bedömning: Det framstår således som sannolikt att behandling med Adcetris främst kommer att användas som en brygga för att kunna föra patienten till ett tillstånd så man kan genomföra en allogen stamcellstransplantation i syfte att bota patienten. Mot bakgrund av

studierna Gibb, Zinzani och Chen [7-9] är det även troligt att i de fall där Adcetris används som en brygga inför en allogen stamcellstransplantation så kommer detta administreras med färre antal cykler än vad som rekommenderas enligt produktresumén, 4 – 7 cykler. Något som därtill stöds av TLV:s kliniska experter som uppskattar att det troligen behövs i medeltal 6 cykler av behandling med Adcetris för att få patienten i remission inför en allogen stamcellstransplantation.

1.2.4 Biverkningar

Allvarliga biverkningar som upptäcktes i samband med de fas II studier som låg till grund för godkännandet[6] var: neutropeni, trombocytopeni, obstipation, diarré, kräkning, pyrexia, perifer motorisk neuropati och perifer sensorisk neuropati, hyperglykemi, demyeliniserande polyneuropati, tumörlyssyndrom och Stevens-Johnsons syndrom.

De vanligaste observerade biverkningarna hos patienter som fick denna behandling var: perifer sensorisk neuropati, trötthet, illamående, diarré, neutropeni, kräkning, pyrexia och infektion i de övre luftvägarna.

Biverkningar ledde till behandlingsavbrott hos 19% av patienterna som fick Adcetris. Allvarliga biverkningar som ledde till behandlingsavbrott för två eller fler HL- eller sALCL-patienter var perifer sensorisk neuropati (6%) och perifer motorisk neuropati (2 %).

Biverkningar som ledde till dosfördröjningar på upp till 3 veckor för fler än 5% av patienterna var neutropeni (14%) och perifer sensorisk neuropati (11 %).

1.3 Klinisk dokumentation som ligger till grund för den hälso-ekonomiska modellen

Effekt och säkerhet för Adcetris vid Hodgkin lymfom som monoterapi har utvärderades i en pivotal öppen enarmad multicenterstudie (studie SG035-003) på 102 patienter med återfall av eller refraktär HL. Chen[9] studerade patienter som fått Adcetris och var aktuella för allogen transplantation och som i en del fall genom gick en behandling med en allogen stamcellstransplantation.

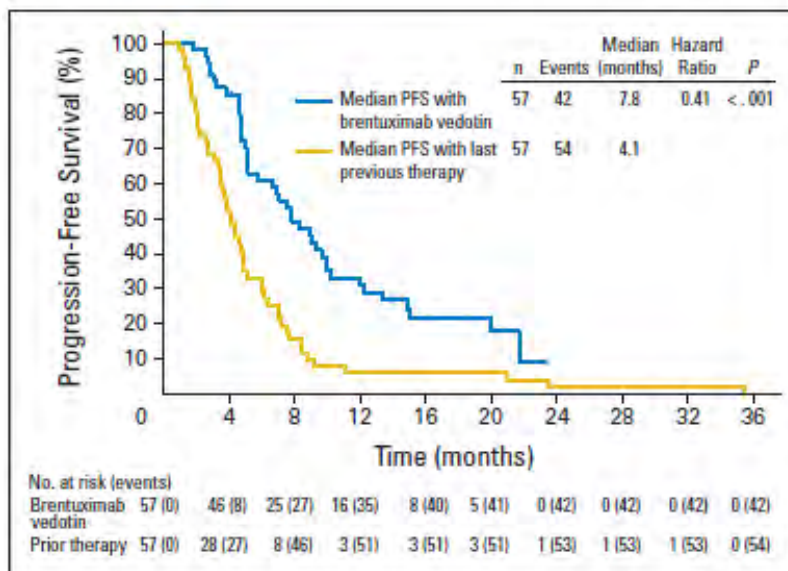
Vid sALCL indikationen har främst Adcetris studerats som monoterapi. Effekt och säkerhet för Adcetris som monoterapi utvärderades i en öppen enarmad multicenterstudie (studie SG035-004) på 58 patienter med återfall av eller refraktär sALCL

SG035-003

SG035-003[10] var en öppen studie på 102 patienter där inklusionskriterierna var en återkommande eller primärt refraktär HL där alla patienterna fått högdos kemoterapi med autologt stamcellsstöd. Primärt effektmått var objektiv responsfrekvens (Objective Response Rate, ORR) där mätning om patienter var i komplett remission(CR) eller partiell remission (PR) med användning av Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma från Cheson [11]. Behandlingseffekten utvärderades av en oberoende granskningsgrupp (IRF). Sekundära effektmått inkluderade bland annat progressionfri överlevnad (PFS). Utvärderingar av behandlingssvaren utfördes vid cyklerna 2, 4, 7, 10, 13 och 16, samt med PET vid cyklerna 4 och 7.

Objektiv respons med IRF-utvärdering var 75 % (76 av 102 patienter) i ITT-uppsättningen (Intent-to-Treat) där komplett remission uppnåddes hos 33% av patienterna. Tumörminskning uppnåddes hos 94% av patienterna. Medianen för overall survival (OS) är 27,0 månader.

En subgrupp av patienter (57 av 102 patienter) hade fått en tidigare systemisk terapi vid tiden av återfall av sjukdom efter autolog stamcellstransplantation. En undergruppsanalys gjordes med dessa patienter för att se skillnaden i progressionsfri överlevnad. De som fick Adcetris hade en progressionsfri överlevnad på 7,8 månader medan den progressionsfria överlevnaden var 4,1 månader för samma patienter i det föregående stadiet som de fick den sista systemiska terapi(Figur 1).



Figur 1: Skillnad i progressionsfri överlevnad (PFS) efter behandling med Adcetris jämfört med senaste givna systemiska behandling

De vanligaste biverkningarna för HL patienterna var perifer sensorisk neuropati(42%), illamående(35%), trötthet(34%), neutropeni(19%) och diarré (18%). Biverkningar av grad 3 eller högre upplevdes av 56 patienter (55%). De vanligaste av dessa biverkningar var neutropeni(21%), trombocytopeni(8%) och perifer sensorisk neuropati(8%).

Behandlingsavbrott på grund av biverkningar skedde hos 12 patienter (24%), varav sex av dessa patienter drabbades av perifer sensorisk neuropati och tre stycken av perifer motorisk neuropati.

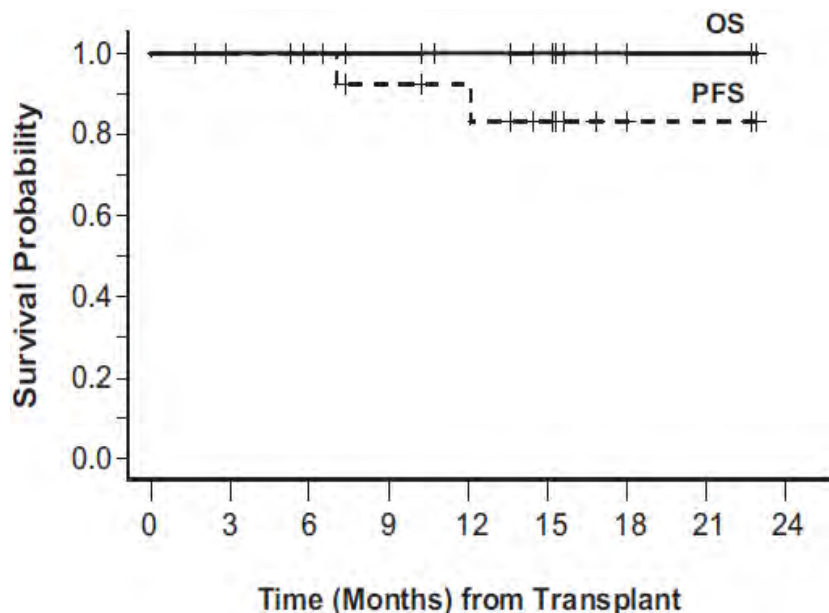
Chen

Chen[9] är en retrospektiv analys med patienter som efter behandling av Adcetris fått en följande allogena stamcellstransplantation. 54 patienter som fick Adcetris från två center i USA (City of Hope och Fred Hutchinson Cancer Research Center) undersöktes. Alla patienterna hade fått återfall av sin HL efter högdosbehandling med kemoterapi med autolog stamcellstöd eller bedömdes olämpliga för autolog stamcellstransplantation. Totalt 36 av 54 patienter(66,7%) bedömdes lämpliga för allogena stamcellstransplantation. Av dessa genomgick totalt 18 patienter en allogena stamcellstransplantation. Övriga avstod på grund av hög ålder, andra sjukdomar eller av eget val.

