

Vidaza (azacitidin)

Hälsoekonomiskt kunskapsunderlag

Utvärderad indikation

Till vuxna patienter, som ej är lämpliga för hematopoetisk stamcellstransplantation, med myelodysplastiskt syndrom (MDS) klassificerat som intermediär-2-risk eller högrisk enligt IPSS eller kronisk myelomonocytär leukemi (CMML) med 10–29 % benmärgsblaster utan myeloproliferativ sjukdom.

Klinikläkemedelsprojektet

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (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.

Under utredningens gång har TLV inhämtat synpunkter från Läkemedelsverket, SBU och Socialstyrelsen. Synpunkter från myndigheterna har arbetats in i texten i kunskapsunderlaget.

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



Sofia Wallström
Generaldirektör, TLV

Projektgrupp:

Jonathan Lind Martinsson (hälsoekonom), Laila Straubergs (medicinsk utredare) och Ulrika Ternby (jurist).

Vetenskapliga experter:

Vetenskapliga experter i ärendet har varit Martin Höglund docent, 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: Celgene

Diarienummer: 191/2013

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

- Myelodysplastiskt syndrom (MDS) är en grupp sjukdomar som beror på en oförmåga hos blodbildande celler i benmärgen (blodstamceller) att producera friska blodkroppar. Detta resulterar i bland annat anemi, en ökad risk för infektioner och en ökad risk för blödning.
- De indikationer för Vidaza (azacitidin) som utvärderas i detta kunskapsunderlag är: Behandling av vuxna patienter, som inte är lämpliga för hematopoetisk stamcells-transplantation, med
 - myelodysplastiskt syndrom (MDS) klassificerat som intermediär-2-risk eller högrisk enligt IPSS (International Prognostic Scoring System)
 - kronisk myelomonocytär leukemi (CMML) med 10–29 % benmärgsblaster utan myeloproliferativ sjukdom.
- Azacitidin anses hämma nybildning av tumörvävnad genom flera olika mekanismer, bland annat hypometylering av DNA.
- I registreringsstudien visade azacitidin på en total ökad överlevnadsvinst med 9,4 månader i median jämfört med konventionell behandling bestående av tre olika behandlingsalternativ (bästa möjliga omvårdnad (BSC), lågdos kemoterapi (LDC) eller standarddos kemoterapi (SDC)). Azacitidin visade också på att tiden till utvecklande av akut myeloid leukemi förlängdes och att behovet av erytrocyttransfusioner minskade jämfört med konventionell behandling.
- TLV har bedömt bästa möjliga omvårdnad, lågdos kemoterapi och standarddos kemoterapi som relevanta jämförelsealternativ.
- Den viktigaste hälsoekonomiska faktorn är hur lång överlevnad patienterna får med Vidaza.
- Jämfört med BSC kostar Vidaza 1 140 000 kronor per QALY.
- Jämfört med SDC kostar Vidaza 1 060 000 kronor per QALY.
- Jämfört med LDC kostar Vidaza 890 000 kronor per QALY.
- Priset för Vidaza som används i den hälsoekonomiska modellen är 4321 kronor per förpackning (25 mg/ml, 4 ml injektionsflaska).
- Osäkerheten är i resultaten är mycket hög och främst på grund av osäkerhet i överlevnad över längre tid än i den kliniska studien.

Slutsatserna i underlaget kan komma att ändras om förutsättningarna som ligger till grund för den hälsoekonomiska modellen förändras på ett avgörande sätt.

Innehåll

1	Klinisk sammanfattning	1
1.1	Läkemedlet	1
1.1.1	Indikation	1
1.1.2	Verkningsmekanism	1
1.1.3	Dosering/administrering	2
1.1.4	Biverkningar i produktresumén	2
1.2	Aktuella behandlingsrekommendationer och jämförelsealternativ	2
1.2.1	Aktuella behandlingsrekommendationer	2
1.2.2	Jämförelsealternativ	3
1.3	Klinisk dokumentation som ligger till grund för den hälsoekonomiska modellen	3
2	Hälsoekonomisk modell	7
2.1	Effektmått	8
2.1.1	Klinisk effekt	8
2.1.2	Hälsorelaterad livskvalitet	10
2.2	Kostnader och resursutnyttjande	11
2.2.1	Kostnader för läkemedlet	11
2.2.2	Indirekta kostnader	11
2.3	Biverkningar - oönskade händelser	11
3	Resultat – Kostnad per vunnet QALY	12
3.1	TLV:s grundscenario mot BSC	12
3.2	TLV:s grundscenario mot SDC	13
3.3	TLV:s grundscenario mot LDC	14
3.4	Företagets grundscenario mot BSC	15
3.5	Företagets grundscenario mot SDC	16
3.6	Företagets grundscenario mot LDC	17
3.7	Samlad bedömning av resultaten	18
3.8	TLV:s bedömning av osäkerhet i resultaten	18
4	Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer	19
5	Referensförteckning	20
6	Bilagor	1
6.1	Bilaga 1 FAB jämfört med WHO:s klassificeringssystem [10]	1
6.2	Bilaga 2 IPSS [1]	2
6.3	Bilaga 3 Introduktion till hälsoekonomisk utvärdering	3

1 Klinisk sammanfattning

Myelodysplastiskt syndrom (MDS) är en grupp sjukdomar som beror på en oförmåga hos blodbildande celler i benmärgen (stamceller) att producera friska, mogna blodkroppar. Det leder i sin tur till ett lågt antal av en eller flera sorters blodkroppar. Detta leder till bland annat blodbrist (anemi) på grund av det låga antalet röda blodkroppar, ökad risk för infektioner på grund av det låga antalet vita blodkroppar (leukopeni) och en ökad risk för blödningar på grund av det låga antalet blodplättar (trombocytopeni).

