

# Yervoy (ipilimumab)

## Hälsoekonomiskt kunskapsunderlag

### **Utvärderad indikation**

Behandling av avancerat (inoperabelt eller metastaserande) melanom hos vuxna som genomgått tidigare behandling

# Klinikläkemedelsprojektet

---

TLV har fått i uppdrag av regeringen att i form av en försöksverksamhet genomföra hälsoekonomiska bedömningar av utvalda läkemedel som används inom slutenvården.

Uppdraget ingår som en del av den nationella läkemedelstrategin för att utveckla en långsiktigt hållbar prissättnings-, prioriterings- och finansieringsmodell för samtliga läkemedel. Inom ramen för uppdraget kommer TLV *inte* att fatta några beslut, utan sammanställa tillgängligt material i hälsoekonomiska kunskapsunderlag.

I projektet kommer vi främst att utvärdera läkemedel som kräver stöd av hälso- och sjukvårdspersonal för administrering och/eller övervakning i samband med att läkemedlet ges.

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



Gunilla Hulth-Backlund  
Generaldirektör, TLV

**Projektgrupp:**

Gustaf Befrits (hälsoekonom), Laila Straubergs (medicinsk utredare) och Johanna Mörnefält (jurist).

**Vetenskapliga experter:**

Vetenskapliga experter i ärendet har varit Gustav Ullenhag docent/överläkare och Roger Henriksson professor/överläkare. 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:** Bristol-Myers Squibb

**Diarienummer:** 2865/2011

**Tandvårds och läkemedelsförmånsverket**

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

## TLV:s bedömning och sammanfattning

---

- Metastaserande malignt melanom är ett svårt sjukdomstillstånd som karakteriseras av dålig prognos och hög mortalitet.
- Läkemedelsbehandling av metastaserande malignt melanom har hittills haft begränsad effekt.
- Yervoy (ipilimumab) är en monoklonal antikropp och tillför därmed en ny verkningsmekanism till den tillgängliga behandlingsarsenalen av malignt melanom.
- Ipilimumab har visat en ökad totalöverlevnad om knappt fyra månader i median och en ökning av två-årsöverlevnaden från 14 till 24 procent jämfört med bästa möjliga omvårdnad.
- Ett av inklusionskriterierna var ECOG-status<sup>a</sup> 0-1. TLV kan mot bakgrund av detta inte uttala sig om ipilimumabs effekt på patienter med ECOG  $\geq 2$ .
- Det finns inte i dagsläget någon markör som kan förutsäga vilka patienter som kan ha nytta av behandling med ipilimumab
- Vid den prisnivå företaget valt för ipilimumab hamnar kostnadseffektkvoten i nivåer som är att betrakta som höga eller mycket höga.
- TLV menar att de antaganden som bäst speglar den information som i nuläget är tillgänglig är att i den hälsoekonomiska modellen extrapolera överlevnaden från och med månad 24 med en tidshorisont på 10 år.
- TLV bedömer att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) blir cirka 1 080 000 kronor vid officiellt listpris.
- Den faktor som mest påverkar kostnaden per QALY är priset. Kostnadseffektiviteten är även känslig för antaganden om långtidsöverlevnad och där saknas tillförlitliga Fas III data. TLV rekommenderar starkt en uppföljning och dokumentering av långtidseffekterna av ipilimumab för att löpande kunna utvärdera värdet av ipilimumab. Om ytterligare data presenteras kan analysen i kunskapsunderlaget behöva uppdateras

---

<sup>a</sup> ECOG = The Eastern Cooperative Oncology Group

# Innehåll

---

<b>1</b>	<b>Klinisk sammanfattning .....</b>	<b>1</b>
1.1	Läkemedlet .....	1
1.2	Klinisk dokumentation som ligger till grund för den hälsoekonomiska modellen .....	1
1.3	Aktuella behandlingsrekommendationer och jämförelsealternativ .....	4
1.3.1	Aktuella behandlingsrekommendationer .....	4
1.3.2	Jämförelsealternativ .....	4
<b>2</b>	<b>Hälsoekonomi .....</b>	<b>6</b>
2.1	Den hälsoekonomiska modellen .....	6
2.1.1	Modellens perspektiv .....	7
2.1.2	Tidshorisont .....	7
2.1.3	Effektmått: Medelöverlevnad i modellen.....	8
2.1.4	Biverkningar.....	9
2.1.5	Livskvalitet och nyttoenheter .....	9
2.1.6	Kostnader .....	9
<b>3</b>	<b>Resultat från den hälsoekonomiska modellen .....</b>	<b>11</b>
<b>4</b>	<b>Kommentarer från vetenskapliga experter och myndigheter .....</b>	<b>14</b>
<b>5</b>	<b>Övriga frågeställningar.....</b>	<b>16</b>
<b>6</b>	<b>Referenser.....</b>	<b>17</b>
<b>Bilagor .....</b>		<b>18</b>
	Bilaga 1. Indelning av biverkningsgrad enligt National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Effects version 3.0 (CTCAE) .....	18
	Bilaga 2 ECOG preformance status.....	18
	Bilaga 3 Introduktion till hälsoekonomisk utvärdering.....	19

## Tabellförteckning

Tabell 1. Översikt av resultat från registreringsstudien .....	2
Tabell 2. Biverkningar för patienter med 2-års överlevnad i registreringsstudien .....	3
Tabell 3. Resultat och känslighetsanalyser från modellen i företagens underlag .....	11
Tabell 4. Känslighetsanalys för 10-, 20- och 30-årshorisont där extrapolering påbörjas vid tidigare tidpunkt än i företagens grundantaganden, månad 24-36 .....	12

## Figurförteckning

Figur 1. Kaplan-Meier kurva av totalöverlevnad (ITT) .....	2
Figur 2. Den hälsoekonomiska modellens struktur .....	6
Figur 3. Schematisk bild av modellens förlopp.....	8
Figur 4. Relationen pris/kostnadseffektivitet .....	12

# 1 Klinisk sammanfattning

---

## 1.1 Läkemedlet

Läkemedlet Yervoy innehåller substansen ipilimumab. Indikationen för ipilimumab är behandling av avancerat (inoperabelt eller metastaserande) melanom hos vuxna som genomgått tidigare behandling.

Ipilimumab är en human monoklonal antikropp som binder ett cytotoxiskt T-lymfocyt-antigen (CTLA-4). CTLA-4 blockerar normalt en aktivering av T-cellerna. Ipilimumabs huvudmekanism är att blockera CTLA-4 som då inte kan binda till en kostimulatorisk (co-stimulating) faktor på T-cellen, vilket leder till att cytotoxiska T-celler aktiveras, letar upp och dödar cancerceller.

Läkemedlet doseras intravenöst (3mg/kg) under 90 minuter var tredje i vecka i totalt fyra doser (hela behandlingen ges under 10 veckor). Om den tolereras, så ska alla fyra doserna ges innan behandlingen utvärderas, oavsett tillväxt av befintliga/uppkomst av nya lesioner. Dosreduktion rekommenderas inte, enligt produktresumén ska utelämnad dos inte ersättas. Däremot kan nästa dos ges som planerat om patienten återhämtat sig.

Immunrelaterade biverkningar är vanligt förekommande till följd av en förhöjd immunaktivitet. De flesta biverkningar uppkommer under den 10 veckor långa behandlingsfasen men det finns rapporter med senare debut. Vanliga immunrelaterade biverkningar är diarré, kolit, levertoxicitet och hudbiverkningar i form av utslag och klåda. De flesta biverkningar är reversibla vid adekvat behandling men kan vara både allvarliga och långvariga.

## 1.2 Klinisk dokumentation som ligger till grund för den hälsoekonomiska modellen

### **Registreringsstudien, CT-020[1]**

Registreringsstudien för ipilimumab är en randomiserad, dubbelblind, multicenter FAS III-studie, som inkluderade 676 patienter.

