

SÖKANDE

Takeda Pharma AB
Box 3131
169 03 Solna

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 21 juni 2013 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Adcetris	Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning	50 mg	1 st	034866	27686,00	27853,00

Begränsningar

Subventioneras som förbehandling för patienter som ska genomgå en allogen stamcellstransplantation om patienten förväntas behöva högst 6 behandlingscykler samt vid monoterapi.

Villkor

Företaget ska senast den 1 juni 2017 komma in med en uppdaterad hälsoekonomisk analys för Adcetris. Analysen ska inkludera fullständiga data från studierna SGN35-005 och SGN35-003. Analysen ska baseras på användningsmönstret för Adcetris i Sverige samt klinisk effekt av läkemedlet vid den typen av användning.

Materialet ska redovisas till TLV senast den 1 juni 2017.

ANSÖKAN

Takeda Pharma AB (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Adcetris	Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning	50 mg	1 st	095175	27686,00

UTREDNING I ÄRENDET

Hodgkins sjukdom och non-Hodgkin-lymfom

Lymfom är en cancerform som drabbar lymfkörtlar och lymfceller i blodet och delas in i två huvudgrupper: Hodgkins sjukdom och non-Hodgkin-lymfom.

Hodgkins lymfom (HL) är en cancer i lymfsystemet som främst drabbar personer i 20 – 30 årsåldern. Till skillnad från andra lymfom som ökar med åldern har HL en bimodial spridning dvs. en incidenskurva med två toppar. I detta fall innebär det att den är vanligast dels i åldern 15–35 och dels i åldersgruppen över 50 år. Under 2001 – 2009 fick 1581 patienter diagnosen HL, vilket motsvarar ungefär 170 nya fall per år i Sverige.

Anaplastiskt lymfom utgör ca 10-15 % av fallen för T-cell lymfom och står för ungefär 3 % av alla non-Hodgkin lymfom. Anaplastisk lymfom kan vara systemiskt eller perifert. Storcelligt anaplastiskt lymfom (sALCL) är en subtyp av mogen NK/T-cellslymfom som i sin tur är en subgrupp av Non-Hodgkin lymfom. I Sverige insjuknar årligen drygt 100 patienter i T-cellslymfom. Detta skulle innebära att 10-15 personer insjuknar årligen i sALCL. Enligt företaget är det 5 – 6 patienter som får ett återfall eller resistent form av sALCL.

Godkänd indikation

Adcetris är godkänt för behandling av vuxna patienter med återfall av eller refraktärt CD30 + Hodgkins lymfom (HL):

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 refraktärt systemiskt storcelligt anaplastiskt lymfom (sALCL).

Hodgkins lymfom och Storcelligt anaplastisk lymfom

Enligt produktresumén ska doseringen med Adcetris till patienterna vara mellan 8 cykler till maximalt 16 cykler. Dosen i produktresumén baseras på de studier som låg till grund för godkännandet av Adcetris. Dessa studier studerade främst Adcetris som monoterapi.

I studien Chen et al erhöjll en del av patienterna efter behandling med Adcetris allogen stamcellstransplantation. Av totalt 54 patienter som fick behandling med Adcetris gick 18 av dessa vidare till allogen stamcellstransplantation. Av dessa 18 patienter erhöjll 100 % en komplett remission. Ettårsöverlevnaden var 100 % och den progressionsfria överlevnaden var 92,3 %. Man såg heller ingen ökad tid till engraftment¹. Därtill påverkades inte heller andelen akut och kronisk GVHD² av förbehandling med Adcetris.

Enligt de nationella riktlinjerna, som utkom 2013, för utredning och behandling av Hodgkins lymfom förordas att behandling med Adcetris främst ska användas som förbehandling till patienter som ska genomgå en allogen stamcellstransplantation. I den vetenskapliga litteraturen, Gibb et al³ och Zinzani et al⁴, anges att de patienter som genomgick behandling med Adcetris erhöjll i medeltal 6 cykler inför en allogen stamcellstransplantation. Båda studierna rapporterar att patienterna uppnådde bäst respons efter behandling med 4 cykler. I Chen et al⁵ (en retrospectiv analys) så erhöjll patienterna i medeltal 7 cykler innan allogen stamcellstransplantation. TLV:s experter delar bedömningen och uppger att det med största sannolikhet kommer att behövas färre cykler av Adcetris än det som anges i produktresumén inför allogen stamcellstransplantation.