MDS kan klassificeras utifrån två olika klassificeringssystem, det fransk-amerikansk-brittiska, FAB¹, eller WHO:s klassificeringssystem. Det system som används mest idag och som även rekommenderas av the Nordic MDS group [1] är WHO:s klassificering. WHO delar in MDS i sju klasser som bland annat klassificeras utifrån andelen blaster (omogna blodceller) i benmärgen respektive andelen blodceller i blodet. Klassifikationerna och vissa skillnader mellan de olika systemen presenteras i bilaga 1.

1.1 Läkemedlet

EMA klassificerade Vidaza (azacitidin) som ett särläkemedel för behandlingen av MDS i februari 2002 samt för behandling av akut myeloid leukemi (AML) med 20-30% blaster ("leukemiceller") i benmärgen i november 2007. Förekomsten av MDS respektive AML är 4-5 fall per 100 000 invånare vilket i Sverige motsvarar omkring 450 fall av respektive sjukdom. [2]

1.1.1 Indikation

Vidaza (azacitidin) är indicerat för behandling av vuxna patienter, som ej är lämpliga för hematopoetisk² stamcellstransplantation, med:

- Myelodysplastiskt syndrom (MDS) klassificerat som intermediär-2-risk eller högrisk enligt IPSS³ (International Prognostic Scoring System)
- Kronisk myelomonocytär leukemi (CMML) med 10–29 % benmärgsblaster utan myeloproliferativ sjukdom
- Akut myeloid leukemi (AML) med 20–30 % benmärgsblaster och multilinjär dysplasi, enligt Världshälsoorganisationens (WHO) klassificering.

NLT-gruppens initiativ omfattar indikationerna MDS och CMML. I den huvudstudie som ligger till grund för den hälsoekonomiska bedömningen uppfyllde dock 32% av de inkluderade patienterna kriteriet för AML enligt WHO:s klassificeringssystem.

1.1.2 Verkningsmekanism

Azacitidin är en analog till antimetaboliten⁴ cytarabin och hämmar nybildning av tumörvävnad genom flera olika mekanismer. Bland annat genom inkorporering i RNA och DNA med hypometylering av DNA som följd. Genom att inkorporera sig i DNA hämmar azacitidin DNA metyltransferas, ett enzym som är involverat i så kallad DNA-metylering. Hämmningen av enzymet leder till en hypometylering av DNA som i sin tur leder till att DNA skadas. Icke-prolifererande celler⁵ är relativt okänsliga för azacitidin.

¹ FAB = French-American-British.

² hematopoetiska = blodbildande

³ IPSS (International Prognostic Scoring System) ett prognostiskt instrument som uppskattar median överlevnadstid och tid till att AML utvecklas (bilaga 2).

⁴ Enligt nationalencyklopedin kan en antimetabolit beskrivas som en substans som genom viss kemisk likhet med normala ämnesomsättningsprodukter (metaboliter) kan ingripa i cellens biokemiska processer, men som samtidigt inte helt passar in i dem.

⁵ Icke-prolifererande celler = celler som inte delar sig

1.1.3 Dosering/administrering

Patienter skall premedicineras med läkemedel mot illamående och kräkningar innan behandling med azacitidin på börjas.

Azacitidin ges som subkutan⁶ injektion dagligen i 7 dagar följt av en viloperiod på 21 dagar (28-dagars behandlingscykel). Rekommenderad startdos för alla patienter är 75 mg/m² kroppsytta, därefter kan dosen behöva reduceras alternativt skjutas upp beroende på grad och typ av hematologisk eller icke hematologisk toxicitet.

Det rekommenderas att patienter behandlas i minst 6 cykler. Behandling skall pågå så länge som patienten har nytta av den eller fram till sjukdomsprogression.

TLV:s bedömning: Enligt TLV:s kliniska expert används sedan länge doseringen 100mg/m² kroppsytta, subkutant i fem dagar på flera ställen runt om i landet. Det vill säga en lite lägre dosering än rekommenderat i produktresumén.

1.1.4 Biverkningar i produktresumén

Enligt produktresumén är de vanligaste rapporterade biverkningarna vid azacitidinbehandling hematologiska reaktioner såsom trombocytopeni, neutropeni och leukopeni (vanligen grad 3 eller 4). Risken för hematologiska biverkningar är störst under de första 2 cyklerna, varefter de inträffar mindre ofta hos patienter med återställd hematologisk funktion. Även gastrointestinala⁷ händelser, däribland illamående och kräkningar (vanligen grad 1–2) samt reaktioner vid injektionsstället (vanligen grad 1–2) är vanliga.