Patienterna randomiserades i ett 3:1:1 förhållande enligt följande:

Ipilimumab 3mg/kg plus gp100-peptider (n=403, kombinationsgruppen)

Ipilimumab 3mg/kg plus placebo (n=137, ipilimumabgruppen)

Placebo plus gp100-peptider<sup>b</sup> (n=136, vaccingruppen)

Studiens primära syfte var att utvärdera om ipilimumab i kombination med gp100-peptider, påverkar totalöverlevnaden<sup>c</sup> (median, overall survival, OS) hos patienter med avancerat malignt melanom (stadium III och IV), som genomgått en tidigare behandling med åtminstone ett av följande läkemedel: dakarbazin, temozolomid, fotemustin, carboplatin eller interleukin-2. Patienterna var alla HLA-A\*0201 positiva eftersom gp100-peptidernas verkningsmekanism är begränsad till denna antigen. Patienterna stratifierades med avseende på metastasstadium enligt TNM (tumor-node-metastasis) samt tidigare behandling med interleukin-2. Biverkningar monitorerades i minst 70 dagar efter sista dosen getts.

Sextio procent i kombinationsgruppen och 64,2 procent i ipilimumabgruppen fick fyra ipilimumabdoser. En översikt av resultaten presenteras i tabell 1 och figur 1.

---

<sup>b</sup> Gp100-peptider = potentiellt cancervaccin

<sup>c</sup> Det primära målet ändrades under pågående studie från best overall response rate (BORR) till OS utifrån resultat i FAS II-studier och andra pågående FAS III-studier.

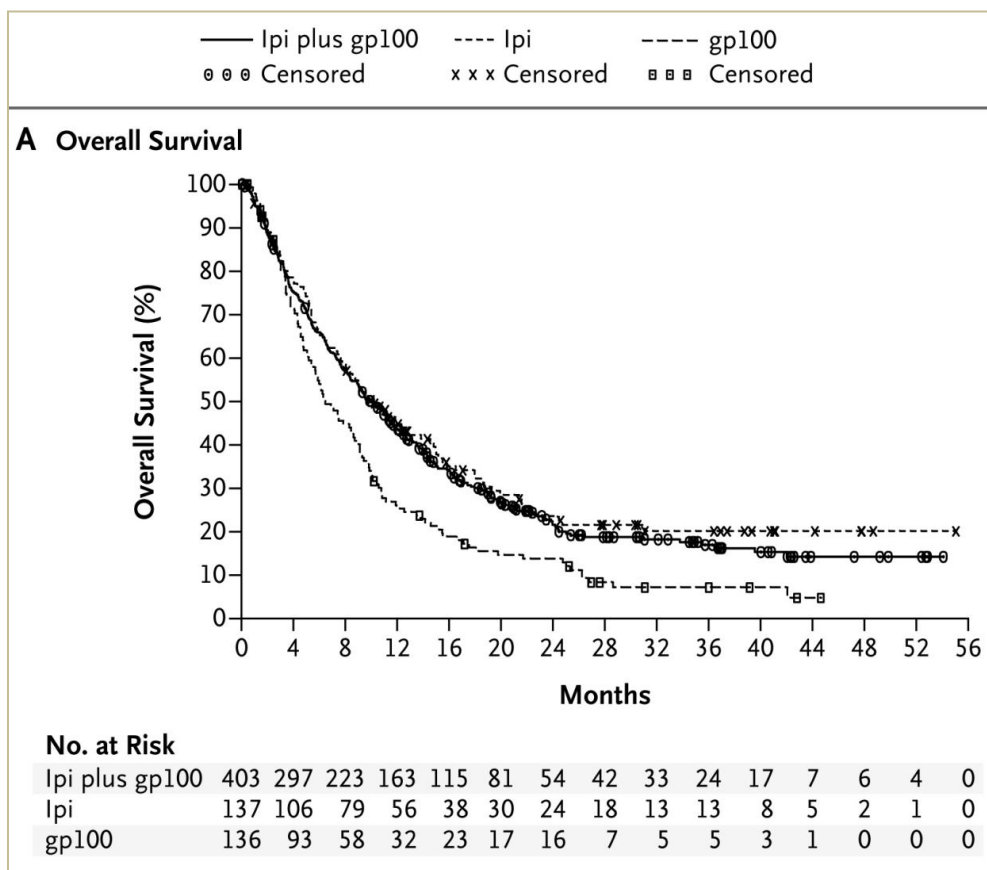
**Tabell 1. Översikt av resultat från registreringsstudien**

Utfall	Kombinationsgruppen 3mg/kg + gp100- peptider n=403	Ipilimumabgruppen 3mg/kg + placebo n=137	Vaccingruppen Placebo + gp100- peptider n=136
Total överlevnad (OS) median månader (95% CI)	10,0 (8,5-11,5)	10,1 (8,0-13,8)	6,4 (5,5-8,7)
Hazard ratio (95% CI) jämfört med gp100-peptider i monoterapi	0,68 (0,55-0,85)	0,66 (0,51-0,87)	
Best overall response (%) CR/PR/SD	0,2/1,5/0	5,5/9,5/1,5	14,4/17,5/9,6
1-års överlevnad % (95% CI)	44% (39-49)	46% (37-54)	25% (18-33)
2-års överlevnad % (95% CI)	22% (17-26)	24% (16-32)	14% (4-20)

CR= Complete response, PR= Partial response, SD= Stable disease

Ingen skillnad i överlevnad mellan kombinationsgruppen och ipilimumabgruppen noterades (Hazard ratio 1,04 (95% CI 0,83;1,30) P=0,76).

**Figur 1. Kaplan-Meier kurva av totalöverlevnad (ITT)**



Separationen i Kaplan-Meierkurvan för totalöverlevnad börjar knappt fyra månader efter att behandling påbörjats, enligt företaget är detta i enighet med den immunologiska verkningsmekanismen hos ipilimumab.

Den vanligaste orsaken till att inte fullfölja behandlingarna i studien var sjukdomsprogression. De vanligaste biverkningarna var immunrelaterade. Ungefär 60 procent av patienterna som fick ipilimumab (oavsett grupp) och 32 procent i vaccingruppen fick

immunrelaterade biverkningar av någon grad. Immunrelaterade biverkningar av grad 3/4<sup>d</sup> förekom hos 10,2 procent i kombinationsgruppen respektive 14,5 procent i ipilimumabgruppen jämfört med tre procent hos vaccingruppen. De vanligaste immunrelaterade biverkningarna var av gastrointestinal karaktär (diarré) och förekom hos ungefär 30 procent av ipilimumabpatienterna (oavsett behandlingsgrupp) jämfört med 14 procent hos vaccingruppen, även hudbiverkningar var vanliga. Totalt 57 patienter avbröt behandlingen på grund av biverkningar av något slag (9,2%, n=35 i kombinationsgruppen, 13% n=17 i ipilimumabgruppen och 3,8% n=5 i vaccingruppen) [2] .

Kroniska biverkningar hos patienter med två års överlevnad (n=94) inkluderade utslag, klåda, anorexi, diarré, trötthet (grad 1/2), samt leukocytos (grad 3). Tabell 2 visar en översikt av biverkningar hos patienter med 2-års överlevnad.

Fjorton (2,1 procent) av de totalt 525 dödsfallen i studien kunde kopplas till studieläkemedlen (n=8 kombinationsgruppen, n=4 ipilimumabgruppen, n=2 vaccingruppen) av vilka sju var kopplade till immunrelaterade biverkningar.