Den kvarvarande 18 patienter som fick allogena stamcellstransplantation hade i 94% av fallen genomgått tidigare en autolog stamcellstransplantation och högdos kemoterapi. Antalet tidigare behandlingar var i medeltal 4,5. Antalet cykler av behandling med Adcteris som patienter fick var i medeltal 7 stycken.

Med en uppföljningstid i medel 14 månader (1,7-22,9 månader) för de 18 patienter som genomgick en Adcetris med följande allogena stamcellstransplantation så var andelen som hade en komplett remission på 100%. Ettårs-överlevnaden (OS) var 100 % och den progressionsfria överlevnaden (PFS) 92,3% (Figur 2).

Man såg heller ingen ökad tid till engraftment⁴. Tiden för att få en neutrofil återställning var 14 dagar och en återställning av blodplätt koncentration var på 12,5 dagar. Andelen akut GVHD⁵ och kroniska GVHD var 27,8% respektive 56,3% och påverkades inte av förbehandling av Adcetris.



Figur 2: Total och progressionsfri överlevnad hos 18 patienter som erhållit Adcetris som en förbehandling före en allogen stamcellstransplantation.

SG035-004

SG035-004[12] var en öppen, enarmad fas II multicenterstudie på 58 patienter med återfall av eller med primärt behandlingsrefraktärt sALCL. Alla patienter hade genomgått minst en kemoterapi som var till avsikt att bota. En stor andel var primärt behandlingsresistenta, 62 %.

Primärt effektmått var objektiv responsfrekvens (Objective Response Rate, ORR) där mätning om patienter var i komplett remission (CR) eller partiell remission (PR) med användning av Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma från Cheson [11]. Behandlingseffekten utvärderades av en oberoende granskningsgrupp (IRF). Som sekundärt effektmått studerades progressionsfri överlevnad (PFS). Utvärderingar av behandlingssvaren utfördes vid cyklerna 2, 4, 7, 10, 13 och 16, samt med PET vid cyklerna 4 och 7.

Den objektiva responsfrekvensen var 86 % (50 av 58 patienter) och en komplett remission sågs hos 57 % (33 av 58) och partiell remission hos 29 % av patienterna (17 av 58). Tumörminskning uppnåddes hos 97% av patienterna. Behandlingseffekt var oberoende av genförändring på ALK-genen. Medianduration för fullständig remission var 13,2 månader och PFS i denna grupp var 14,5 månader.

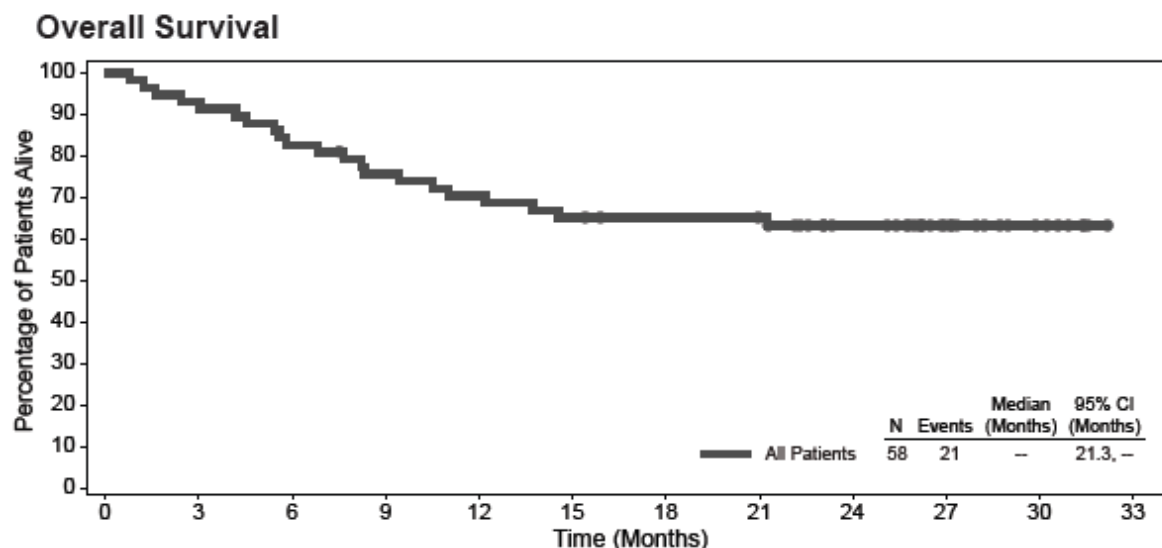
En undergruppsanalys gjordes med ca 60 % av sALCL-patienter. Detta visade att de patienter som behandlats med Adcetris fick en klinisk förbättring mätt som längre progressionsfri överlevnad (Progression Free Survival, PFS) jämfört med deras senaste tidigare behandling. De som fick Adcetris hade en progressionsfri överlevnad på 14,3 månader medan den

⁴. Engraftment av stamceller betyder när de donerade cellerna kan ta sig in i märgen och börja reproducera nya blodkroppar.

⁵ Graft versus host disease= Komplikation där de vita blodkropparna i transplantatet reagerar mot sin nya värds friska vävnader

progressionsfria överlevnaden var 5,9 månader för samma patienter i det föregående stadiet som de fick i sin tidigare behandling.

Vid tidpunkt för analys uppskattades 12-månadersöverlevnaden, vara 70%. En uppdaterad analys[13] som presenterades i december 2012 visar att totala överlevnaden efter 24 månader är 63% (figur 3).



Figur 3: Total överlevnad hos 58 patienter med återfall av eller med refraktärt storcelligt anaplastiskt lymfom som behandlats med Adcetris

De mest vanliga biverkningarna för ALCL patienterna är perifer sensorisk neuropati (41%), illamående (40%), trötthet (38%), pyrexia (34%) och diarré (29%). Biverkningar av grad 3 eller högre upplevdes av 60% av patienterna. De vanligaste av dessa biverkningar var neutropeni (21%), trombocytopeni (14%) och perifer sensorisk neuropati (12%).

Behandlingsavbrott på grund av biverkningar skedde hos 14 patienter (24%). Den enda biverkning som resulterade i behandlingsavbrott i mer än en patient var perifer sensorisk neuropati (sex patienter).

TLV:s bedömning: De kliniska studierna är förhållandevis stora för denna lilla grupp av patienter. EMA har bedömt att det inte går att få en jämförande studie för dessa patientpopulationer. Därtill anser EMA att företaget visat kliniskt effekt med behandling med Adcetris med hänsyn till den undergruppsanalys som gjordes med progressionsfri överlevnad för både Hodgkin lymfom och sALCL patienter. TLV instämmer i den bedömningen.

För behandling med Adcetris som monoterapi vid Hodgkins lymfom så visas en bättre total överlevnad än vad som tidigare har skett. Total överlevnaden är 27 månader för dessa patienter med behandling med Adcetris jämfört med drygt 24 månader för de patienter som genomgår en allogen stamcellstransplantation.

Enligt TLV:s experter är biverkningsprofilen vid behandling med Adcetris som monoterapi lindrigare än de tillgängliga behandlingar som finns, med bland annat lägre andel av perifer sensorisk neuropati. TLV anser således i samråd med de kliniska experterna att behandling med Adcetris kan komma att användas som monoterapi, men kommer i nuläget främst att användas som en brygga till allogen stamcellstransplantation.