1.2 Aktuella behandlingsrekommendationer och jämförelsealternativ

1.2.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Det finns inga nationella riktlinjer för behandling av MDS från till exempel Socialstyrelsen eller Läkemedelsverket.

Enligt The Nordic MDS group:s rekommendationer[1] behandlas patienter med högrisk MDS enligt följande:

1. Kurativ behandling - allogen stamcellstransplantation.
2. Azacitidinbehandling
3. AML-lik kemoterapi (framförallt patienter med goda förutsättningar för respons)
4. Låg dos kemoterapi

För patienter med CMML rekommenderas:

1. Överväg allogen stamcellstransplantation
2. Azacitidin till patienter med CMML 2 (10-29% benmärgsblaster) och mindre än 13 x 10⁹/L leukocyter
3. Hydroxyurea eller AML-lik kemoterapi till patienter med CMML 2 (10-29% benmärgsblaster) och mer än 13 x 10⁹/L leukocyter
4. Avvakta med behandling för patienter med CMML 1 (5-10% benmärgsblaster) och mindre än 13 x 10⁹/L leukocyter. Kan behandlas med erytropoetin i enlighet med rekommendationer för behandling av låg-risk MDS.
5. Hydroxyurea till patienter med symptomatisk CMML 1 (5-10% benmärgsblaster) och mer än 13 x 10⁹/L leukocyter.

⁶ Subkutan = under huden

⁷ Gastrointestinal = mag-och tarmkanalen.

1.2.2 Jämförelsealternativ

Företaget bedömer att Vidaza i tillägg till nuvarande bästa understödjande behandling (BSC) jämförs mot enbart BSC, lågdos kemoterapi (LDC) och standarddos kemoterapi (SDC). Det vill säga samma som i artikeln som ligger till grund för marknads godkännandet [3].

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det mest relevanta jämförelsealternativet för MDS bör vara AML-lik kemoterapi men i vissa fall även lågdos cytarabin.

Enligt nationella riktlinjer från svensk hematologisk förening [4] är rekommenderade cytotostatikakurer vid AML daunorubicin och cytarabin (induktions⁸- och konsolideringsbehandling⁹). Enligt internetmedicin [5] rekommenderas induktionsbehandling med cytosin-arabinosid (ara-C) t ex cytarabin, i kombination med en antracyclin vanligen någon av daunorubicin, idarubicin, mitoxantron. Standarddos kemoterapi enligt studien ter sig därför som en rimlig variant av AML-lik kemoterapi. Enligt the Nordic MDS groups behandlingsrekommendationer skulle dessutom hydroxyurea kunna utgöra ett jämförelsealternativ vid behandling av CMML.

Valet av behandling däribland av kemoterapi görs dock på individbasis och behandlingen kan variera mellan olika sjukhus. Enligt TLV:s expert kan företagets val av kemoterapi anses som rimliga behandlingsalternativ. TLV godtar därför företagets val att jämföra azacitidin med BSC, LDC och SDC. Se fotnot på sidan 4 för en utförligare förklaring av innehållet i behandlingarna för jämförelsealternativen.

1.3 Klinisk dokumentation som ligger till grund för den hälsoekonomiska modellen

Den studie som ligger till grund för den hälsoekonomiska modellen är en öppen, randomiserad, fas 3-multicenterstudie (AZA-001) där azacitidins effekt och säkerhet utvärderades mot konventionella behandlingsregimer [3]. Studien låg även till grund för marknads godkännandet av Vidaza.

I studien inkluderades patienter med nedanstående undergrupper av MDS klassificerat enligt FAB, alla med en svårighetsgrad klassificerad som intermediär-2-risk eller hög-risk enligt IPSS¹⁰:

- Refraktär anemi med överskott av blaster (Refractory anaemia with excess blasts, RAEB)
- Refraktär anemi med överskott av blaster i transformation [refractory anaemia with excess blasts in transformation (RAEB-T)]
- Myelodysplastisk typ av kronisk myelomonocytär leukemi (mCMML). Enligt EMA:s utredningsprotokoll randomiserades patienter med CMML till RAEB eller RAEB-T enligt FAB-klassifikationen baserat på andelen blaster i benmärgen.

Enligt WHO-klassificeringen uppfyllde 113 av de inkluderade patienterna (32%) kriteriet för AML (20-30% blaster i benmärgen).

Övriga inklusionskriterier var prestationsförmåga 0-2 enligt ECOG¹¹ med en förväntad överlevnad på minst 3 månader. Patienter med sekundär (terapirelaterad) MDS exkluderades

⁸ Induktionsbehandling = ges innan komplett respons uppnås

⁹ Konsolideringsbehandling = ges efter att komplett respons (CR) uppnåtts

¹⁰ IPSS (International Prognostic Scoring System) ett prognostiskt instrument som uppskattar median överlevnadstid och tid till att AML utvecklas (bilaga 2).

liksom patienter som tidigare behandlats med azacitidin, eller var planerade för en allogen¹² stamcellstransplantation. Grupperna stratifierades av behandlande läkare utifrån FAB-gruppering och IPSS.