Hodgkins lymfom

Medicinsk effekt och säkerhet för behandling med Adcetris vid HL som monoterapi har utvärderades i en pivotal öppen enarmad multicenterstudie, studie SG035-003. Studien omfattade 102 patienter som fått återfall eller har refraktär HL. Inklusionskriterierna var en återkommande eller primärt refraktär HL. I studien hade patienterna fått högdos kemoterapi med autologt stamcellsstöd och primärt effektmått var objektiv responsfrekvens. Studien mätte om patienter var i komplett remission eller i partiell remission och sekundära effektmåttet inkluderade bland annat progressionfri överlevnad.

Studieresultatet visar att komplett remission uppnåddes hos 33 % av patienterna. En undergruppsanalys med 60 % av patienterna gjordes för att se om behandling med Adcetris även hade verkan på den progressionsfria överlevnaden hos patienterna. I analysen mättes den progressionsfria överlevnaden för patienterna med Adcetris. Detta jämfördes med den progressionsfria överlevnaden med den senaste behandlingen patienterna erhöjll innan de behandlades med Adcetris. Resultatet visade att de patienter som erhöjll behandling med

¹ Engraftment av stamceller innebär att de donerade cellerna kan ta sig in i märgen och börja reproducera nya blodkroppar.

² Graft versus host disease: Komplikation där de vita blodkropparna i transplantatet reagerar mot sin nya värds friska vävnader.

³ 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.

⁴ P. L. Zinzani, S. Viviani, A. Anastasia, U. Vitolo, S. Luminari, F. Zaja, *et al.*, "Brentuxim 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.

⁵ R. Chen, J. M. Palmer, S. H. Thomas, N. C. Tsai, L. Farol, A. Nademane, *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.

Adcetris hade en progressionsfri överlevnad om 7,8 månader vilket ska jämföras med en progressionsfri överlevnad om 4,1 månader.

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 %). Enligt TLV:s experter är biverkningsprofilen vid behandling med Adcetris som monoterapi lindrigare än de tillgängliga behandlingar som finns.

Patienterna i tredje linjens behandling av Hodgkins lymfom behandlas antingen med kemoterapi med en efterföljande allogen stamcellstransplantation eller enbart kemoterapi. Om man är i ett relativt gott hälsotillstånd och yngre förespråkas kemoterapi med en efterföljande allogen stamcellstransplantation. För äldre patienter utförs inga allogena stamcellstransplantationer på grund av medicinska skäl.

Som framgår ovan förordas att behandling med Adcetris främst ska användas som förbehandling till patienter som ska genomgå en allogen stamcellstransplantation. Enligt TLV:s experter är det troligt att behandlingen främst kommer att erhållas av de patienter som skulle ha behandlats med kemoterapi samt efterföljande allogen stamcellstransplantation. Därtill uppges att för de patienter som enbart skulle ha behandlats med kemoterapi kommer behandling med Adcetris sannolikt att innebära att patienternas hälsotillstånd förbättras så att det är möjligt att genomföra allogen stamcellstransplantation. Slutligen uppges att för den äldre delen av patientpopulationen är det troligt att behandling med Adcetris som monoterapi kommer att ersätta kemoterapi. I dessa fall är det inte av medicinska skäl aktuellt med allogen stamcellstransplantation.

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk modellering där behandling med Adcetris som monoterapi jämförs mot enbart kemoterapi och kemoterapi som förbehandling till allogen stamcellstransplantation. Därtill har företaget även jämfört behandling med Adcetris som förbehandling till allogen stamcellstransplantation mot kemoterapi för allogen stamcellstransplantation, och mot kemoterapi.

Kostnaden per behandlingscykel (21 dagar) är beräknat till 80 000 kr (varav 10 % består av kassation). Beroende på om Adcetris används som monoterapi eller som förbehandling till allogen stamcellstransplantation är antalet förväntade behandlingscykler 6 (expertuppskattning) eller 9,7 (kliniska studien, SG035-003). Kostnaden för stamcellstransplantation har företaget skattat till 1,2 miljoner kronor.