Resultaten från studien Chen et al är lovande med 100 % överlevnad efter ett år för den grupp av patienter i studien som genomgår en behandling med Adcetris som en brygga till

allogen stamcellstransplantation. Resultatet är dock behäftat med stor osäkerhet. En analys gjord av Johansson av de svenska patienterna med Hodgkin lymfom som genomgått en allogen stamcellstransplantation [14] är det endast 10-20 % av patienterna som lever så pass länge att de kan betraktas som botade. Detta har även TLV:s kliniska experter påtalat. Vidare bedömer de att det finns goda chanser att fler patienter kommer att bli botade om Adcetris används som en brygga inför en allogen stamcellstransplantation. Anledningen är att effekten av Adcetris är goda hos patienter som annars har svårt att svara på tillgänglig terapi såsom kemoterapi. Adcetris tycks i flera fall kunna åstadkomma den sjukdomskontroll som är nödvändig för att en allogen stamcellstransplantation ska kunna fungera. Enligt experterna så bedöms därför den totala överlevnaden att öka två gånger för patienter där Adcetris använts som en brygga inför en allogen stamcellstransplantation jämfört med de patienter som behandlas med en allogen transplantation utan Adcetris.

Adcetris som monoterapi kommer användas till äldre patienter med HL där dessa patienter inte kan genomgå en allogen stamcellstransplantation och för en del av sALCL patienter.

För sALCL visar studien SG035-004 bättre resultat relativt sett än SG053-003. Patienterna med återfall eller refraktär sALCL har en sämre prognos än patienter i tredje linjens behandling av Hodgkins lymfom. Total överlevnad för patienterna i refraktär eller återkommande sALCL är drygt 8 månader[15]. I SG035-004 är det fortfarande 64 % av patienterna som lever efter två år. Enligt TLV:s experter är frekvensen på komplett remission mindre än 10 % för svenska patienter med återfall eller refraktär sALCL. Andelen patienter som når fullständig remission är drygt 59% enligt SG035-004, vilket är en stor förbättring. I jämförelse med patienter med Hodgkins lymfom, så mår dessa patienter sämre från början, men blir relativt sett friskare med behandling med Adcetris. TLV:s experter anser att det är rimligt att anta de hälsotillstånd som fås för Hodgkin lymfom även kan tillämpas på sALCL. Om man antar att modellen att räkna kostnadseffektiviteteten för Hodgkins lymfom är en rimlig modell för sALCL lymfom så kan man dra samma slutsats av kostnadseffektiviteten för sALCL som man får för användningen vid Hodgkin lymfom.

1.4 Aktuella behandlingsrekommendationer och jämförelsealternativ

1.4.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Enligt de nationella riktlinjerna för utredning och behandling av Hodgkins lymfom från Svenska Hodgkingruppen [16] som utkom 2013 så rekommenderas följande terapier för patienter med Hodgkin lymfom.

- **Första linjens terapi:** Kemoterapi enbart i 6-8 månader för mera spridd sjukdom eller vid mera lokaliserad sjukdom kemoterapi i 2-4 månaders följt av lokal strålbehandling.
- **Andra linjens terapi:** En annan typ av kemoterapi ges än den behandling med kemoterapi som gavs vid första insjuknandet⁶. Om patienten påfinns vara mottaglig för kemoterapi förstärks behandlingen med en kemoterapi i höga doser med ett stöd av autologa stamceller. Strålbehandling är också ett alternativ om tumören upptäcks sent och är lokaliserat.
- **Tredje linjens terapi:** En tredje typ av kemoterapi som inte används i de tidigare linjerna används med hopp att få sjukdomen under kontroll så att en allogen stamcellstransplantation kan genomföras. För äldre och de patienter som inte bedöms lämpliga för allogen stamcellstransplantation används kemoterapi och/eller strålbehandling

⁶ Kallas även salvage therapy

Behandling med Adcetris rekommenderas där man har recidiverande eller refraktär Hodgkin lymfom efter autolog stamcellstransplantation där en kurativ intention finns (i första hand allogen stamcellstransplantation).

Enligt de nationella riktlinjerna för behandling av T-cellslymfom från Svenska Lymfomgruppen [4] som utkom år 2011 så rekommenderas följande terapier för sALCL.

Som första linjens behandling rekommenderas för de ALCL patienter som inte har en mutation ALK genen(ALK- patienter) kemoterapi. Om patienten påfinns vara mottaglig för kemoterapi förstärks behandlingen med en kemoterapi i höga doser med ett stöd av autologa stamceller autolog stamcellstransplantation. ALCL-patienter med ALK mutation (ALK+ patienter) får endast kemoterapi som första linjens behandling.

För andra linjens behandling rekommenderas en annan kemoterapi än den har fått i linjens terapi. Om patienten påfinns vara mottaglig för denna kemoterapi förstärks behandlingen med en kemoterapi i höga doser med ett stöd av autologa stamceller. Denna behandling görs bara om patienten inte genomgått detta i första linjens behandling av sALCL. Vid recidiv tillstånd efter genomförd högdosbehandling kan allogen benmärgstransplantation övervägas för yngre patienter i gott allmäntillstånd och utan andra komplicerande sjukdomar.

Adcetris omnämns i de nationella riktlinjerna för T-cellslymfom i som en produkt under utveckling för recidiverande storcelligt anaplastisk T-cellslymfom.

TLV:s bedömning: Enligt den senaste versionen av de nationella riktlinjerna för utredning och behandling av Hodgkins lymfom förordas behandling med Adcetris främst som en brygga för allogen stamcellstransplantation i tredje linjens behandling för Hodgkin lymfom.

Beträffande sALCL så kommer behandling med Adcetris användas i andra linjens behandling

1.4.2 Jämförelsealternativ

NLT-gruppen har inte inkommit med något specifikt önskemål om jämförelsealternativ.

Företaget har i sin modell jämfört behandling med Adcetris som monoterapi gentemot kemoterapi samt mot allogen stamcellstransplantation.

TLV:s bedömning: TLV:s experter anser att behandling med Adcetris i den kliniska vardagen främst kommer att användas som en brygga till allogen stamcellstransplantation i båda indikationerna eftersom det leder till att fler patienter kan bli behandlade med allogen stamcellstransplantation. TLV bedömer att det är relevant att jämföra behandling med Adcetris som en tilläggsterapi för att få patienterna i remission inför en allogen stamcellstransplantation (Adcetris + allo). Jämförelsealternativet i Hodgkins lymfom för den yngre befolkningen är behandling med kemoterapi som förbehandling till allogen stamcellstransplantation eller vissa fall behandling med enbart kemoterapi.

I den äldre patienten med Hodgkins kan monoterapi med Adcetris komma att användas. Få patienter över 70 år som klarar av att ens genomföra en andra linjens kemoterapi följt av en förstärkande högdosbehandling. Följaktligen är det inga patienter i denna åldersgrupp som blir aktuella för en tredje linjens kemoterapi med syfte att föra patienten till en allogen stamcellstransplantation. Adcetris kan här bli ett alternativ till de andra tillgängliga behandlingar som nu tillämpas i dessa situationer, vilket är ofta kemoterapi.

Vid ALCL tycks behandling med Adcetris ha relativt sett bättre effekt än vid behandling av Hodgkins. TLV:s experter bedömer därför att Adcetris i många fall kommer att användas som monoterapi och ersätter därmed en allogen stamcellstransplantation efter en redan genomförd högdosbehandling med autologt stamcellsstöd.

2 Hälsoekonomisk modell

En introduktion till hälsoekonomi och hälsoekonomiska bedömningar finns i bilaga 3.

Företaget har kommit in med hälsoekonomisk modellering där behandling med Adcetris som monoterapi jämförs mot enbart kemoterapi och kemoterapi som brygga till allogen stamcellstransplantation. Därtill har företaget även gjort en ansats till att jämföra behandling med Adcetris som brygga till allogen stamcellstransplantation mot kemoterapi för allogen stamcellstransplantation, och kemoterapi.

Patientpopulationen i modellen består av patienter med Hodgkins lymfom med en misslyckad autolog stamcellstransplantation och har efter återfall av sjukdom sedan dess fått 0-9 systemiska terapier efter den autologa stamcellstransplantationen.

Överlevnaden modelleras i tre hälsotillstånd: progressionsfri överlevnad, överlevnad efter progression och ett för död. Patientens livskvalitet beror av i vilket hälsotillstånd den befinner sig i och hur väl den svarar på behandlingen. Övergångssannolikheterna till de olika stadierna bestäms av progressionsfri respektive total överlevnad för respektive behandling. Effektdata för övergångssannolikheter har hämtats från Adcetris kliniska fas II-studie och från observationsstudier av patienter som har fått ett återfall av sjukdomen efter en autolog stamcellstransplantation.