Alla patienter i studien fick bästa möjliga omvårdnad¹³ (Best supportive care, BSC) oavsett vilken grupp de randomiserades till. Patienterna randomiserades till antingen azacitidin (n=179) eller konventionell behandling, (KB, n=179). Behandlande läkare hade innan studiestart valt vilken av tre KB-regimer patienten skulle tilldelas i de fall den inte fick azacitidin. Läkarnas val baserades på en klinisk bedömning med hänsyn tagen till patientens ålder, funktionsstatus (ECOG) och eventuell samsjuklighet. De tre KB-alternativen var enbart bästa möjliga omvårdnad (n=105), lågdos¹⁴ cytarabin (LDC, n=49) eller standard dos kemoterapi¹⁵ (SDC, n=25).

Ingen cross-over mellan grupperna var tillåten, inte heller behandling med erytropoetin eller darbepoetin var tillåten under studiens gång.

Studiens primära effektmått var total överlevnad definierad som tid från randomisering till död oavsett orsak. Patienter som levde vid studiens slut censurerades¹⁶ vid sista besökstillfället. Sekundära effektmått inkluderade: tid till utveckling av AML¹⁷, hematologisk respons, förbättring enligt IWG 2000 kriteriet för MDS¹⁸, inga erytrocyttransfusioner för ≥ 56 dagar, antal infektioner som kräver intravenös antibiotika och förekomsten av biverkningar.

Enligt studieprotokollet gavs azacitidin subkutant i cykler om 28 dagar (75mg/m² kroppsytan under 7 på varandra följande dagar följt av en viloperiod på 21 dagar). Medianåldern i studien var 69 år (42-83 år) och flertalet patienter var män. Den största åldersgruppen i studien (47,8%) var 65-74 år. Gruppen som fick SDC tenderade till att vara något yngre med en mer aggressiv sjukdom och en bättre prestationsförmåga jämfört med de övriga grupperna.

Patienterna fick i median 9 azacitidincykler och 151 patienter (86%) av den 175 patienter som slutligen fick behandling kvarstod på samma dos genom hela studien. Vid sista uppföljningen hade 82 patienter i azacitidingruppen och 113 i konventionella behandlingsgruppen avlidit.

Tabell 1 sammanfattar utvalda resultat från studien. Den totala överlevnaden var 9,4 månader högre i median för azacitidin än för KB-gruppen (p=0,0001), Figur 1.

Enligt Kaplan-Meier-skattningen så levde fortfarande 50,8% (95% KI, 42,1-58,8%) i azacitidingruppen och 26,2% i KB-gruppen (95%KI, 18,7-34,3%) vid 2-årsuppföljningen (p<0,0001). De subgrupper¹⁹ som analyserades i studien visade alla i likhet med huvudkohorten på en fördel för azacitidin men signifikanta resultat erhöles endast för den grupp som enbart fick BSC respektive låg dos cytarabin.

¹¹ 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)

¹² Allogen transplantation – stamcellerna doneras av en annan person

¹³ BSC inkluderade blodtransfusioner, antibiotika och G-CSF (granulocyte colony stimulating factor).

¹⁴ Låg dos cytarabin 20mg/m² kroppsytan subkutant i 14 dagar var 28 dag i minst 4 cykler

¹⁵ SDC (induktionsbehandling, ges innan komplett respons uppnås) = cytarabin 100-200mg/m² som intravenös infusion dagligen i 7 dagar plus någon av följande daunorubicin, idarubicin eller mitoxantron i 3 dagar. Patienter som uppnådde komplett eller partiell respons efter induktionsbehandlingen (enligt IWG för AML) kunde få 1 eller 2 cykler (konsolideringsbehandling ges efter att komplett respons (CR) uppnåtts) med lägre dos av samma läkemedel följt av enbart BSC.

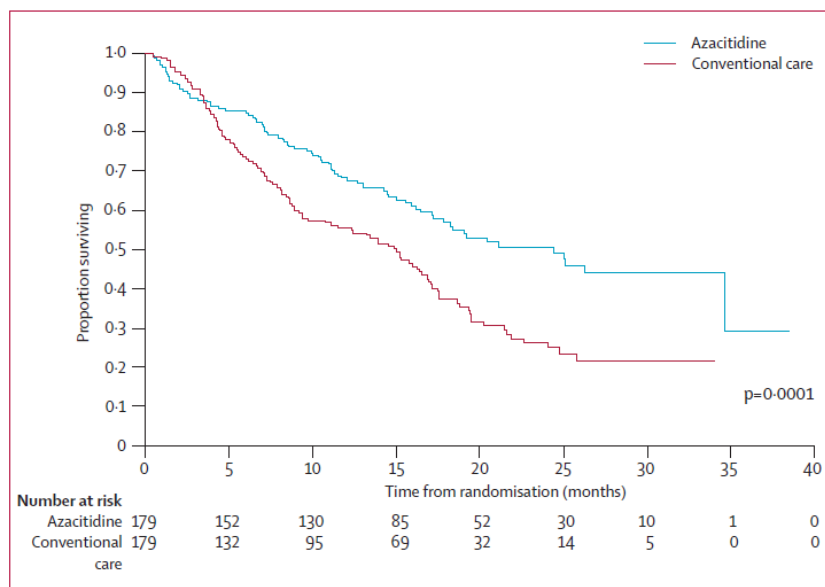
¹⁶ Censurerade patienter = Med censurerade patienter avses patienter där man inte registrerat ett dödsfall. Gruppen består oftast till större delen av patienter som levde när studien avslutades. Det är inte detsamma som att de överlevt hela studielängden, eftersom de kan rekryteras till studien vid olika tidpunkter. Det kan också vara patienter som utgått ur studien av olika skäl innan ett dödsfall noterats.