**Tabell 2. Biverkningar för patienter med 2-års överlevnad i registreringsstudien**

	IPI n/N (%)	IPI+ gp100 n/N (%)	gp100 n/N (%)
Någon irAE	1/24 (4,2)	5/54 (9,3)	1/16 (6,3)
Vitiligo (a)	1/24 (4,2)	3/54 (5,6)	1/16 (6,3)
Hypothyroidism (b)	1/24 (4,2) <sup>c</sup>	0	0
Kolit (d)	0	1/54 (1,9)	0
Diarré (a)	0	1/54 (1,9)	0
Proktit (b)	0	1/54 (1,9)	0
Sänkt blodtestosteron (b)	0	1/54 (1,9) <sup>e</sup>	0
Hyponadism (b)	0	1/54 (1,9) <sup>e</sup>	0

irAE= immunrelaterad biverkning; a=Grad 1, b= Grad 2, c= rapporterad dag 317, patienten hade tidigare endokrin irAE med hypopituitarism dag 100, d= Grad 3, e= rapporterat dag 291 hos samma patient

**TLV:s bedömning:** Sammanfattningsvis visar studien att ipilimumab i kombination med gp100-peptider eller i monoterapi förlänger medianöverlevnaden med knappt fyra månader (3,6 respektive 3,7 månader) jämfört med gp100-peptider i monoterapi hos personer med tidigare behandlingsresistent metastaserande malignt melanom.

I Kaplan-Meierkurvan börjar totalöverlevnadskurvan för alla tre grupperna att plana ut och uppvisa en plåtåliknande effekt vid 24 månader. Liknande plåtåeffekt har också observerats i FAS I/II studier av malignt melanom [3]. Resultaten är dock inte direkt överförbara då exempelvis studiedesign, inklusionskriterier, dosering och tilläggsbehandling skiljde sig åt mellan studierna. Ytterligare kliniska data kan reducera den osäkerhet som råder kring den plåtå som förefaller inträffa i studien.

Immunrelaterade biverkningar är vanliga och kan vara både allvarliga och långvariga, ibland även livshotande.

Ett av inklusionskriterierna i studien var ECOG 0-1<sup>e</sup>. Att patienter med god funktionsstatus inkluderas i kliniska studier är inte unikt för registreringsstudien utan förekommer i många andra cancerstudier [4] [5]. Likaså är patienter i kliniska studier ofta något yngre än diagnosåldern (median) i Sverige [4, 5] så även i den aktuella registreringsstudien.

<sup>d</sup> Gradering enligt National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Effects version 3.0 (se bilaga 1)

<sup>e</sup> ECOG (The Eastern Cooperative Oncology Group) performance status (funktionsstatus) är en skala som mäter prestationsförmågan mellan 0 (fullt aktiv och kapabel att utföra alla sysslor som utfördes innan sjukdomen) och 5 (död). Se bilaga 2

**Fortsättning TLV:s bedömning:** Detta indikerar generellt att de patienter som inkluderas i kliniska cancerstudier är de ”friskaste” och yngsta av dessa svårt sjuka personer (i registreringsstudien inkluderades dock totalt 82 patienter med metastaser i centrala nervsystemet). TLV kan mot bakgrund av detta inte uttala sig om ipilimumabs effekt på patienter med ECOG  $\geq 2$ .

Det finns inte i dagsläget någon markör som kan förutsäga vilka patienter som kan ha nytta av behandling med ipilimumab.

Jämförelsealternativet i registreringsstudien var en gp100 peptid och enligt TLV:s kännedom finns ingen direkt jämförelse av ipilimumab mot ren placebo (se vidare punkt 1.3.2 Jämförelsealternativ)

### 1.3 Aktuella behandlingsrekommendationer och jämförelsealternativ

#### 1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Det finns i dagsläget inga nationella behandlingsrekommendationer för malignt melanom från t ex Socialstyrelsen eller liknande myndighet. Det senaste nationella vårdprogrammet från Svenska Melanomstudiegruppen kom 2007 [6] och är nu under revidering, lokala vårdprogram finns dock från bland annat södra sjukvårdsregionen, 2009[7], och Uppsala-Örebro regionen, 2010 [8].

Prognosen för metastaserat malignt melanom är generellt dålig och beskrivs som utomordentligt dålig när sjukdomen spridit sig bortom den regionala lymfkörtelstationen. [8] Enligt de aktuella vårdprogrammen utgörs hörnstenarna vid behandling av fjärrmetastaser av kemoterapi i form av dakarbazin (DTIC) eller dess perorala analog temozolomid. Vid olika cancersjukdomar används ofta olika kombinationer av cytostatika. Kombinationskemoterapi ges ibland mot metastaserande melanom för att om möjligt öka möjligheten till respons. Enligt TLV:s vetenskapliga expert rekommenderas generellt inte kemoterapi till patienter med ECOG  $\geq 3$ . Cirka 20 procent av patienterna får en minst 50 procent minskning av tumörstorleken vid behandling av DTIC men remissionstiden (median) är kort, cirka sex månader och endast 1-2 procent av patienterna får långvariga remissioner [8] [6] Malignt melanom har en låg känslighet för strålning som därför används mest som symptomlindring vid hjärn- och skelettmastaser. Interleukin -2 och interferoner används idag sällan utanför ramen för kliniska studier.

I praktiken inkluderas patienter med fjärrmetastaser ofta i pågående studier eftersom ingen behandling i dagsläget kan anses vara ett naturligt förstahandsval.

#### 1.3.2 Jämförelsealternativ

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

Företaget bedömer att bästa möjliga omvårdnad (best supportive care) är det bästa jämförelsealternativet och använder detta i sin hälsoekonomiska modell.

Bästa möjliga omvårdnad är dock inte samma behandlingsalternativ som används i företagets registreringsstudie. Företaget förklarar detta med att det för mycket allvarliga sjukdomar anses etiskt oacceptabelt att endast erbjuda bästa möjliga omvårdnad i kliniska studier. Därför utgörs, enligt företaget, bästa möjliga omvårdnad ofta av tillgänglig understödande behandling i kombination med något annat studieläkemedel som anses så välundersökt som möjligt. I denna studie användes gp100-peptider som enligt företaget kunde betraktas som ett välundersökt studieläkemedel vid tidpunkten för studiestart.

Fas III-studier i den adjuvanta situationen med vissa potentiella cancertvacciner har visat att prognosen försämras för de patienter som erhåller denna experimentella behandling. Adjuvant behandling är dock i dagsläget inte en godkänd indikation för ipilimumab. Vidare



har tidigare studier med de gp100-peptider som användes i registreringsstudien inte visat på någon tendens till försämrad prognos.

**TLV:s bedömning:** Bästa möjliga omvårdnad kompletterades med ett potentiellt cancervaccin; gp100-peptider, i den registreringsstudie som används i den hälsoekonomiska modellen. Enligt TLV:s kännedom finns ingen direkt jämförelse av ipilimumab mot ren placebo. Däremot finns ett flertal publicerade FAS II-studier som jämför olika doser av ipilimumab.

Det finns ytterligare en FAS-III studie som jämför ipilimumabs effekt i tillägg till kemoterapi [9], det vill säga ipilimumab kliver då ett steg uppåt i behandlingen och blir första linjens behandling vid metastaserat malignt melanom. (se punkt 5. Övriga frågeställningar).

Enligt EMA<sup>f</sup> är effekten av gp100-peptider (monoterapi) på total överlevnaden inte helt klarlagd och bör därför ses som en "experimental anti-cancer agent". Australiska PBAC<sup>g</sup> bedömer att den ökade överlevnaden som ses i kombinationsgruppen är överskattad om gp100-peptider ska likställas med bästa möjliga omvårdnad. Detta då kemoterapi tidigare visat på en viss ökad överlevnad gentemot bästa möjliga omvårdnad och den ovan nämnda FAS III-studien som studerade ipilimumab och DTIC visade på kortare överlevnadsvinster (2,1 månader) för ipilimumab än i registreringsstudien.

Då ingen annan behandling i dagsläget står till förfogande efter det att cytostatikabehandling prövats bedömer TLV att bästa jämförelse alternativ är bästa möjliga omvårdnad. TLV menar att gp100-peptider är ett godtagbart alternativ till bästa möjliga omvårdnad och godtar därför företagets förslag.