Patientpopulationen i modellen består av patienter med Hodgkins lymfom där dessa efter autolog stamcellstransplantation har återfallit i sjukdom och sedan dess fått 0-9 systemiska terapier.

Överlevnaden modelleras i tre hälsotillstånd: progressionsfri överlevnad, överlevnad efter progression och ett för död. Patienternas livskvalitet beror på i vilket hälsotillstånd dessa befinner sig och hur väl de 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.

Livskvaliteten i tillståndet progressionsfri sjukdom beror i modellen på hur väl patienten svarar på behandlingen, vilket skiljer sig åt mellan jämförelsealternativen. Livskvaliteten har mätts i tre nivåer av respons: Komplet 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 Cheson⁶. Nyttovikten av tillståndet beror på andelen patienter i varje nivå för respektive behandling. Livskvalitetsvikter för de olika responskategorierna har tagits fram genom intervjuer med 100 personer från allmänheten i Storbritannien med stöd av TTO-metoden.

Företaget har inte kommit in med kliniska data på effekten av behandling med Adcetris som förbehandling till allogen stamcellstransplantation. Företaget utgår istället från en uppskattning hos TLV:s experter om att långtidsöverlevnaden skulle bli två gånger högre med Adcetris som förbehandling i jämförelse med kemoterapi som förbehandling. I beräkningen har företaget utgått från att detta scenario ger 50 % fler kvalitetsjusterade levnadsår än i behandlingsarmen där kemoterapi ges som förberedande behandling inför allogen stamcellstransplantation. TLV har därför utfört en känslighetsanalys där man använder resultatet från effektarmen av behandling med Adcetris som monoterapi.

Storcelligt anaplastisk lymfom

För sALCL har den medicinska effekten studerats i en öppen, enarmad fas II multicenterstudie, SG035-0004, med återfall av eller med primärt behandlingsrefraktärt sALCL. Studien omfattade 58 patienter som hade genomgått minst en kemoterapi med avsikt att bota sjukdomen. En stor andel var primärt behandlingsresistenta, 62 %.

Primärt effektmått var objektiv responsfrekvens (Objective Response Rate, ORR) där man mätte om patienterna var i komplett remission eller partiell remission. Som sekundärt effektmått studerades progressionsfri överlevnad. Den objektiva responsfrekvensen var 86 % (50 av 58 patienter) och en komplett remission sågs hos 57 %. Medianduration för komplett remission var 13,2 månader och progressionsfri överlevnad i denna grupp var 14,5 månader.

En undergruppsanalys med 60 % av sALCL patienterna gjordes för att se om behandlingen med Adcetris hade verkan på den progressionsfria överlevnaden hos patienterna. I analysen mättes detta och jämfördes med den progressionsfria överlevnaden med den senaste behandlingen patienterna erhöll innan de behandlades med Adcetris. Resultatet visade att de patienter som erhöll behandling med Adcetris hade en progressionsfri överlevnad om 14,3 månader jämfört med en progressionsfri överlevnad om 5,9 månader. I december 2012 redovisade företaget i en analys att den totala överlevnaden efter 24 månader var 63 %.

⁶ 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

De vanligaste biverkningarna för sALCL-patienterna var 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 %). Enligt TLV:s experter är biverkningsprofilen vid behandling med Adcetris som monoterapi lindrigare än de tillgängliga behandlingar som finns.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Tillämplig lagstiftning

Lag (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen).

8 § Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

Enligt **11 §** samma lag får TLV besluta att ett läkemedel ska ingå i förmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får också förenas med särskilda villkor.

Enligt **15 §** lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. ska ett receptbelagt läkemedel omfattas av läkemedelsförmånerna och försäljningspris fastställas för läkemedlet under förutsättning

1. att kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 2 § hälso- och sjukvårdslagen (1982:763), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. att det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverknningar som avses i 4 § läkemedelslagen (1992:859) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

De allmänna utgångspunkterna för en prövning av om ett läkemedel ska ingå i förmånssystemet är *människovärdesprincipen* samt *behovs- och solidaritetsprincipen* i hälso- och sjukvårdslagen. Därtill gäller också att bedöma om läkemedlet är kostnadseffektivt, *principen om kostnadseffektivitet*.