¹⁷ AML- definierad som tid från randomisering till utveckling av $\geq 30\%$ benmärgs blaster.

¹⁸ IWG= International Working group modified response criteria. Kriterier som utvärderar behandlingsresponsen i fyra olika aspekter: 1. Förändring av det naturliga sjukdomsförloppet 2. Cytogenetiska (cellgenetiska) effekter 3. Hematologiska förbättringar 4. Livskvalitet.

¹⁹ 2-årsöverlevnad i KB-gruppen: BSC 26,1% LDC 26,5%, SDC 26,3%

Figur 1 Totalt överlevnad



Tabell 1 Sammanfattande resultat från studien

	Azacitidingruppen (n=179)			KB-gruppen (n=179)		
	BSC (n=117*)	LDC (n=45*)	SDC (n=17*)	BSC (n=105)	LDC (n=49)	SDC (n=25)
Total överlevnad, månader**	24,5 (IQR 15,1-26,9)			15 (IQR 5,6-24,1)		
Hazard ratio 95% KI	0,58 (0,43-0,77)					

*den behandlingsterapi patienterna skulle ha om de inte fått azacitidin. **Vid median uppföljningstid 21,1 månader (IQR 15,1-26,9). IQR=interquartile range²⁰

Enligt en oberoende bedömningskommitté var andelen patienter med en total respons (ORR²¹) i azacitidingruppen 91,1% (n=163) jämfört med 78,2% (n=140) i KB-gruppen (p=0,0011). Andelen patienter med en total respons bedömd av respektive behandlande läkare var 70% (n=126) respektive 48% (n=86). Om andelen patienter med stabil sjukdom (SD) exkluderas blir andelen patienter med en respons i azacitidingruppen 6,7% (n=12) och 1,1% (n=29) i KB-gruppen enligt den oberoende bedömningskommittén och 28,5% (n=41) jämfört med 11,7% (n=21) enligt behandlande läkare.

Enligt EMA:s utredningsprotokoll skilde sig mediantiden till utvecklande av AML eller död 5,41 månader mellan grupperna (13,02 månader i azacitidingruppen jämfört med 7,61 månader i KB-gruppen). Även mediantiden till utvecklande av AML skilde sig lite drygt fem månader mellan grupperna (5,21 månader), denna skillnad var dock inte statistiskt signifikant.

I azacitidingruppen blev 45% (50 av 111) av de patienter som vid studiestart var beroende av erytrocyttransfusioner fria från transfusioner jämfört med 11,4% (13 av 114) i KB-gruppen (p<0,0001). Tiden till oberoende av blodtransfusioner från studiestart var i median 13 månader i azacitidingruppen.

De vanligaste grad 3-4 biverkningarna²² i studien var i alla behandlingsgrupperna cytopeni²³. De vanligaste icke-hematologiska biverkningarna var reaktion vid injektionsstället för azacitidin, illamående, kräkningar, trötthet och diarré för alla tre behandlingsgrupperna.

²⁰ IQR=interquartile range, är ett mått på statistisk spridning, och utgörs av skillnaden mellan den övre och den undre kvartilen, IQR = Q3 - Q1. Det vill säga 25 % på båda sidor om medianen.

²¹ ORR = overall response rate i studien = CR+PR+SD= complete response+partial response+ stable disease

²² Enligt National Cancer Institute's Common Toxicity Criteria, version 2

²³ Cytopeni=brist på blodceller av något slag

Enligt EMA:s utredningsprotokoll var febril neutropeni (8%) och anemi (2,3%) de två vanligaste, allvarliga biverkningarna som rapporterades under studiens gång, samt i två kompletterande studier. Under behandlingens tre första månader avled 20 (11% av 179) patienter i azacitidingruppen och 16 (9% av 179) i KB-gruppen. Dessa dödsfall bedömdes i huvudsak vara kopplade till grundsjukdomen men fyra av fallen i azacitidingruppen (2 sepsis²⁴ och 2 blödningar) och en i KB-gruppen bedömdes vara läkemedelskopplade.

TLV:s bedömning: Enligt EMA hade 30,2% (n=54/179) av patienterna i azacitidingruppen och 39,1% (n=70/179) i kombinationsgruppen minst en allvarlig protokollavvikelse. Då det inte närmare redovisas om och i sådana fall vilken påverkan protokollavvikelsena haft på resultaten tolkar TLV detta som att påverkan varit minimal.

När studien designades valdes FAB-klassificeringen som inklusionskriterium. Enligt WHO-klassificeringen, som är den klassificering som rekommenderas av Nordic MDS group uppfyllde 32% av de patienterna kriteriet för AML redan vid inklusionen.