---

<sup>f</sup> EMA=European Medicines Agency

<sup>g</sup> PBAC=Pharmaceutical Benefits Advisory Committee

## 2 Hälsoekonomi

För en introduktion till hälsoekonomi och hälsoekonomiska bedömningar hänvisas till bilaga 3.

### 2.1 Den hälsoekonomiska modellen

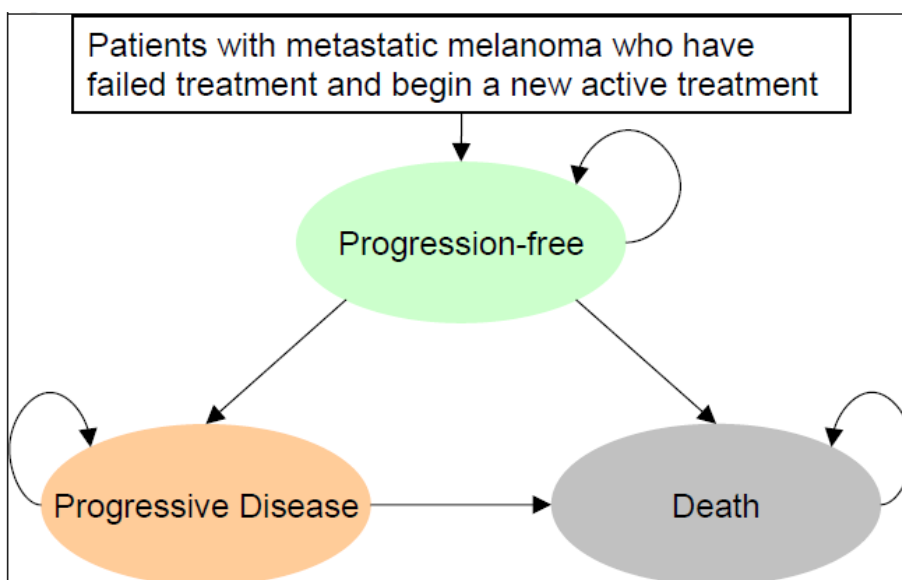
Den hälsoekonomiska modellen är en Markovmodell med tre primära stadier: Progressionsfritt stadium, Progredierat stadium och Död. Modellen är programmerad i Microsoft Excel. Samtliga patienter träder in i modellen i det progressionsfria stadiet, när behandlingen påbörjas. Patienterna träder ut ur modellen vid död eller när tidshorisonten som valts i modellen är uppnådd, beroende på vilket som inträffar först.

Data över sjukdomsprogression liksom överlevnadsdata, som avgör när patienter träder in i modellens olika stadier, är hämtade från registreringsstudien[1]. Modellen bygger på arean- under-kurvan bedömningar av progressionsfri överlevnad (för att avgöra tid till progress) och totalöverlevnad (för att avgöra tid till död). Den yta som uppnås vid dessa area-under-kurvan beräkningar är den tid som patienten tillbringar i respektive stadium.

Modellen löper i 3-veckorscykler eftersom ipilimumab doseras i 3-veckorscykler under tio veckor. Kostnader och hälsoeffekter (såsom nyttovikter och överlevnad) tilldelas respektive stadium. Modellens struktur visas i figur 2.

Allteftersom modellens cykler fortlöper från start till slut av den valda tidshorisonten summeras kostnader och nyttovikter per behandlingsgrupp och modellstadium. Detta ger i sin tur en möjlighet att beräkna kostnadseffekt- (kostnader per inkrementellt vunnet levnadsår) och kostnadsnyttokvoter (kostnad per inkrementellt vunnet QALY). I modellen befinner sig patienterna i det progressionsfria stadiet tills sjukdomen progredierar eller död inträffar. Patienter vars sjukdom progredierar, men där död inte inträffar rör sig till modellens stadium för progredierande sjukdom. Patienter förblir i det progredierade stadiet tills dess död inträffar. Stadiet död är ett så kallat absorberande stadium vilket innebär att patienten inte kan lämna detta stadium. Modelltekniskt sker detta genom att patienten återgår till samma stadium i varje cykel som modellen löper.

Figur 2. Den hälsoekonomiska modellens struktur



**TLV:s bedömning:** Modellen i sig förefaller robust och välkonstruerad.

### 2.1.1 Modellens perspektiv

Den hälsoekonomiska modellen utvärderar kostnadseffektiviteten för ipilimumab enligt den godkända indikationen, alltså för patienter som erhållit tidigare behandling för avancerat melanom. Modellen utgår ifrån ett hälso- och sjukvårdsperspektiv och innefattar behandlingskostnader för läkemedel, kostnader för den vård som uppkommer till följd av ökad överlevnad, samt kostnader för hantering av biverkningar. Så kallade indirekta kostnader, såsom till exempel kostnader för anhörigvård eller produktionsbortfall är inte medtagna i modellen.

**TLV:s bedömning:** TLV rekommenderar i sina allmänna råd ett samhällsperspektiv. Då patienterna i modellen är tämligen unga, cirka 56 år i genomsnitt, kan man anta att det i den andel patienter som har lång överlevnad kan finnas en viss andel som återgår till arbete eller fortsätter att arbeta. Modellen inkluderar ej heller total konsumtion minus total produktion under vunna levnadsår, vilket skall inkluderas enligt TLV:s allmänna råd för att vara i enlighet med ett samhällsperspektiv. TLV menar att det är förknippat med stor osäkerhet att skatta effekterna av detta.

TLV menar att ett hälso- och sjukvårdsperspektiv i modelleringen i detta fall är adekvat mot bakgrund av den omfattande osäkerhet som råder kring de parametrar som bör ingå ur ett samhällsperspektiv.

### 2.1.2 Tidshorisont

Modellens tidshorisont kan varieras. I underlaget från företaget redovisas resultat från körningar av modellen med 10, 20 samt 30 års tidshorisont.

**TLV:s bedömning:** Hanteringen av tidshorisonten är i detta fall av avgörande betydelse. Den långtidsöverlevnad som ses hos en liten andel av patienterna är den behandlingsvinst som ”väger upp” den stora initiala kostnaden för att behandla samtliga patienter. Så som modellen är konstruerad närmar sig överlevnadskurvan noll, men endast gradvis. Detta innebär att en längre tidshorisont genererar en överlevnadsvinst, vilket leder till en viss sänkning av kostnadseffektkvoten.

Företaget menar att en tidshorisont om 20 år är den lämpligaste. Medianuppföljningstiden för de 151 patienter som levde vid registreringsstudien slut var mellan 17,2 och 27,8 månader i de olika grupperna. Att utifrån detta göra antaganden om överlevnad upp till 240 månader (20 år) efter behandling med ipilimumab är enligt TLV:s mening ytterst osäkert.

Ett annat alternativ vore att ha en tidshorisont på 55 månader, knappt fem år, vilket är den längsta observerade överlevnaden i registreringsstudien. Modellens beskaffenhet gör att samtliga överlevnadsvinster upphör att ackumuleras vid den tidshorisont man väljer att avsluta modellen vid, vilket är detsamma som att anta att överlevande patienten då dör. Detta är ett antagande som inte nödvändigtvis motsvaras av vad man skulle observera i verkligheten.

TLV har efterfrågat information om långtidsöverlevnad bland studiedeltagarna, men inte fått någon sådan information. Det är TLV:s uppfattning att en uppföljning av långtidseffekterna av ipilimumab är att rekommendera starkt.

TLV menar att en tidshorisont på maximalt 10 år är lämplig i kostnadseffektivitetsanalysen. Tillräckliga data avseende långtidsöverlevnad hos patienter som behandlats med ipilimumab saknas, varför en längre tidshorisont än 10 år är behäftad med alltför omfattande osäkerhet. Mer robusta data avseende långtidsöverlevnad kan leda till en minskning av denna osäkerhet.