Modellens tidshorisont är 40 år och kostnader och effekter har diskonterats med 3 %. Varje cykel i modellen är en dag lång⁷.

2.1 Effektmått

2.1.1 Klinisk effekt

Andelen patienter i progressionsfri sjukdom över tid för de olika terapiarmarna skattas direkt från PFS-kurvorna för de olika behandlingsarmarna utifrån den kliniska fas II-studien och från observationsstudier över patienter med återfall i sjukdomen. Andelen patienter i progressiv fas skattas utifrån skillnaden mellan OS-kurvan och PFS-kurvan i dessa studier.

Tre olika behandlingsarmar simuleras i modellen:

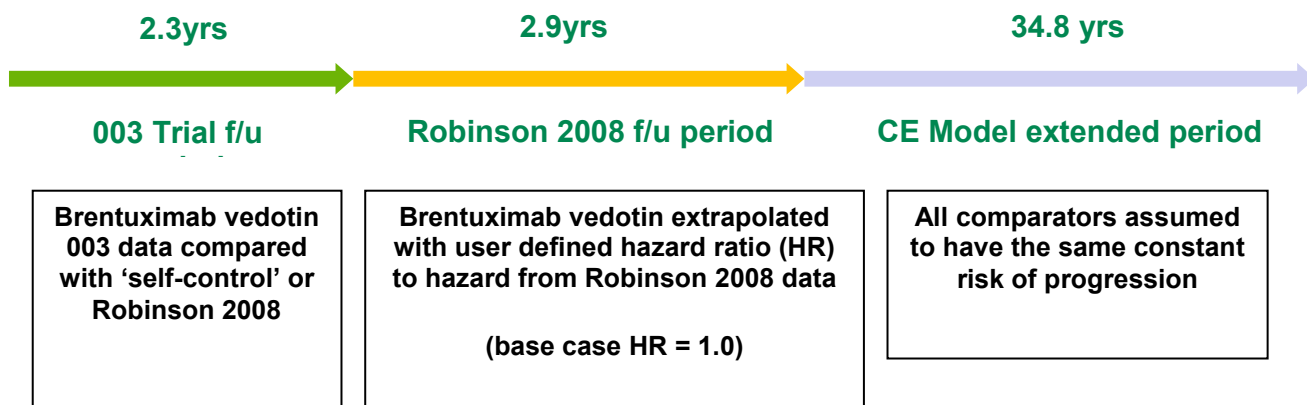
1. Patienter som fick Adcetris.
2. Patienter som fick kemoterapi +/- strålbehandling.
3. Patienter som fick kemoterapi +/- strålbehandling och sedan genomgick en allogen stamcellstransplantation.

Utöver dessa har företaget gjort en ansats för att bedöma en behandlingsarm med Adcetris som förbehandling till allogen stamcellstransplantation. Denna bygger på en skattning av TLV:s experter om att långtidsöverlevnaden för Adcetris tillsammans med allogen stamcellstransplantation skulle bli 2 gånger högre än behandlingsarmen kemoterapi tillsammans med stamcellstransplantation.

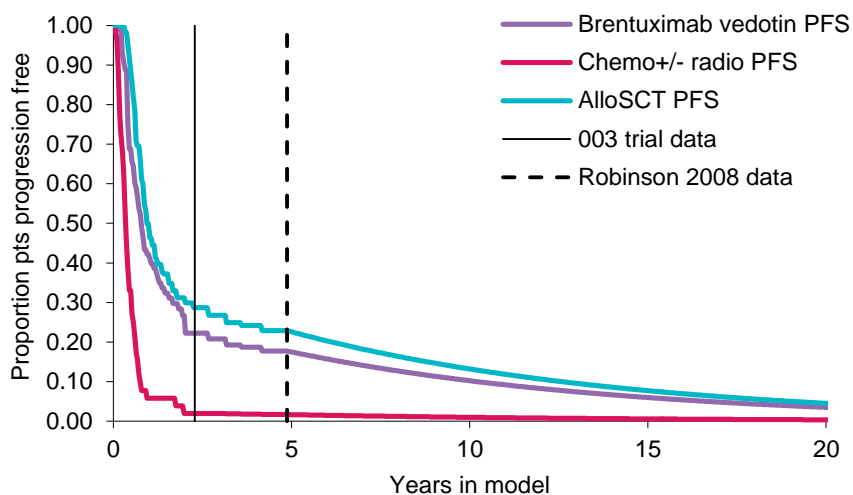
Jämförelsealternativet kemoterapi kan inte brytas ned i specifika behandlingsregimer då det saknas tillräckliga data för att skatta effekten av olika former av kemoterapi.

⁷ inte att förväxla med varje behandlingscykel för Adcetris som är 21 dagar lång

Datakällor and extrapolering av PFS data (40 årig tidshorisont)



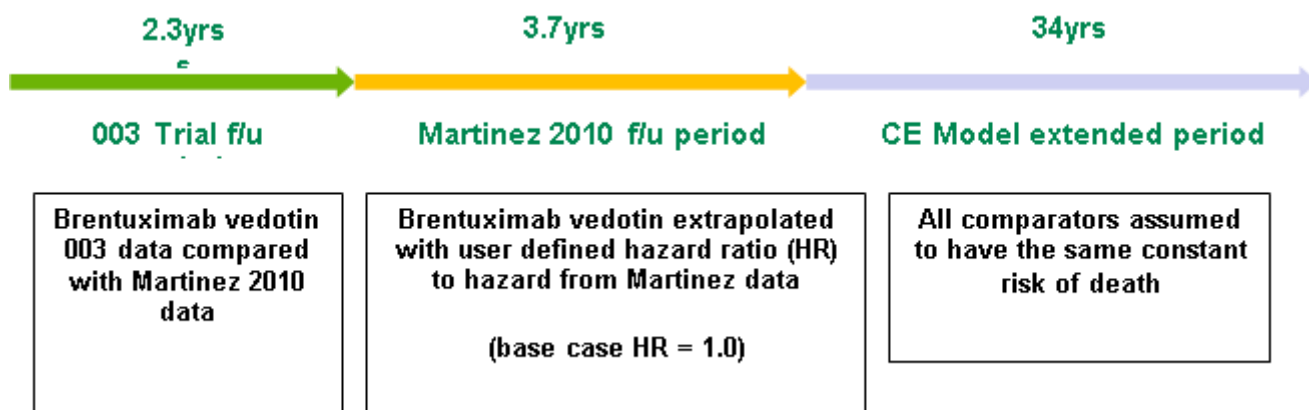
Data från varje kohort i modellen tillsammans med den extrapolerade svansen är presenterad i figur 5



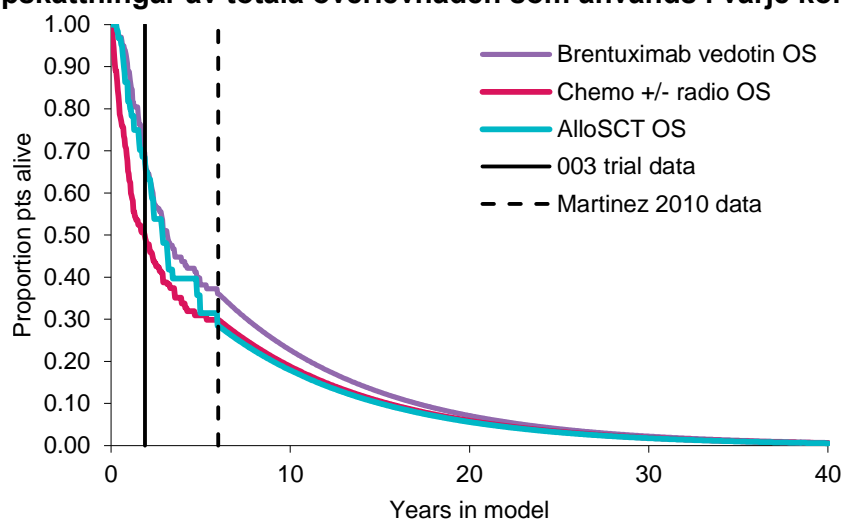
Figur 5: Uppskattningar för progressionsfri överlevnad som används för varje kohort i modellen

Den progressionsfria överlevnaden (PFS) som Adcetris ger upphov till i modellen har uppskattats utifrån den observerade PFS Kaplan Meier-kurvan inom tidsramen för den kliniska studien. Modelleringen av PFS genomfördes med exponentiell, Weibull, Log-normal och log-logistiska metoder. Log-normal passade bäst.