Resultaten från AZA-001 visar på en signifikant längre total överlevnad (9,4 månader p=0,0001) för azacitidingruppen jämfört med KB. Resultaten för de två subgrupperna i KB-gruppen (LDC eller SDC) är däremot osäkra och mer svårtolkade då andelen patienter i dessa grupper var liten, framförallt för SDC där man i studien inte uppnådde statistiskt signifikanta resultat.

²⁴ Sepsis = blodförgiftning

2 Hälsoekonomisk modell

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

Eftersom det inte finns en komplett kostnadseffektivitetsstudie för Vidaza (i den kliniska studien AZA-001 fångas till exempel inte all förbrukning av sjukvårdstjänster) behövs en modell för att fånga kostnader som förknippas med patientens olika tillstånd. Även uppskattningen av överlevnaden från den underliggande kliniska studien behöver kompletteras med modellering eftersom alla patienter inte följts upp under hela sin återstående livstid.

Det som driver kostnaden per QALY i modellen är framförallt förlängd progressionsfri överlevnad och kostnaden för Vidaza. Som jämförelsealternativ används tre olika behandlingar:

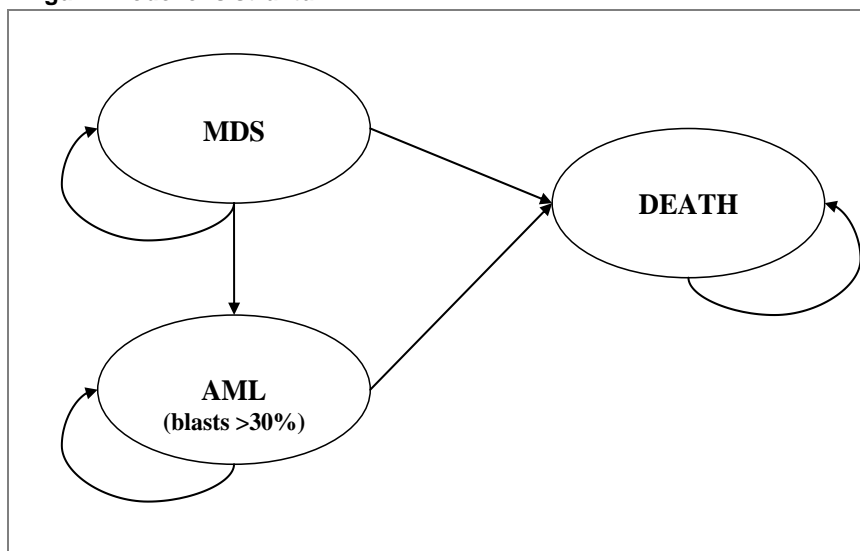
- Bästa möjliga omvårdnad (BSC-gruppen)
- Lågdos kemoterapi (LDC-gruppen)
- Standarddos kemoterapi (SDC-gruppen)

Indelningen med tre behandlingsalternativ som jämförelsen bygger på är att olika patientgrupper hade fått olika behandling om Vidaza inte funnits.

Företaget har tilldelat patienterna i modellen liknande karaktäristika som i den kliniska studien. Vid inträde i modellen är patienternas genomsnittsålder 69 år vilket motsvarar medianåldern i AZA-001.

Företagets modell har tre stadier: myelodysplastiskt syndrom (MDS), akut myeloisk leukemi (AML) och död (Figur 2). Alla patienter går in i modellen i stadiet för MDS och efter progression i sjukdomen utvecklas AML. Övergångssannolikheterna mellan stadierna bygger i huvudsak på total överlevnad från den kliniska studien. En cykel i modellen är 5 veckor lång, det vill säga något längre än det som rekommenderas i produktresumén (se TLV:s bedömning under stycke 2.2.1). Modellens tidshorisont är livstid i företagets grundscenario. Kostnader och effekter har diskonterats med 3 % i modellen.

Figur 2 Modellens struktur



TLV:s bedömning: Modellen företaget använt är relativt komplex i sin helhet även om uppbyggnaden med enbart tre stadier är enkel. Modeller av den här typen är vanliga när det gäller cancerläkemedel och vi gör bedömningen att den fångar alla relevanta kostnader och effekter för Vidaza-behandling.