### 2.1.3 Effektmått: Medelöverlevnad i modellen

I modellen extrapoleras överlevnaden efter den tid som registreringsstudien varade. Vid studiens slut efter, 55 månader, var det en 20 procent sannolikhet att ha överlevt i kombinations- eller ipilimumabgruppen samt cirka 6 procents sannolikhet att överleva i vaccingruppen. Ett centralt ställningstagande är hur överlevnaden skall extrapoleras.

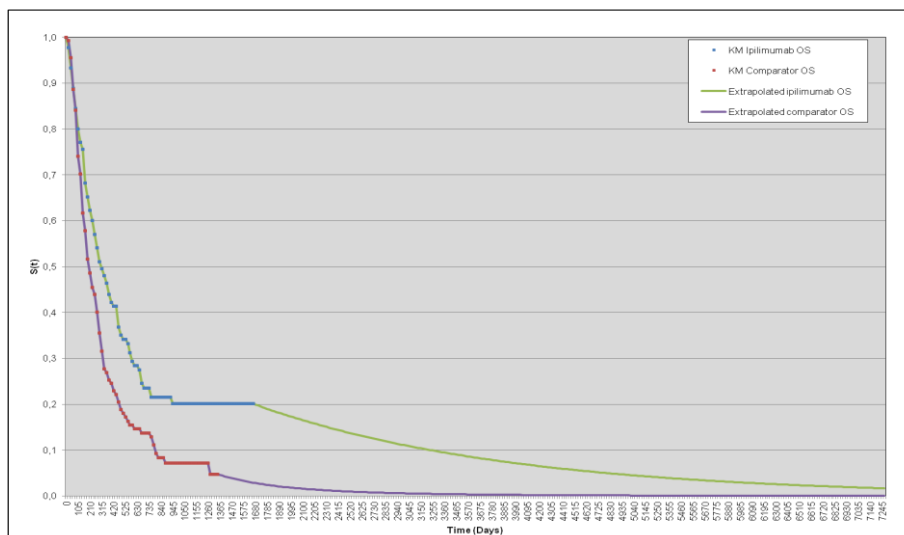
Från den data som finns i registreringsstudien[1], hämtades följande två parametrar för ipilimumabgruppen och vaccingruppen: sannolikheten att vara vid liv respektive sannolikheten att vara progressionsfri vid varje given cykel i modellen. Det sker inte någon egentlig ”modellering” av överlevnad förrän uppföljningen i studien tar slut.

Modellens överlevnadsdata är således indelad i två faser, en första fas som är baserad på ren studiedata och en andra modellfas som innebär en extrapolering och antingen baseras på observerad studiedata eller på en anpassad kurva som representeras av en parametrisk funktion.

Företaget redovisar ett antal metoder som normalt används för att extrapolera studiedata i dylika sammanhang. Det vanligaste förfarandet är att anpassa parametriska funktioner till Kaplan-Meier data och sedan anta att de parametriska funktioner som ger bäst anpassning till Kaplan-Meier data också ger bäst prognos om framtida utfall. I detta fall passar denna metod sämre, då det i data inträder en platåfas där den andel av patienterna som överlevt förefaller bibehålla effekten av behandlingen, och mortaliteten sjunker. Företaget argumenterar att detta fenomen observerats i flera studier på malignt melanom, dock på lägre nivåer än som visas i denna studie på patienter behandlade med ipilimumab, och anför bland annat en metaanalys av Atkins et al[10]. Företaget menar att det inte är rimligt att anta att alla patienter dör direkt efter avslutad studieperiod, men att det heller inte är rimligt att anta att de återgår till en normal bakgrundsmortalitet, något som skulle implicera att patienterna faktiskt ”blivit friska”. I stället anpassas en så kallad hazard rate funktion baserad på perioden 24-36 månader (2-3år) i studien att ta vid efter månad 55 som är den sista i uppföljningsperioden i registreringsstudien. Till vaccingruppen anpassas en parametrisk funktion (log-normal) som visat sig vara den som bäst överensstämmer med Kaplan-Meier data i denna funktion.

Resultatet av detta förfarande redovisas i figur 3, där Kaplan-Meier data från studien utgör den första delen av kurvan som därefter övergår i den extrapolerade kvarvarande överlevnaden. Skillnaden (arean) mellan de två kurvorna representerar den vinst i överlevnad som är resultatet av behandling med ipilimumab i modellen.

Figur 3. Schematisk bild av modellens förlopp



**TLV:s bedömning:** Liksom i fallet med tidshorisont i avsnitt 2.1.2 är de antaganden som görs kring överlevnad i modellen av central betydelse för resultatet. Den vinst i överlevnad som uppkommer för en förhållandevis liten andel av patienterna ställs mot den initiala kostnad för behandling som uppkommer för alla patienter. Magnituden av överlevnadsvinsten blir således fullständigt avgörande för kostnadseffektkvoten (ICER).

I modellen extrapoleras överlevnaden från de sista observerade uppföljningstillfällena i respektive grupp. Den metod som används för att extrapolera förefaller adekvat. TLV menar emellertid att det är förknippat med omfattande osäkerhet att påbörja extrapoleringen i slutet av Kaplan-Meier kurvor som baseras på observationer av mycket få kvarvarande patienter. TLV menar därför att det vore lämpligt att påbörja extrapoleringen vid ett tidigare tillfälle, där Kaplan-Meier kurvorna baseras på fler patientobservationer.

TLV anser att en extrapolering från månad 24 som är den sista tidpunkten där det fortfarande finns minst 10 procent överlevande i samtliga grupper i studien är en mer lämplig tidpunkt för extrapoleringens början. [11].

#### 2.1.4 Biverkningar

Grad 3/4 biverkningar från registreringsstudien inkluderas i modellen. Biverkningarna påverkar dels nyttovikter, dels kostnader i den ekonomiska modellen. För bästa möjliga omvårdnad inkluderas inga biverkningar eftersom man i detta fall bedömer att bästa möjliga omvårdnad inte är en aktiv behandling av sjukdomen.

**TLV:s bedömning:** TLV godtar detta sätt att hantera biverkningar.

#### 2.1.5 Livskvalitet och nyttoenheter

Nyttoenheter har inhämtats antingen från litteraturen eller härletts från patienter som besvarade EORTC QLQ-C30-livskvalitetsformuläret i registreringsstudien. I den hälsoekonomiska modellen finns också möjlighet att använda nyttoenheter från en normalbefolkning inom ramen för känslighetsanalyser. Dessa kommer från en studie som inkluderade nyttoenheter för patienter med avancerat melanom: Beusterien et al [12]. Skillnaderna mellan Beusterien et al. och registreringsstudien avser framförallt skillnaden mellan stadierna stabil och progredierad sjukdom. Det finns ingen skillnad mellan nyttoenheterna för stabil sjukdom (0,80 jämfört med 0,801), men det finns en större skillnad mellan stabil sjukdom och progredierad sjukdom hos Beusterien et al. jämfört med registreringsstudien (0,52 jämfört med 0,763).

**TLV:s bedömning:** TLV rekommenderar i sina allmänna råd att QALY-vikter baserade på värderingar av personer med det aktuella hälsotillståndet är att föredra framför vikter som beräknats utifrån ett genomsnitt av en population som värderat ett tillstånd som beskrivits för dem. Det är emellertid värt att notera den tämligen stora skillnad som föreligger mellan värderingarna i Beusterien et al. och registreringsstudien.

#### 2.1.6 Kostnader

Samtliga enhetskostnader i modellen är hämtade från Södra sjukvårdsregionens allmänna prislista, från 2010-2011, där ej annat anges. Kostnader på läkemedel har hämtats från TLV:s databas eller direkt från berört företag i de fall läkemedlet inte ingår i läkemedelsförmånerna. Vissa biverkningskostnader har hämtats från Sveriges Kommuner och Landstings databas för Kostnad Per Patient, KPP.