Processen för att generera totala överlevnaden på livstid



Uppskattningar av totala överlevnaden som används i varje kohort i modellen



TLV:s bedömning: Martinez [17] och Robinsson [18] är rimliga källor att ta data från för att modellera den progressionsfria överlevnaden och totala överlevnaden. De värden från dessa kurvor angående progressionsfri och total överlevnad för allogen stamcellstransplantation är snarlika de data som fås från Johansson [14] som studerade alla svenska patienter med Hodgkin lymfom som genomgick en allogen stamcellstransplantation mellan 2000-2007. Företaget har inte använt Johansson som källa då det endast var 23 patienter i studien och att det skulle vara svårt att få tillgång till data som relaterar till nyttovikter. De PFS och OS för kemoterapi förefaller rimliga att användas i modellen. Patienterna i tredje linjen terapi som inte kan genomgå allogen stamcellstransplantation har ett sämre allmäntillstånd än de som kan genomgå en allogen stamcellstransplantation.

2.1.2 Biverkningar

TLV:s bedömning: Enligt TLV:s kliniska experter har Adcetris förhållandevis lite biverkningar gentemot de tillgängliga alternativen i tredje linjens terapi i Hodgkins lymfom. Det är därför rimligt att räkna med ökad livskvalitet på grund av färre biverkningar vid behandling. Exakt hur mycket livskvaliteten påverkas för en enskild allvarlig händelse är osäkert då det inte finns jämförande studie att titta på.

2.1.3 Hälsorelaterad livskvalitet

Livskvalitet och nyttovikter

Livskvaliteten i tillståndet progressionsfri sjukdom beror i modellen på hur väl patienten svarar på sin behandling vilket skiljer sig åt mellan jämförelsealternativen. Detta har mätts i tre nivåer av respons: Komplett remission innebär en bättre livskvalitet än partiell remission som i sin tur är bättre än stabil sjukdom. Stadierna är definierade enligt Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma från Cheson [11]. Nyttovikten i detta tillstånd beror av andelen patienter i varje nivå för respektive behandling.

Tabell 1: Responsfrekvens som används för att väga nyttovikter i progressionsfri hälsotillstånd (% icke progression patienter)

Behandling	Adcetris(IRF)	Adcetris(Investigator)	Kemoterapi+/- strålbehandling	RIC Allogen stamcells-transplantation ²
Komplett remission (CR)	34 (35%)	34 (34%)	5 (15%)	65%
Partiell remission (PR)	42 (43%)	39 (39%)	9 (27%)	20%
Stabil sjukdom (SD)	22 (22%)	28 (28%)	19 (58%)	15%

² Responsfrekvens efter transplantation från Robinson 2008. Av 238 som utvärderades så fick 123 stycken CR och 66 stycken PR eller SD, så fördelningen PR gentemot SD var inte tillgänglig så detta antog vara lika som fas II studien SG035-003 (där förhållandet PR och SD var 39/28 enligt data från investigator).

Livskvalitetsvikter för de olika responskategorierna har tagits fram genom intervjuer med TTO-metod av 100 personer från allmänheten i Storbritannien. Beskrivningar av de relevanta sjukdomstillstånden baserades på litteratur och intervjuer av patienter och läkare. Dessa vikter ska enligt företaget vara tillämpbara på läkemedlets båda indikationer (Hodgkin och ALCL).

Table 2: Data för livskvalitetsvikter som används för att skatta skillnader mellan olika hälsotillstånd (Oxford Outcomes 2011)

Hälsotillstånd	Medelvärde	Standardavvikelse
CR – komplett remission	0,91	0,08
PR – partiell remission	0,79	0,17
SD – stabil sjukdom	0,71	0,20
PD – progressiv sjukdom	0,38	0,28

Företaget konstaterar att dessa nyttovikter är i nivå med EQ-5D-data från en studie med HL-patienter med long term CR till ASCT och konventionell kemoterapi (referens) där livskvalitetsvikterna var 0,88 (0,17) och 0,92 (0,13).

Livskvalitetspåverkan av biverkningar

Även livskvalitetens påverkan av biverkningar skattades i ovan nämnda studie: akut GVHD, kronisk GVHD, grad I-II perifer sensorisk neuropati (PSN), och grad III PSN. Dessa antogs endast förekomma i tillståndet fullständig respons eftersom förekomst i frånvaro av ett gott behandlingssvar ansågs osannolik.

TLV:s bedömning: Enligt de allmänna råden rekommenderar TLV ta fram livskvalitetsvikter med antingen EQ 5D, TTO eller standard gamble.

Företaget har tagit fram nyttovikter via TTO med uppmätta hälsotillstånd enligt Cheson kriterierna[11]. Dessa kriterier är standardiserade för mäta effekt av behandlingar i lymfom och används för att kunna förbättra jämförelser mellan olika lymfomstudier.

Ansatsen att ta fram nyttovikterna via Cheson med hjälp av TTO är därför en acceptabel antagande. Detta antagande möjliggör att man kan jämföra livskvaliteten för Hodgkin och sALCL, då man mätte effekt enligt Cheson kriterierna i de studier som låg till grund för Adcetris godkännande.

Antalet personer som var med för att ta fram TTO var emellertid få, vilket ökar osäkerheten för validiteten för modellen.

2.2 Kostnader och resursutnyttjande

2.2.1 Kostnader för läkemedlet

Företaget har ansökt om ett AUP på 27 853 kr/ampull. Den totala läkemedelskostnaden per patient beror på hur många ampuller som krävs vid behandling. Dosen för Adcetris är 1,8 mg/kg kroppsvikt och det distribueras i ampuller om 50 mg/ampull, vilket räcker till en kroppsvikt på ca 28kg. Företaget har i sina studier modellerat förhållandet mellan patientvikt och dosstorlek samt utgått från vikten hos patienterna i 003-studien för att beräkna åtgången av ampuller och därmed kostnaden. Kostnaden per cykel (21 dagar) och patient beräknas på detta sätt till 80 000 kr (varav 10 % är kassation).

Beroende på om Adcetris används som enda terapi eller som förbehandling till allogena stamcellstransplantation är antalet förväntade behandlingscykler 6 som förbehandling (expertuppskattning) eller 9,7 som enda terapi (kliniska studien).

2.2.2 Indirekta kostnader

Företaget modellerar med att Adcetris vid Hodgkins lymfom på sikt medför ökade samhällsintäkter eftersom patienterna kan börja arbeta igen. Gentemot jämförelsealternativen ökar intäkterna över patienternas livstid med ungefär 80 000 kronor vilket sänker kostnadseffektkvoten med ungefär 140 000 kronor/QALY.

TLV:s bedömning: Företaget har inte justerat modellen för sjukskrivningar under tiden som behandlingen pågår. Enligt en överslagsberäkning i modellen som arbetsgruppen gjort har det emellertid endast en marginell påverkan om man räknar med att alla patienter är helt sjukskrivna under hela det första året.

3 Resultat – Kostnad per vunnet QALY

3.1 Hodgkins lymfom

Den troligaste användningen av Adcetris är enligt TLV:s experter att Adcetris i huvudsak kommer att användas som förbehandling till allogen stamcellstransplantation.

För de patienter där Adcetris används som monoterapi som annars skulle ha alternativet kemoterapi blir kostnaden/QALY 469 000 kronor.

Vid tilläggsbehandling av Adcetris inför en allogen stamcellsbehandling så blir kostnaden/QALY 895 000 kr i jämförelse med allogen stamcellstransplantation om man behandlar med Adcetris i 6 cykler.

Vid tilläggsbehandling av Adcetris inför en allogen stamcellsbehandling blir kostnaden/QALY 967 000 kr i jämförelse med kemoterapi om man behandlar med Adcetris i 6 cykler.

Uppskattningen av kostnaden per vunnet QALY blir 822 000 kronor för den sammanvägda patientpopulationen enligt TLV:s bedömning. TLV har då tagit hänsyn till att fler patienter troligtvis kommer att kunna genomföra en allogen stamcellstransplantation.