2.1 Effektmått

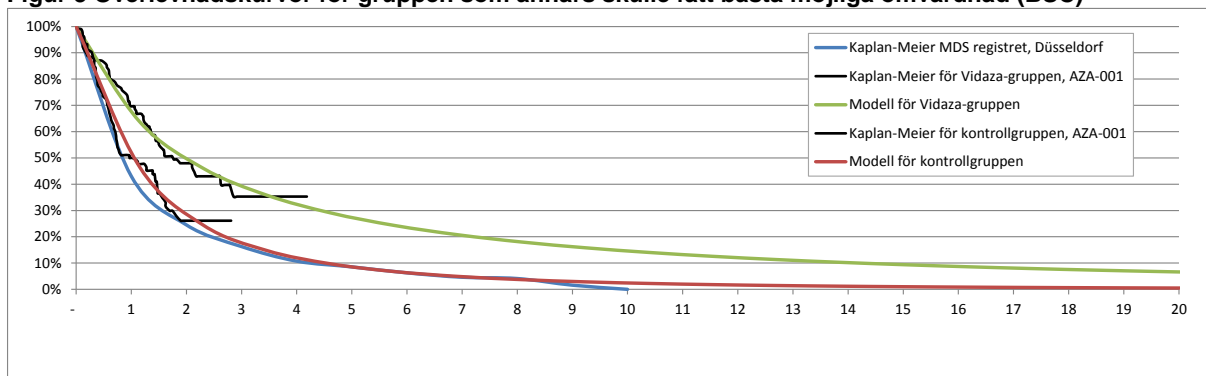
2.1.1 Klinisk effekt

Det viktigaste kliniska effektmåttet i modellen är total överlevnad från AZA-001. För att dra slutsatser om klinisk effekt i överlevnadsstudier räcker det vanligtvis med att jämföra *medianvärden* och riskkvoter. Man får oftast inte fram överlevnad som *medelvärde* i den här typen av studier, eftersom man i så fall är tvungen att vänta tills alla patienter i studien avlidit. Medelvärdet behövs för att beräkna den kliniska effekten för alla patienter och inte enbart för den första hälften, vilka representeras i ett medianvärde. Därför behöver man extrapolera den beräknade andelen överlevande över tid om man ska kunna dra hälsoekonomiska slutsatser ur ett livslångt perspektiv.

Företaget har extrapolerat överlevnad med hjälp av en uppsättning sannolikhetsfördelningar²⁵. Olika modeller har testats för respektive överlevnadskurva efter den statistiska passformen gentemot skattningen av total överlevnad från AZA-001 i de olika behandlingsgrupperna. Det var antingen exponential- eller lognormalfördelningar som passade bäst rent statistiskt.

För att validera formen på överlevnadsmodellerna har företaget använt registerdata (Düsseldorf MDS registry). Patienterna i registret behandlades med liknande behandling som BSC-gruppen i den kliniska studien. Överlevnadskurvan från registret passade väl till den modellerade log-normalfördelningen och denna typ av fördelning, men med andra parametrar, används därför även för överlevnadskurvan för Vidaza-patienterna.

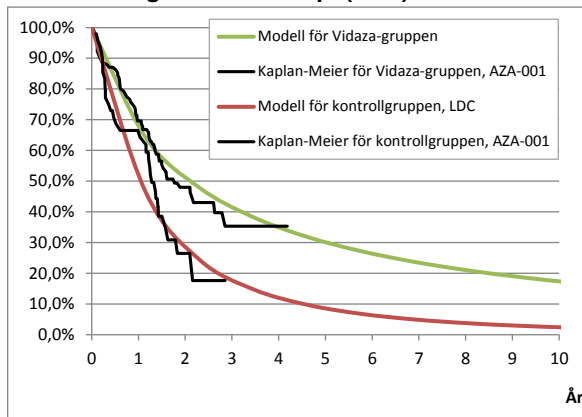
Figur 3 Överlevnadskurvor för gruppen som annars skulle fått bästa möjliga omvårdnad (BSC)



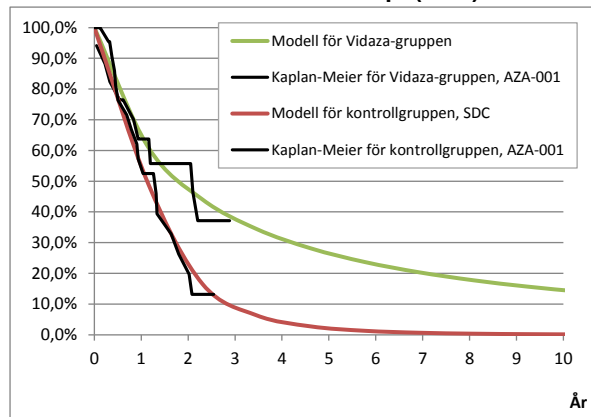
Modellen räknar fram att en patient som behandlas med Vidaza och som annars skulle behandlats med BSC lever i genomsnitt 2,5 år längre än patienterna som inte får det. För de som annars skulle behandlats med kemoterapi blir skillnaden drygt 3 år till Vidazas fördel. Samma metod och sannolikhetsfördelningar som för BSC-gruppen användes för att modellera överlevnaden för både LDC- och SDC-grupperna (Figur 4, Figur 5). I företagens modell är överlevnadsvinsten större med Vidaza för LDC- och SDC-grupperna än för BSC-gruppen.

²⁵ Sannolikhetsfördelningar är matematiska funktioner som beskriver sannolikheter. Det finns olika typer av fördelningar med olika egenskaper. Exponential-, Gompertz- och lognormalfördelningar som omnämns i texten är olika typer av sannolikhetsfördelningar.

Figur 4 Överlevnadskurvor för gruppen som annars skulle fått lågdos kemoterapi (LDC)



Figur 5 Överlevnadskurvor för gruppen som annars skulle fått standarddos kemoterapi (SDC)



Skillnaden i överlevnad består uteslutande av överlevnad i stadiet för MDS, det vill säga att när sjukdomen väl progredierat till AML är det ingen skillnad i överlevnad mellan Vidaza och jämförelsealternativen. Eftersom det finns för lite information kring den exakta tidpunkten då MDS övergår till AML för att kunna modellera exakt har företaget antagit att patienterna övergår till AML-stadiet 8 cykler (40 veckor) före beräknad död.