##### Kostnader för ipilimumab och infusion av ipilimumab

Det officiella listpriset för ipilimumab är 39 654 kronor för 50 mg-ampullen och 158 115,50 kronor för 200 mg-ampullen. För en patient som väger mellan 67-83 kg blir behandlingskostnaden 197 769 kronor per infusion (250 mg) och den genomsnittliga

behandlingskostnaden blir 670 437 kronor (3,39 infusioner). I registreringsstudien gavs 4 doser i median och 3,39 doser i genomsnitt (inkluderas reinduktionsdosering<sup>h</sup> som ej är en av EMA godkänd behandling ökar det genomsnittliga antalet doser till 3,74). Detta betyder att marginalkostnaden för varje ny patient bör estimeras till 4 doser, medan den genomsnittliga kostnaden blir lägre ju fler patienter som behandlas. Anledningen till att alla patienter inte fick 4 doser kan primärt hänföras till mortalitet, toxicitet och snabb sjukdomsprogression.

I den hälsoekonomiska modellen beräknas antalet doseringar utifrån antalet doseringscykler som inkluderar reinduktion, vilket resulterar i en genomsnittlig dosering av 3,74 cykler per patient. Detta beror på att det inte går att separera effektanalyserna för de patienter som erhöll reinduktion respektive de patienter som inte gjorde det. Detta antagande ökar kostnaden för behandling med ipilimumab något, jämfört med kostnaden som exkluderar reinduktion, men eftersom effektanalysen innehåller reinduktion är det relevant att denna ökade kostnad också finns medtagen i modellen. Kostnaden för administrering av läkemedel som ges som infusion inkluderar också i modellen och beräknas till 1 932 SEK. Denna kostnad är beräknad som kostnaden för ett besök på onkologiklinikens cytostatikaenhet.

**TLV:s bedömning:** TLV godtar företagets kalkyl om att varje patient erhåller 3,74 doser. Detta är ett medelvärde beräknat från de faktiska antal doser patienterna i registreringsstudien fick och TLV menar att det kommer att finnas fall där behandling med ipilimumab initieras men inte fullföljs.

#### **Kostnader för olika hälsotillstånd – kostnader för modellens stadier**

Förutom kostnader som direkt kan hänföras till läkemedel, i detta fall i princip enbart ipilimumab, och biverkningar innehåller den hälsoekonomiska modellen kostnader för att patienten befinner sig i ett visst hälsotillstånd – i ett visst modellstadium.

Hälsotillståndskostnaderna kan bäst förklaras som de kostnader grundsjukdomen medför, vilket medför att hälsotillståndskostnaderna samtidigt representerar en kostnad för ökad överlevnad. Till exempel, ju längre en patient i modellen lever och därmed befinner sig i det progredierade modellstadiet desto högre blir kostnaden för att befinna sig i detta modellstadium. För de patienter som i modellen lever i mer än fem år sjunker den månatliga kostnaden för det progredierade modellstadiet till den månatliga kostnaden för progressionsfritt modellstadium. Resursåtgången för respektive hälsotillstånd samlades in av företaget genom strukturerade intervjuer med fem svenska onkologer<sup>i</sup>. Samtliga intervjuade onkologer hade erfarenhet av melanombehandling och behandling med ipilimumab. Kostnader och hälsovinster diskonteras med 3 procent per år efter det första året i enlighet med TLV:s allmänna råd.

**TLV:s bedömning:** Faktisk resursåtgång, exempelvis dokumenterad i den relevanta kliniska studien, är att föredra normalt sett. Samtidigt kan konstateras att resursåtgång samt behandlingspraxis kan skilja sig väsentligt från olika länder. TLV anser att det i detta fall är godtagbart att använda sig av s.k. ”expert opinion”.

<sup>h</sup> Förutsatt att vissa kriterier uppfyllts kunde patienter i registreringsstudien få ytterligare en behandlingscykel med ipilimumab, så kallad reinduktion.

<sup>i</sup> Företaget anlidade ett annat företag för att genomföra intervjuerna och vet själva inte vilka läkare som blivit intervjuade, detta för att undvika svar till företagets fördel.

### 3 Resultat från den hälsoekonomiska modellen

Företaget redovisar resultat från en mängd känslighetsanalyser, både probabilistiska och deterministiska. I tabell 3 redovisas en sammanfattning. Företaget menar att det mest relevanta scenariet är att modellera med en 20-års horisont och anför detta som sitt grundantagande, det vill säga det scenario de själva tror mest på. Detta ger, som tabell 3 visar, en kostnad per QALY på 769 555 och en kostnad per vunnet levnadsår på 596 645 kronor.

Tabell 3. Resultat och känslighetsanalyser från modellen i företagets underlag

Tidshorisont med valda känslighetsanalyser	Kostnad per vunnet LY	Kostnad per vunnet QALY
20 år ( företagets grundantagande)	596 645	769 555
Hälsotillståndskostnader +30 %	632 505	804 199
Hälsotillståndskostnader -30 %	573 172	739 279
Exkludering av kostnad för reinduktionsbehandling	547 939	706 734
Nyttoenheter från normalbefolkning (Beusterien)	596 645	939 613
Extrapolering av OS för ipilimumab med parametrisk funktion	660 928	850 868
10 år	724 685	931 158
Hälsotillståndskostnader +30 %	753 289	967 912
Hälsotillståndskostnader -30 %	700 277	899 797
Exkludering av kostnad för reinduktionsbehandling	664 243	853 495
Nyttoenheter från normalbefolkning (Beusterien)	724 685	1 093 800
Extrapolering av OS för ipilimumab med parametrisk funktion	785 734	1 007 837
30 år	581 568	750 447
Hälsotillståndskostnader +30 %	608 227	784 848
Hälsotillståndskostnader -30 %	558 198	720 291
Exkludering av kostnad för reinduktionsbehandling	534 246	689 383
Nyttoenheter från normalbefolkning (Beusterien)	581 568	920 686
Extrapolering av OS för ipilimumab med parametrisk funktion	635 604	818 880

Känslighetsanalyserna som redovisas i denna tabell visar att modellen är känslig för två saker, val av tidshorisont samt antaganden om livskvalitet i modellens olika stadier. Modellen är mindre känslig för vilka kostnader som antas uppkomma under den förlängda överlevnaden som en viss andel av patienterna förväntas kunna tillgodogöra sig.

Överlevnadsvinsten som modellen genererar, såsom kommenterats i avsnitten 2.1.2 samt 2.1.3, är av avgörande betydelse. Företaget menar att det är lämpligt att modellera från de sista patientobservationerna i registreringsstudien. Detta är dock förknippat med omfattande osäkerhet då sannolikheterna för överlevnad vid de senare delarna av studien bygger på väldigt få observationer. Vid tolkning av Kaplan-Meier kurvor bör försiktighet iakttas och det är värt att notera att värdet på y-axeln i en Kaplan-Meier kurva är sannolikheten att överleva efter en viss tid, baserat på den information man har vid denna tidpunkt. Detta kan baseras på en enstaka patientobservation.