3.1.1 Adcetris inför transplantation

Enligt TLV:s bedömning är det för låg evidens när det gäller vad Adcetris i kombination med stamcellstransplantation betyder för överlevnaden för patienterna. TLV har därför räknat med att överlevnaden är densamma som för Adcetris utan transplantation efteråt, även om det innebär ett indirekt antagande om att allogen stamcellstransplantation inte skulle ge någon ytterligare förbättrad överlevnad. Överlevnaden ökar då med 22 % för den patientgruppen jämfört med kemoterapi och stamcellstransplantation.

Vid tilläggsbehandling av Adcetris inför en allogen stamcellsbehandling så blir kostnaden/QALY 895 000 kr i jämförelse med allogen stamcellstransplantation om man behandlar med Adcetris i 6 cykler.

Vid tilläggsbehandling av Adcetris inför en allogen stamcellsbehandling blir kostnaden/QALY 967 000 kr i jämförelse med kemoterapi om man behandlar med Adcetris i 6 cykler.

Om det istället i genomsnitt krävs 9,7 cykler av behandling med Adcetris inför en allogen stamcellstransplantation blir utfallet 1 140 000 kr per kvalitetsjusterat levnadsår jämfört med enbart kemoterapi och 1 450 000 kr per kvalitetsjusterat levnadsår jämfört med kemoterapi inför allogen stamcellstransplantation.

Jämförelsealternativ	Överlevnad för Adcetris & stamcellstransplantation	Antal cykler (Adcetris)	Kostnad per vunnet QALY
Kemoterapi + Allogen stamcellstransplantation	Samma som för Adcetris utan transplantation	6	895 165

Kemoterapi +/- strålbehandling	Samma som för Adcetris utan transplantation	6	967 008
Kemoterapi + Allogen stamcellstransplantation	Samma som för Adcetris utan transplantation	9,7	1 451 958
Kemoterapi+/-strålbehandling	Samma som för Adcetris utan transplantation	9,7	1 144 840
Kemoterapi + Allogen stamcellstransplantation	50 % bättre än kemoterapi & transplantation	6	300-390 000
Kemoterapi+/-strålbehandling	50 % bättre än kemoterapi & transplantation	6	560-620 000

3.1.2 Adcetris utan transplantation jämfört med enbart kemoterapi

För de patienter där Adcetris används som monoterapi som annars skulle ha alternativet kemoterapi blir kostnaden/QALY 469 000 kronor.

	Adcetris	Kemoterapi	Differens
Läkemedelskostnad	811 055 kr	95 417 kr	715 638 kr
Övriga sjukvårdskostnader	162 428 kr	184 683 kr	-22 255 kr
Övriga direkta kostnader	-	-	-
Indirekta kostnader	- 413 806 kr	- 334 929 kr	-78 877 kr
Kostnader, totalt	559 676 kr	54 829 kr	614 506 kr
Levnadsår (LY)	5,38	4,28	1,10
QALYs	3,14	1,83	1,31
Kostnad per vunnet levnadsår			557 197 kr
Kostnad per vunnet QALY			469 007 kr

3.1.3 Sammanvägt resultat

Eftersom en introduktion av Adcetris troligtvis kommer att innebära att fler patienter kommer att kunna gå vidare och genomföra en stamcellstransplantation är det relevant att väga samman kostnader och vunna QALYs för att utforska den totala kostnadseffektiviteten. Resultatet ska ses som kostnad per vunnet QALY för hela patientgruppen efter introduktionen av Adcetris jämfört med hur det ser ut före introduktionen.

TLV anser det är sannolikt att om Adcetris används som en förbehandling inför en allogen stamcellstransplantation så kommer det resultera att färre cykler av Adcetris administreras än vad som rekommenderas enligt produktresumén. TLV:s experter har uppskattat att det i medeltal krävs 6 cykler vid en sådan användning. Detta har använts i det sammanvägda resultatet.

Andelen som kan genomföra en transplantation efter förbehandling med Adcetris och som inte hade fått tillräcklig sjukdomskontroll för att kunna genomföra en transplantation annars har uppskattas med hjälp av TLV:s experter till 40 %. Den sammanvägda kostnadseffektiviteten för Adcetris blir då 822 000 kronor per QALY enligt tabellen nedan.

Subgrupper som behandlas med Adcetris	Jämförelse-alternativ	Andel patienter	Differens i kostnad och effekt		Sammanvägning	
			QALY	Kostnader	QALY	Kostnader
Ej aktuella för transplantation (9,7 cykler)	Kemoterapi	20%	1,31	614 506 kr	0,26	122 901 kr
Vidare till transplantation (6 cykler)	Kemoterapi	40%	1,31	1 267 000 kr	0,52	506 800 kr
Vidare till transplantation (6 cykler)	Transplantation	40%	0,56	500 000 kr	0,22	200 000 kr
				<i>S:a</i>	<i>1,01</i>	<i>829 701 kr</i>
Kostnad per vunnet QALY						821 846 kr

Enligt TLV:s bedömning är det för låg evidens när det gäller vad Adcetris i kombination med stamcellstransplantation betyder för överlevnaden för patienterna. TLV har därför räknat med att överlevnaden är densamma som för Adcetris utan transplantation efteråt, även om det innebär ett indirekt antagande om att allogen stamcellstransplantation inte skulle ge någon ytterligare förbättrad överlevnad. Överlevnaden ökar då med 22 % för den patientgruppen jämfört med kemoterapi och stamcellstransplantation.

Om samma grupp får en ökad överlevnad med 50 % blir utfallet av sammanvägningen 520 000 kronor per QALY. Om överlevnaden skulle öka ännu mer och med 150 % blir det sammanvägda utfallet 225 000 kronor per QALY.

3.1.4 Adcetris utan transplantation jämfört med kemoterapi inför transplantation

Eftersom Adcetris medför både lägre kostnader och bättre effekt än kemoterapi i kombination med allogen stamcellstransplantation är Adcetris dominant i den här jämförelsen.

	Adcetris	Kemoterapi och allogen stamcellstransplantation	Differens
Läkemedelskostnad	811 055 kr	46 083 kr	764 972 kr
Övriga sjukvårdskostnader	162 428 kr	907 785 kr	-745 357 kr
Övriga direkta kostnader	-	-	-
Indirekta kostnader	- 413 806 kr	- 341 052 kr	-72 755 kr
Kostnader, totalt	559 676 kr	612 816 kr	-53 140 kr
Levnadsår (LY)	5,38	4,54	0,84
QALYs	3,14	2,58	0,56

3.2 Systemiskt anaplastiskt storcelligt lymfom (sALCL)

Eftersom data för användningen av Adcetris vid sALCL är ännu mer knapphändig är det olämpligt att räkna fram en punktskattning av kostnad per vunnet QALY. Enligt TLV:s experter har emellertid den här patientpopulationen troligtvis en större nytta av Adcetris än patienter med Hodgkins lymfom. Arbetsgruppen gör därför bedömningen att kostnadseffekt-kvoterna för sALCL genomgående är lägre än för Hodgkins lymfom.