TLV ska därför vid prövningen av om ett läkemedel ska ingå i förmånerna väga vilka kostnader för användningen av ett läkemedel som är rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter. Grundtankarna i förmånssystemet är att samhällets kostnader för läkemedel ska stå i rimlig proportion till den nytta de tillför och att läkemedelskostnaderna inte får medföra att utrymmet för annan angelägen sjukvård minskar.⁷

⁷ Se prop. 2001/02:63 s. 28 och 46.

Subvention kan därför inte beviljas för ett läkemedel vars kostnad inte står i rimlig relation till den marginalnytta, mätt i förbättrad hälsa och livskvalitet, det tillför.⁸

TLV gör följande bedömning

Adcetris är ett sär läkemedel. Innan ett läkemedel kan få status som sär läkemedel ska det enligt Europaparlamentets och Rådets förordning (EG) nr 141/2000 göras klart att det används mot ett mycket allvarligt medicinskt tillstånd, livshotande eller kroniskt funktionsnedsättande. Högst fem av 10 000 personer i EU ska vara drabbade vid ansökningstillfället. Det får inte heller finnas någon annan tillgänglig terapi för den aktuella indikationen eller om det finns ska läkemedlet vara till stor nytta för dem som lider av detta tillstånd. Angelägenhetsgraden för dessa läkemedel anses vara *hög*.

TLV bedömer att sjukdomens svårighetsgrad är hög för de patientgrupper som är aktuella för behandling med Adcetris. Dessa grupper har hög mortalitet där det saknas fullgod behandling.

Hodgkins lymfom och Storcellig anaplastisk lymfom

Enligt produktresumén ska doseringen med Adcetris vara mellan 8 cykler till maximalt 16 cykler. Dosen i produktresumén baseras på de studier som låg till grund för godkännandet. Dessa studier studerade främst behandling med Adcetris som monoterapi. Emellertid framgår det av 2013-års nationella riktlinjer för utredning och behandling av Hodgkins lymfom att behandling med Adcetris främst ska användas som förbehandling till patienter som ska genomgå allogen stamcellstransplantation. TLV:s experter delar den bedömningen och uppger att det med största sannolikhet kommer att krävas färre cykler av Adcetris än det som anges i produktresumén inför allogen stamcellstransplantation. I medeltal anger experterna att det kommer krävas 6 cykler vid en sådan användning, vilket även stöds av den vetenskapliga litteraturen.

Resultaten från studien Chen visar på 100 % överlevnad efter ett år för de patienter som förbehandlades med Adcetris för att därefter behandlades med allogen stamcellstransplantation. Resultatet är dock behäftat med stor osäkerhet. TLV:s experter bedömer emellertid att det finns goda chanser att fler patienter kommer att bli botade när behandling med Adcetris används som förbehandling inför en allogen stamcellstransplantation. Anledningen är att effekten av Adcetris är god hos patienter som annars har svårt att svara på tillgänglig terapi såsom kemoterapi. Den vetenskapliga litteraturen ger således stöd för att Adcetris i flera fall tycks kunna åstadkomma den sjukdomskontroll som är nödvändig för att allogen stamcellstransplantation ska kunna fungera. Enligt TLV:s experter är det därför rimligt att anta att långtidsöverlevnaden kommer att öka två gånger för patienter där behandling med Adcetris använts som förbehandling inför en allogen stamcellstransplantation jämfört med de patienter som behandlas med enbart allogen transplantation i svensk klinisk vardag.

⁸ Se Kammarrättens i Stockholm dom daterad den 19 juli 2006, mål nr 3888-05, [Xyzal].

Mot denna bakgrund bedömer TLV att behandling med Adcetris i första hand kommer att användas som förbehandling för att kunna föra patienten till ett tillstånd så att patienten kan genomgå en allogen stamcellstransplantation. Vid en sådan användning anser TLV att det även är sannolikt att det kommer resultera i att färre cykler av Adcetris administreras än vad som rekommenderas enligt produktresumén.