Mot denna bakgrund har TLV även bett företaget att som känslighetsanalys modellera ett förlopp där extrapoleringen börjar tidigare i förloppet, från och med månad 24, vilket är den

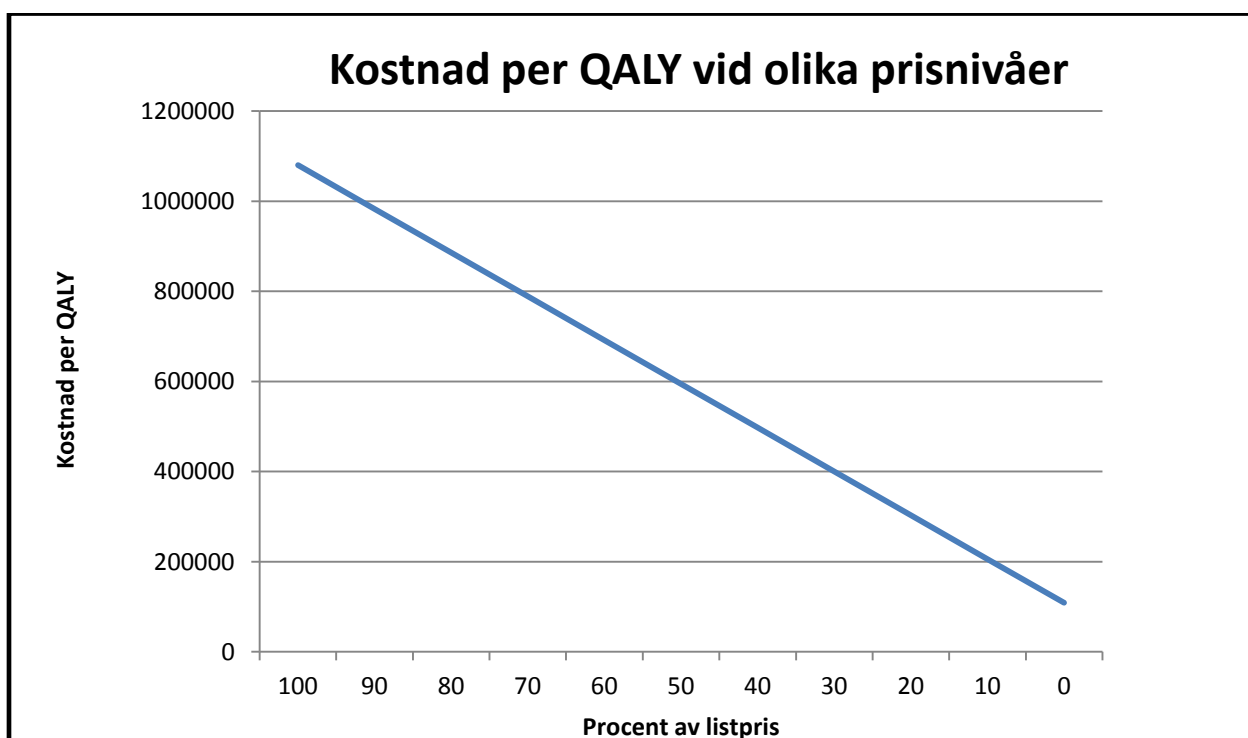
sista tidpunkten där det fortfarande finns minst 10 procents andel överlevande i samtliga grupper i studien. Denna känslighetsanalys redovisas i tabell 4.

**Tabell 4. Känslighetsanalys för 10-, 20- och 30-årshorisont där extrapolering påbörjas vid tidigare tidpunkt än i företagets grundantaganden, månad 24-36**

	Extrapolering från månad	Kostnad / QALY
10 års tidshorisont	2år 24	1 077 099
	28	1 073 919
	32	1 092 664
	3år 36	1 073 672
20 års tidshorisont	2år 24	904 353
	28	906 158
	32	921 062
	3år 36	900 335
30 års tidshorisont	2år 24	883 435
	28	885 753
	32	900 183
	3år 36	879 344

Den faktor som enskilt mest påverkar kostnadseffektiviteten för behandling med ipilimumab är priset på produkten. Om tidpunkten för början av extrapolationen sätts till 24 månader och tidshorisonten sätts till 10 år samvarierar kostnadseffektiviteten och priset så som redovisas i Figur 4. Kostnaden per QALY når inte noll då patienter i den arm i modellen som behandlas med ipilimumab antas ha högre kostnader i det progredierade stadiet.

**Figur 4. Relationen pris/kostnadseffektivitet**





**TLV:s bedömning:** TLV har även gjort en känslighetsanalys i modellen där tidshorisonten sätts till 5 år. I detta scenario görs endast 5 månaders extrapolation och kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår blir 1 569 381 kronor. Detta är sannolikt en underskattning av kostnadseffektkvoten då TLV menar att extrapoleringen bör ske från en tidigare tidpunkt än 55 månader vilket ger en lägre total behandlingsvinst i modellen. Detta scenario förutsätter antagandet att samtliga patienter är döda efter fem år eftersom modellen bygger på överlevnad.

Den absoluta huvuddelen av kostnaderna i modellen utgörs av kostnaden för ipilimumab som uppkommer i början av tidsförloppet som modelleras. En stor del av patienterna har en begränsad nytta av behandlingen och endast en mindre del överlever en längre tid. De antaganden som görs kring den förlängda överlevnaden får således en central betydelse för ipilimumabs kostnadseffektivitet. TLV menar att de antaganden som bäst speglar den information som i nuläget är tillgänglig är att extrapolera överlevnaden från och med månad 24 och att välja en tidshorisont för extrapoleringen om 10 år.

**TLV bedömer att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) blir cirka 1 080 000 kronor vid officiellt listpris.**

## 4 Kommentarer från vetenskapliga experter och myndigheter

---

I syfte att en kvalitetsgranska materialet skickar TLV sitt kunskapsunderlag till de vetenskapliga experterna i utredningen samt Läkemedelsverket, SBU<sup>j</sup> och Socialstyrelsen för synpunkter

### **Synpunkter från TLV:s vetenskapliga experter Gustav Ullenhag och Roger Henriksson:**

”Undertecknade önskar poängtera följande beträffande överlevnaden för patienterna i studien:

- 1) De patienter som behandlades med ipilimumab har följts upp i 28 månader i median.
- 2) Det är inte säkerställt att någon av patienterna som behandlades med ipilimumab lever längre än 55 månader.
- 3) Överlevnaden är signifikant bättre för de patienter som behandlades med ipilimumab vid 1 och 2 år men därefter har någon signifikant skillnad inte påvisats.

Med hänvisning till ovanstående tycker vi inte att det är rimligt att extrapolera överlevnadskurvorna till 120 månader. Denna syn delas av den expertis på Läkemedelsverket som också bedömt studiedata. Av största vikt för att få bättre kunskap om det sanna värdet av ipilimumab-behandling för patienter med avancerat malignt melanom är att överlevnaden i studien uppdateras, något som inte blivit gjort på över två år. Slutligen vill undertecknade framhäva att det är mycket viktigt att ansträngningar görs för att hitta en prediktiv faktor för behandlingsnytta.”

### **Synpunkter från Läkemedelsverket:**

”Läkemedelsverket finner det anmärkningsvärt att BMS inte presenterat uppdaterade överlevnadsdata som underlag för de hälsoekonomiska analyserna. I den analys som presenteras av TLV är därför en stor andel av överlevnadsvinsten extrapolerad. Detta är otillfredsställande i ett läge där uppdaterade studiedata avsevärt skulle minska denna osäkerhet. Vår uppfattning är därför att det är av betydelse att osäkerheten i analysen illustreras genom att t.ex. redovisa utfallet utan extrapolering och även utifrån de antaganden som BMS gjort i sin modell.”

### **Synpunkter från SBU:**

- ”1) Ipilimumab i kombination med gp100-peptider eller i monoterapi förlänger medianöverlevnaden med knappt fyra månader.
- 2). Data förefaller att saknas om patienter som behandlades med ipilimumab lever längre än 55 månader.
- 3). Ev. behandlingsvinst blir mycket beroende av långtidsöverlevande patienter som är mycket få.
- 4). Ipilimumab har betydande och ibland livshotande biverkningar. Cirka 60 % rapporteras få immunrelaterade biverkningar, var tredje patient får allvarlig diarré.

Med hänvisning till detta är det inte rimligt att extrapolera överlevnadskurvorna till 120 månader. Man kan inte räkna hem en vinst på osignifikanta data. Plataer förekommer i överlevnadskurvor som kan bero på subgrupper med bättre prognos, alternativt kan skillnaden bero på slumpen med tanke på att endast ett fåtal individer lever kvar. Företaget måste uppmanas att ge uppdaterade data om eventuell långtidsöverlevnad. Har man i den hälsoekonomiska analysen dessutom åsatt en relevant kostnad för de allvarliga och vanliga biverkningarna som Ipilimumab hade?”