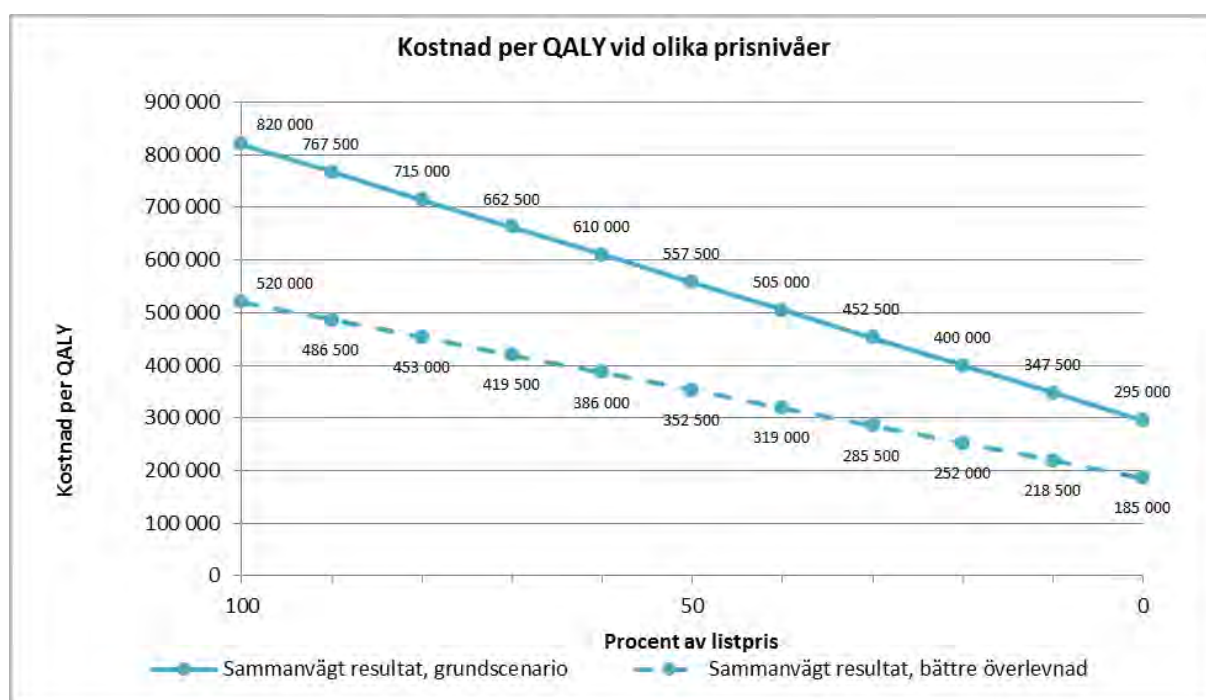
3.3 Osäkerhet i resultaten

Osäkerheten i resultaten är relativt hög beroende på att den troligaste användningen av Adcetris i klinisk praxis inte stämmer överens med användningen i de kliniska studierna. Det kliniska underlaget är också begränsat.

3.4 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

Grafen visar vad som händer med det sammanvägda resultatet på 820 000 kronor per QALY i stycke 3.1.3 när priset varieras ner med rabattsteg om 10 %. Om läkemedlet inte skulle kosta något kvarstår 295 000 kronor per QALY.

Den undre streckade linjen är också ett sammanvägt resultat för alla patienter men som utgår från att patienter som förbehandlas med Adcetris och genomgår stamcellstransplantation har 50 % bättre överlevnad än de som förbehandlas med kemoterapi.



4 Kommentarer från vetenskapliga experter och myndigheter

Synpunkter från SBU:

”TLV’s bedömning av klinisk användning, effekter, biverkningar och kostnader verkar rimliga och välgjorda.

Några kommentarer:

- 1) Såsom TLV framhåller förefaller det rimligt att räkna på att Adcetris kommer att vara ett behandlingsalternativ i tredje linjen av Hodgkins lymfom och i andra linjen för storcelligt anaplastiskt lymfom.
- 2) Medlet är ett mekanistiskt intressant nytillskott och behandlingseffekter men även biverkningar är relativt osäkra med tanke på att studierna är små utan kontrollarmar.
- 3) Det kunde vara bra att göra en känslighetsanalys med kostnadseffektivitetsacceptanskurva där man även inkluderar kliniska effektdata med tanke på att kurvorna för progressionsfri överlevnad och extrapolering därav alltid innehåller en viss osäkerhet.”

Synpunkter från Läkemedelsverket:

”De kliniska experternas bedömningar och antaganden bedöms i stort rimliga, men underlaget för uppskattningen att den totala överlevnaden för patienter där Adcetris använts som brygga inför allogen stamcellstransplantation ökar två gånger jämfört med de patienter som behandlas med bara allogen transplantation saknas.

Osäkerheten i skattningarna torde vara mycket hög.”

Referensförteckning

- [1] J. Sjöberg, C. Halthur, S. Y. Kristinsson, O. Landgren, U. A. Nygell, P. W. Dickman, *et al.*, "Progress in Hodgkin lymphoma: a population-based study on patients diagnosed in Sweden from 1973-2009," *Blood*, vol. 119, pp. 990-6, Jan 26 2012.
- [2] J. Vose, J. Armitage, D. Weisenburger, and T. C. L. P. International, "International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes," *J Clin Oncol*, vol. 26, pp. 4124-30, Sep 1 2008.
- [3] C. Querfeld, I. Khan, B. Mahon, B. P. Nelson, S. T. Rosen, and A. M. Evens, "Primary cutaneous and systemic anaplastic large cell lymphoma: clinicopathologic aspects and therapeutic options," *Oncology (Williston Park)*, vol. 24, pp. 574-87, Jun 2010.
- [4] "Nationella riktlinjer för behandling av T-cellslymfom," *Svenska Lymfomgruppen*, 2011.
- [5] EMA, "Adcetris- European Public Assessment Report(EPAR)," 2012.
- [6] EMA, "Adcetris- Produktresumé," 2012.
- [7] A. Gibb, C. Jones, A. Bloor, S. Kulkarni, T. Illidge, K. Linton, *et al.*, "Brentuximab vedotin in refractory CD30+ lymphomas: a bridge to allogeneic transplantation in approximately one quarter of patients treated on a Named Patient Programme at a single UK center," *Haematologica*, vol. 98, pp. 611-4, Apr 2013.
- [8] P. L. Zinzani, S. Viviani, A. Anastasia, U. Vitolo, S. Luminari, F. Zaja, *et al.*, "Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma: Italian experience and results of the use in the daily clinic outside clinical trials," *Haematologica*, May 3 2013.
- [9] R. Chen, J. M. Palmer, S. H. Thomas, N. C. Tsai, L. Farol, A. Nademanee, *et al.*, "Brentuximab vedotin enables successful reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma," *Blood*, vol. 119, pp. 6379-81, Jun 28 2012.
- [10] A. Younes, A. K. Gopal, S. E. Smith, S. M. Ansell, J. D. Rosenblatt, K. J. Savage, *et al.*, "Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma," *J Clin Oncol*, vol. 30, pp. 2183-9, Jun 20 2012.
- [11] B. D. Cheson, B. Pfistner, M. E. Juweid, R. D. Gascoyne, L. Specht, S. J. Horning, *et al.*, "Revised response criteria for malignant lymphoma," *J Clin Oncol*, vol. 25, pp. 579-86, Feb 10 2007.
- [12] B. Pro, R. Advani, P. Brice, N. L. Bartlett, J. D. Rosenblatt, T. Illidge, *et al.*, "Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study," *J Clin Oncol*, vol. 30, pp. 2190-6, Jun 20 2012.
- [13] B. Pro, R. Advani, P. Brice, N. L. Bartlett, J. D. Rosenblatt, T. Illidge, *et al.*, "Long term Remissions Observed in an Ongoing Phase 2 Study of Brentuximab Vedotin in Patients with Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma," presented at the ASH December 2012, Poster and abstract number 2745 2012.
- [14] J. E. Johansson, M. Remberger, V. Lazarevic, H. Hallbook, A. Wahlin, E. Kimby, *et al.*, "Allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation with reduced intensity conditioning for advanced stage Hodgkin's lymphoma in Sweden: high incidence of post transplant lymphoproliferative disorder," *Bone Marrow Transplant*, vol. 46, pp. 870-5, Jun 2011.

- [15] V. Mak, J. M. Connors, R. Klasa, L. H. Sehn, D. Villa, T. Shenkier, *et al.*, "Survival of Peripheral T-Cell Lymphomas (PTCLs) Patients Following Relapse: Spectrum of Disease and Rare Long-Term Survivors," presented at the ASH Annual Meeting Abstracts 2011 118: 96
- [16] "Nationella riktlinjer för utredning och behandling av Hodgkins lymfom," *Svenska Hodgkingruppen*, 2013.
- [17] C. Martínez, C. Canals, E. P. Alessandrino, D. Karakasis, A. Pulsoni, G. Leone, *et al.*, "Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma: identification of prognostic factors predicting outcome," presented at the 36th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation S44-S45, 2010.
- [18] S. P. Robinson, A. Sureda, C. Canals, N. Russell, D. Caballero, A. Bacigalupo, *et al.*, "Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma: identification of prognostic factors predicting outcome," *Haematologica*, vol. 94, pp. 230-8, Feb 2009.