Hodgkins lymfom

TLV anser att det är relevant att jämföra behandling med Adcetris som förbehandling för att kunna få patienterna i ett tillstånd så att de kan genomgå en allogen stamcellstransplantation (Adcetris samt allogen stamcellstransplantation). För den yngre delen av patientpopulationen är därför relevant jämförelsealternativ behandling med kemoterapi som förbehandling till allogen stamcellstransplantation eller i vissa fall behandling med enbart kemoterapi. För den äldre delen av patientpopulationen kan det i vissa fall vara olämpligt att genomföra en allogen stamcellstransplantation. TLV anser således att det är sannolikt att behandling med Adcetris i dessa fall kommer att användas som monoterapi. Relevant jämförelsealternativ vid dessa fall är därför behandling med kemoterapi.

Enligt studien SG035-003 visar behandling med Adcetris som monoterapi vid Hodgkins lymfom en snarlik effekt i överlevnad i jämförelse med data av de tillgängliga behandlingar som finns för tredje linjens behandling. Enligt TLV:s experter är biverkningsprofilen vid behandling med Adcetris som monoterapi lindrigare än de tillgängliga behandlingar som finns. Skattningarna är dock osäkra eftersom data av behandling med Adcetris kommer från fas II-studier. Med tanke på bland annat det stora medicinska behovet som föreligger i denna patientgrupp har Adcetris dock blivit godkänt för användning trots att fas III-studierna inte är färdiga än. TLV bedömer dock att resultaten från de pivotala studierna visar att behandling med Adcetris är medicinskt effektiv för den avsedda patientpopulationen.

Företaget beräknar kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår till 300 000-390 000 kronor i jämförelse med kemoterapi som förbehandling till allogen stamcellstransplantation. I jämförelse med endast kemoterapi beräknar företaget kostnaden till 560 000-620 000 kronor per kvalitetsjusterat levnadsår. Företagets kostnadseffektivitetsberäkning av behandling med Adcetris som förbehandling till allogen stamcellstransplantation bygger på ett antagande om att en dubbling av långtidsöverlevnaden i jämförelse med kemoterapi som förbehandling inför transplantation skulle resultera i 50 % fler kvalitetsjusterade levnadsår. Företaget har *inte* lämnat in några data eller modellering till stöd för antagandet. TLV anser att företaget inte visat utfallet i kvalitetsjusterade levnadsår. I brist på data bedömer TLV därför att det är mer lämpligt att utgå ifrån att effekten inte skiljer sig från den effekten som uppnås med behandling med Adcetris i monoterapi. Detta innebär samtidigt en bättre effekt än för kemoterapi som förberedande behandling inför allogen stamcellstransplantation. Om effekten av behandling med Adcetris som förbehandling till allogen stamcellstransplantation är bättre än vad som uppmätts vid monoterapi skulle det innebära att kvoten är överskattad.

TLV har valt att tillämpa ett mer restriktivt tillvägagångssätt än företaget vid beräkningen av kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår. Tillvägagångssättet är förknippat med stor

osäkerhet, men med hänsyn till de svårigheter som är förknippade med att få fram data för dessa patienter samt sjukdomens höga angelägenhetsgrad anser TLV att det är acceptabelt.

TLV:s bedömning av kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår är följande:

1. För de patienter där Adcetris används som monoterapi som annars skulle behandlats med kemoterapi är kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår 470 000 kr.
2. Vid tilläggsbehandling med Adcetris inför allogen stamcellsbehandling är kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår 900 000 kr i jämförelse med kemoterapi inför allogen stamcellstransplantation när Adcetris i genomsnitt administreras under 6 cykler.
3. Vid tilläggsbehandling av Adcetris inför en allogen stamcellsbehandling blir kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår 970 000 kr i jämförelse med kemoterapi i genomsnitt 6 cyklers behandling med Adcetris.
4. 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.

Storcellig anaplastisk lymfom

TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till behandling med Adcetris är kemoterapi med en efterföljande allogen stamcellstransplantation.