---

<sup>j</sup> Statens beredning för medicinsk utvärdering

Socialstyrelsen har avböjt att kommentera underlaget.

**TLV: bedömning:** Syftet med en hälsoekonomisk modellanalys är att fånga samtliga behandlingsvinster och kostnader en behandling kan ge upphov till.

Då ett läkemedel eller annan behandlingsmetod introduceras finns sällan all den data man kan önska sig för att fullständigt avgöra värdet av den nya behandlingen. Samtidigt vill man ta bästa möjliga beslut baserat på det förväntade värdet av den nya behandlingen. Lösningen blir att utifrån tillgängliga data konstruera en modell som på det mest sannolika sättet motsvarar det fortsatta förloppet. En sådan modell kommer ofrånkomligen vara behäftad med osäkerhet, varför hälsoekonomiska modellanalyser skall redovisas med omfattande känslighetsanalyser. Detta är i enlighet med vedertagen hälsoekonomisk metod samt riktlinjer inte bara från TLV men även ett flertal andra subventionsmyndigheter i t.ex. England, Tyskland, Skottland, Australien, Kanada.

Experterna ifrågasätter rimligheten av en extrapolering till 10 år. TLV menar att det i detta fall inte finns anledning att frånga riktlinjerna och därmed riskera att inte fånga en eventuell behandlingsvinst i analysen. Att avsluta analysen tidigare än efter 10 år och därmed utifrån en hälsoekonomisk modells beskaffenhet anta att samtliga patienter då är döda förefaller inte rimligt och riskerar att underskatta vinsten av behandlingen. Det är emellertid av stor vikt att långtidsöverlevnaden följs upp och dokumenteras för att löpande kunna utvärdera värdet av ipilimumab.

Kostnader för allvarliga biverkningar är inkluderade i modellen.

## 5 Övriga frågeställningar

---

Det har under utredningens gång av kostnadseffektiviteten för ipilimumab uppkommit vissa frågeställningar som i dagsläget inte påverkar den hälsoekonomiska modellen eller bedömningen men som TLV ändå önskar uppmärksamma.

En randomiserad, dubbelblind, FAS III- studie[9] som utvärderade effekten av ipilimumab i kombination med DTIC på 502 *tidigare obehandlade* patienter<sup>k</sup> visade på en ökad totalöverlevnad (median) på 2,1 månader för kombinationen ipilimumab och DTIC jämfört med DTIC i monoterapi<sup>1</sup>. Doserna av ipilimumab som utvärderades var högre i denna studie än vad som rekommenderas i produktresumén (10mg/kg i stället för 3mg/kg).

I studien uppvisade ipilimumab en något annorlunda biverkningsprofil med en mer uttalad levertoxicitet än vad som framkommit vid tidigare studier något som kan vara kopplat till kombinationen med DTIC. Samtidigt var andra autoimmuna biverkningar lindringare.

EMA och FDA begärde i samband godkännandeprocessen att ytterligare en studie ska genomföras som svarar på frågan om den högre dosen är effektivare än den lägre.

**TLV:s bedömning:** Studier som utvärderar den högre dosen har nyligen påbörjats. Baserat på detta i kombination med DTIC-studien, samt de Fas II-studier som tidigare utvärderat 10mg/kg anser TLV att det inte är otroligt att doseringsrekommendationerna kan komma att höjas från dagens 3mg/kg. Detta skulle medföra, förutsatt samma prissättning, att priset per behandling ökar kraftigt.

Det pågår för närvarande även placebokontrollerade studier som utvärderar om postoperativ adjuvant behandling med ipilimumab ökar den sjukdomsfria överlevnaden efter radikal operation av högrisk melanom [13]. TLV anser därför att det är troligt att ipilimumab i framtiden kliver högre upp i behandlingen av malignt melanom.

Det pågår också potentiellt registreringsgrundande studier med ipilimumab vid såväl prostatacancer som icke småcellig och småcellig lungcancer. I dessa studier ingår patienter med avancerad cancersjukdom.

TLV bedömer därför att det är troligt att betydligt fler cancerpatienter kommer att bli aktuella för behandling med läkemedlet i framtiden.

---

<sup>k</sup> med malignt metastaserande, inoperabelt, melanom stadium II och IV, ECOG 0-1 och en förväntad överlevnad på minst 16 veckor.

<sup>1</sup> Totalöverlevnad (Over all survival, median, (95% CI)) 11,2 månader (9,4-13,6) för ipilimumab i kombination DTIC jämfört med 9,1 månader (7,8-10,5) för DITC i monoterapi.

## 6 Referenser

---

- [1] Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *The New England journal of medicine*. 2010 Aug 19;363(8):711-23.
- [2] Therapeutic Goods Administration (TGA). Australian Public Assessment Report for Ipilimumab. August 2011.
- [3] Prieto PA, Yang JC, Sherry RM, Hughes MS, Kammula US, White DE, et al. CTLA-4 blockade with ipilimumab: long-term follow-up of 177 patients with metastatic melanoma. *Clin Cancer Res*. 2012 Apr 1;18(7):2039-47.
- [4] Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *The New England journal of medicine*. 2011 Jun 30;364(26):2507-16.
- [5] de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2011. May 26;364(21):1995-2005.
- [6] Svenska Melanomstudiegruppen. Nationellt vårdprogram Malignt hudmelanom 2007.
- [7] Onkologiskt centrum Lund. Vårdprogram för malignt melanom. Diagnostik, behandling och uppföljning i södra sjukvårdsregionen. 2009
- [8] Regionalt onkologiskt centrum. Malignt melanom och dysplastiska nevi. Vårdprogram för Uppsala/Örebro regionen Mars 2010, Åttonde upplagan Gäller 100101-111231.
- [9] Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, M DJ, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *The New England journal of medicine*. 2011 Jun 30;364(26):2517-26.
- [10] Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, Fisher RI, Weiss G, Margolin K, et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol*. 1999 Jul;17(7):2105-16.
- [11] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. *PharmacoEconomics*. 2011, Oct;29, (10):827-37.
- [12] Beusterien KM, Szabo SM, Kotapati S, Mukherjee J, Hoos A, Hersey P, et al. Societal preference values for advanced melanoma health states in the United Kingdom and Australia. *British journal of cancer*. 2009 Aug 4;101(3):387-9.
- [13] U.S. National Institute of Health. "List results" för ipilimumab. maj 2012; Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=ipilimumab>

## Bilagor

---

### Bilaga 1. Indelning av biverkningsgrad enligt National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Effects version 3.0 (CTCAE)

- Grad 1 = mild
- Grad 2 = måttlig
- Grad 3 = svår
- Grad 4 = Livshotande eller handikappande
- Grad 5 = Död som kan kopplas till biverkningen

För mer information se <http://ctep.cancer.gov>  
[http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae3.pdf](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf)

### Bilaga 2 ECOG performance status

ECOG PERFORMANCE STATUS*	
Grade	ECOG
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours
3	Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of waking hours
4	Completely disabled. Cannot carry on any selfcare. Totally confined to bed or chair
5	Dead

\* As published in Am. J. Clin. Oncol.: Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 5:649-655, 1982

The ECOG Performance Status is in the public domain therefore available for public use. To duplicate the scale, please cite the reference above and credit the Eastern Cooperative Oncology Group, Robert Comis M.D., Group Chair.

## Bilaga 3 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**

Det är sällan beslut fattas med enbart kostnad per QALY som underlag. Inom sjukvården i Sverige görs vanligtvis en sammanvägning 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 behoven är störst.
- Kostnadseffektivitet: Man bör eftersträva en rimlig relation mellan kostnader och effekt då man väljer mellan verksamhetsområden eller åtgärder mätt i hälsa och 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.