Bilagor

Bilaga 1 Introduktion till hälsoekonomisk utvärdering

Vad är hälsoekonomi?

Hälsoekonomi används för att analysera hälsa och sjukvård ur ett nationalekonomiskt perspektiv. Nationalekonomins utgångspunkt är att resurserna i samhället är begränsade och att man därför inte kan tillfredsställa alla behov och önskemål. Inom vården blir detta allt mer tydligt i takt med att medicinska teknologier blir mer avancerade och därmed också mer resurskrävande, samtidigt som efterfrågan på vård ökar. Med hjälp av ekonomiska metoder kan man utvärdera olika hälsoinsatser och på så sätt få ett bättre underlag för att prioritera mellan alternativen.

Vad är hälsoekonomisk utvärdering?

Hälsoekonomisk utvärdering är ett verktyg för att bedöma kostnader och hälsoeffekter i samband med resursanvändning inom hälso- och sjukvården. Vanligtvis vill man genom hälsoekonomiska utvärderingar få reda på om en medicinsk behandling är kostnadseffektiv eller inte, det vill säga om behandlingen kostar en för samhället rimlig summa pengar i förhållande till de hälsovinster som den ger. Målet är dock inte att spara pengar, utan att använda de resurser som finns tillgängliga på ett sätt som ger så mycket hälsa som möjligt åt befolkningen. Detta brukar avgöras genom en så kallad kostnadseffektivitetsanalys, där kostnader som är förknippade med en insats vägs mot dess effekter.

Kostnadseffektivitet är ett relativt begrepp och för att kunna uttala sig om huruvida en behandling är kostnadseffektiv eller inte krävs ett alternativ att jämföra med. Jämförelsealternativet kan till exempel vara en läkemedelsbehandling, annan sjukvård eller ingen behandling alls. Med hjälp av en kostnadseffektivitetsanalys kan man på så sätt jämföra en ny, dyrare och effektivare behandlingsform med en traditionell behandling och därigenom få svar på frågan om den nya metoden är värd den ökade kostnaden jämfört med den traditionella behandlingen, och även jämfört med andra insatser i vården.

Livskvalitet och överlevnad ställs mot kostnader

Vanligtvis skiljer man mellan fyra olika typer av hälsoekonomiska utvärderingar. Samtliga mäter kostnader i kronor och ören, medan hälsoeffekter kan mätas på olika sätt. Vilken metod som är lämpligast att använda styrs av frågeställningen för analysen och av tillgången på data.

Kostnadsintäktanalysen är den enda av de fyra metoderna som mäter både kostnader och effekter i kronor och ören. Den används dock i relativt liten utsträckning, på grund av de praktiska svårigheterna att värdera hälsoeffekter i pengar.

De tre övriga analysmetoderna är egentligen varianter på samma metodik. I *kostnadseffektanalysen* värderas hälsoeffekter i till exempel antal besvärsfria dagar eller antal vunna levnadsår. Två problem är dock förknippade med den här typen av metod. För det första kan vårdinsatser påverka hälsa i flera dimensioner samtidigt, och ett mått som antalet vunna levnadsår eller antalet dagar utan oro eller ångest mäter hälsa kvantitativt, men säger lite om patientens upplevda livskvalitet. Dessutom är det i kostnadseffektanalysen svårt att jämföra behandlingar från olika terapiområden med varandra. Till exempel är det inte självklart hur man värderar hälsovinsten av en förhindrad hjärtinfarkt i förhållande till hälsovinsten av ett år utan smärta för en reumatiker. *Kostnadsminimeringsanalysen* är en version av kostnadseffektanalysen som kan användas då de behandlingar man vill jämföra har samma effekt. Kvar blir en kostnadsjämförelse, där den behandling som har lägst kostnad är den som anses vara mest kostnadseffektiv.

Kostnadsnyttoanalysen, som idag är den dominerande typen av hälsoekonomisk utvärdering och den metod som resten av det här dokumentet syftar till, liknar kostnadseffektanalysen men inkluderar både livslängd och livskvalitet som effektmått. Resultatet ger därför en mer heltäckande bild av den totala hälsoeffekten av en behandling.

QALYs mäter hälsoeffekter i kostnadsnyttoanalysen

I kostnadsnyttoanalysen är det vanligast förekommande måttet på vårdens effekter livskvalitetsjusterade levnadsår, QALYs (från engelskans Quality Adjusted Life Years). Måttet är konstruerat så att ett levnadsår multipliceras med en livskvalitetsvikt mellan noll och ett, där noll motsvarar död och ett motsvarar full hälsa. Om man t ex lever fem år med full hälsa motsvarar det fem QALYs. Lever man däremot fem år med 50 procent livskvalitet motsvarar det 2,5 QALYs. På detta sätt fångas både livslängd och livskvalitet i ett generellt mått, som också gör det möjligt att jämföra behandlingar från olika terapiområden.

Kostnadsnyttoanalysen resulterar i en kostnadseffektkvot, även kallad ICER (från engelskans Incremental Cost-Effectiveness Ratio), som är beräknad utifrån skillnaden i kostnader i relation till skillnaden i hälsoutfall. Kvoten uttrycks i kostnad per QALY. Detta kan tolkas som det pris till vilket samhället köper ett levnadsår som fullt frisk till en av sina medborgare, ett levnadsår som medborgaren inte hade fått uppleva utan behandling.

Samhällets perspektiv önskvärt

Det finns en mängd kostnader och hälsoeffekter för insatser och för sjuklighet som kan vägas in i hälsoekonomiska utvärderingar. Vilka man tar med bestäms av vilket perspektiv som valts för analysen. Ett hälso- och sjukvårdsperspektiv inkluderar bara kostnader och effekter som är relevanta för hälso- och sjukvården, medan man i ett samhällsekonomiskt perspektiv inkluderar alla kostnader och effekter, oavsett vem de faller på (landsting, stat, patient, anhörig). För läkemedel innebär detta bland annat att analysen utöver direkta kostnader såsom läkemedelskostnader, även ska ta hänsyn till indirekta kostnader och vinster som t ex produktionsbortfall vid sjukskrivningar, eller en ökad produktivitet då patienten tack vare de hälsovinster som en behandling ger kan börja arbeta igen.

I Sverige eftersträvas i allmänhet ett samhällsperspektiv i hälsoekonomiska utvärderingar. En fördel med samhällsperspektivet är att man kan väga nyttan av en insats inom vården mot potentiella insatser i andra samhällssektorer.

Modeller underlättar beräkningarna

Hälsoekonomiska utvärderingar bygger på data för kostnader och effekter av sjukvårdens behandlingar. Ofta saknas dock önskvärt dataunderlag, t ex då utvärderingen gäller en ny metod eller då man vill inkludera kostnader och effekter på längre sikt än vad som är möjligt att ta från en klinisk studie. För att kunna uttala sig om kostnadseffektiviteten i dessa fall så tillämpas ofta en så kallad modellanalys. Baserat på de data som finns tillgängliga gör man antaganden om framtida händelseförlopp och konstruerar sedan en matematisk modell som bygger på dessa antaganden. Syftet med modellanalyser är inte att ersätta empiriska studier, utan att utifrån bästa tillgängliga information belysa ett beslutsproblem. TLV rekommenderar i sina "Allmänna råd om ekonomiska utvärderingar" att modellanalys skall användas för att försöka prognostisera förloppet efter den tidpunkt där den kliniska uppföljningen avslutats.

Att fatta beslut med kostnad per QALY som underlag

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

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

- Behov och solidaritet: Resurserna bör i första hand fördelas till de områden där behovet är störst.
- Kostnadseffektivitet: Vid val mellan olika verksamhetsområden eller åtgärder bör man eftersträva en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och höjd livskvalitet.

Det är när sammanvägningen mellan de olika principerna görs som betalningsviljan fastställs för vårdbehovet som behandlingen tillgodoser, alltså vilken nivå på ökad kostnad per QALY som kan accepteras. För en hög svårighetsgrad eller om det finns få andra behandlingar att välja bland accepteras i regel en högre kostnad per QALY. Sammanvägningen innebär också att behandlingar för lindriga besvär ibland prioriteras bort från den gemensamma skattefinansierade sjukvården för att få utrymme för mer angelägna behandlingar.