För sALCL visar studien SG035-004 ett bättre resultat relativt än vid Hodgkins lymfom. Patienterna i refraktär eller återkommande 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. I SG035-004 är det fortfarande 64 % av patienterna som lever efter två år. Andelen patienter som når komplett remission är drygt 59 % i studien. Enligt TLV:s experter är frekvensen på komplett remission mindre än 10 % för svenska patienter med återfall eller refraktär sALCL.

Eftersom data för användningen av Adcetris vid sALCL är mycket knapphändig anser TLV att det är olämpligt att räkna fram en punktskattning av kostnader per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår. Den här patientpopulationen har sannolikt en större nytta av behandling med Adcetris än patienter med Hodgkins lymfom. TLV gör därför bedömningen att kostnadseffektkvoterna för sALCL genomgående är lägre än för Hodgkins lymfom.

Sammanvägd bedömning

Beroende på att det kliniska underlaget är begränsat anser TLV att osäkerheten i resultaten är mycket hög. TLV anser emellertid att resultaten från de pivotala studierna avseende både Hodgkins lymfom och storcellig anaplastisk lymfom visar att behandling med Adcetris i enlighet med godkänd indikation är effektiv.

När det gäller Hodgkins lymfom bedömer TLV att behandling med Adcetris i monoterapi är kostnadseffektivt gentemot allogen stamcellstransplantation samt jämfört med behandling med kemoterapi. För användning som förbehandling för patienter som ska genomgå en allogen stamcellstransplantation anser TLV att det är kostnadseffektivt att behandla med Adcetris om patienten förväntas behöva högst 6 behandlingscykler.

Däremot bedömer TLV att förbehandling med Adcetris för patienter som ska genomgå en allogen stamcellstransplantation vid Hodgkins lymfom där dosering sker *enligt produktresumén* att behandlingen inte är kostnadseffektiv. Därför ska ett beslut om subvention åtföljas av en begränsning för patienter som ska genomgå allogen stamcellstransplantation om patienten förväntas behöva högst 6 behandlingscykler samt vid monoterapi.

När det gäller sALCL bedömer TLV att behandling med Adcetris är kostnadseffektiv eftersom patienterna med största sannolikhet får större nytta av behandling med Adcetris än patienter med Hodgkins lymfom.

Sammantaget finner TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda för att Adcetris ska ingå i läkemedelsförmånerna som förbehandling för patienter som ska genomgå allogen stamcellstransplantation om patienten förväntas behöva *högst* 6 behandlingscykler, samt i monoterapi.

Uppföljningsvillkor

Det finns en betydande osäkerhet kring hur det faktiska utfallet kommer att bli i klinisk vardag. Om användningen i klinisk vardag inte stämmer överens med användningen i de kliniska studierna kan frågan om läkemedlets kostnadseffektivitet komma i ett annat läge.

Med hänsyn till att godkännandet från EMA är villkorat och osäkerheten i det kliniska underlaget samt läkemedlets kostnadseffektivitet, förenas därför beslutet med ett villkor om att komma in med en uppdaterad hälsoekonomisk analys för behandling med Adcetris. Analysen ska inkludera fullständiga data från studierna SGN35-005 och SGN35-003. Analysen ska baseras på användningsmönstret för Adcetris i Sverige samt klinisk effekt av läkemedlet vid den typen av användning.

Materialet ska redovisas till TLV senast den 1 juni 2017.

Ansökan ska därför bifallas med ovan angiven begränsning och villkor.

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet, som ska vara skriftligt, ska ställas till förvaltningsrätten, men ges in till TLV. TLV måste ha fått överklagandet **inom tre veckor** från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan

överklagandet inte prövas. Nämnden sänder överklagandet vidare till förvaltningsrätten för prövning om inte nämnden själv ändrar beslutet på det sätt som begärts.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet. Hälso- och sjukvårdsdirektören Catarina Andersson Forsman (ordförande), medicinske rådgivaren Stefan Back, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, professorn Per Carlsson, docenten Susanna Wallerstedt och f.d. landstingsdirektören Gunnar Persson. Föredragande har varit medicinska utredaren Wing Cheng och hälsoekonomen Martin Eriksson. I handläggningen har även hälsoekonomen Jonathan Lind Martinsson och juristen Ida Nordholm deltagit.

Catarina Andersson Forsman

Wing Cheng