För att undvika att modellen inte räknar med en högre chans till överlevnad än för befolkningen i stort har företaget justerat med den normala mortaliteten för åldersgrupperna och den används om överlevnadsmodellerna genererar än lägre risk att avlida i varje modellcykel.

TLV:s bedömning: Kontrollarmens modell passar bra gentemot registerdata vilket antyder att den lognormala sannolikhetsfördelningen är lämplig form för överlevnadsmodellen för BSC-patienter.

För Vidaza-patienter passar däremot lognormal-fördelning sämre. Företagets modell förutspår att 10 % av patienterna fortfarande skulle vara i livet efter 14 år, vilket vi bedömer som osannolikt. En exponentialfördelning hade bättre passform gentemot Kaplan – Meier från AZA-001, men den överlevnadsmodellen framstår som onödigt försiktig när den sätts i relation till uppgifter ur Düsseldorfregistret. Den fördelning som hade näst bäst statistisk passform är en Gompertz-fördelning, och vi gör bedömningen att den är lämpligast att använda för att simulera överlevnaden för Vidaza-patienter. Vidaza-patienter skulle då i genomsnitt leva 1 år och 10 månader längre än BSC-patienter enligt modellen.

Undantaget är överlevnaden för LDC-gruppen där Gompertz-fördelningen ger en alldeles för flack kurva som planar ut runt 32 procent överlevande, vilket är orimligt enligt vår bedömning. För LDC-gruppen passar däremot lognormalfördelning bättre än Gompertz och den har också bäst statistisk passform för den gruppen av Vidaza-patienterna.

Även om överlevnaden justerats ner för två av grupperna riskerar modellen att överskatta långtidsöverlevnaden och vi ser det därför som lämpligare att använda en tidshorisont på 15 år istället för de 22 år som används av företaget.

När det gäller överlevnaden för LDC- och SDC-grupperna måste det tilläggas att modellerna bygger på få patienter och för SDC-gruppen på data som inte är signifikant. Det är en tydlig trend i den underliggande Kaplan–Meier-skattningen men osäkerheten kring vad det betyder i vunna levnadsår är stor.

2.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Livskvalitetsmått i modellen kommer inte från registreringsstudien AZA-001. Istället användes olika källor för att sätta värden på livskvalitetsvikterna. För patienter som behandlas med Vidaza eller BSC genomfördes en separat studie (CALGB 9221) för att utforska påverkan på livskvaliteten för patienter med Vidaza-behandling respektive BSC [6]. I studien uppmättes livskvalitet med ett cancerspecifikt formulär EORTC QLQ-C30²⁶.

För att få fram vikter på en skala från 0 till 1 användes en teknik (en regressionsanalys) från ytterligare en studie [7] som kartlagt QLQ-C30 till EQ-5D. EQ-5D finns i sin tur kartlagt på en skala från 0 till 1 genom en värdering (av beskrivna tillstånd) av ett urval av den brittiska allmänheten (Tabell 2).

Från dag 182 och fram till övergången till AML i modellen antas att Vidaza- och BSC-patienterna har samma livskvalitet som vid den sista mätningen.

Tabell 2 Livskvalitet för Vidaza- och BSC-patienter (i MDS)

	Livskvalitet vid behandlingsdag x			
	0	50	106	182
Vidaza	0,67	0,70	0,74	0,80
BSC	0,67	0,69	0,68	0,72

För patienter med LDC och SDC togs livskvalitetsvikterna i modellen fram på ett liknande sätt, med utgångspunkt från ytterligare en studie som mätte livskvalitet för patienter med MDS och AML [8]. I studien användes formuläret SF-12²⁷ som också omvandlades till användbara livskvalitetsvikter via EQ-5D med hjälp av en kartlägningsstudie [9] (Tabell 3).

Från dag 365 och fram till övergången till AML i modellen antas att LDC- och SDC-patienterna har samma livskvalitet som vid den sista mätningen.

Tabell 3 Livskvalitet för LDC- och SDC-patienter (i MDS)

	Livskvalitet vid behandlingsdag x						
	0	14	42	70	98	182	365
LDC	0,67	0,70	0,71	0,72	0,70	0,85	0,67
SDC	0,66	0,61	0,66	0,69	0,72	0,74	0,83

Efter övergången till AML antar företaget att patienterna i alla behandlingsarmarna har samma livskvalitet som före behandlingen påbörjades för MDS och har satt den till 0,67.

TLV:s bedömning: Resultaten från QLQ-C30 i CALGB-studien visar relativt tydligt att Vidaza-patienterna hade en förbättrad livskvalitet över tid och motsvarande förbättring observerades inte bland BSC-patienterna. Däremot uppstår det osäkerheter i metodiken att omvandla resultat från QLQ-C30 till användbara nyttovikter mellan 0 och 1. Det är dock inte den viktigaste faktorn i modellen och vi finner ingen anledning att justera företagets skattning av patienternas livskvalitet i modellen. Samma resonemang gäller även för patienterna i SDC- respektive LDC-grupperna.

²⁶ EORTC står för European Organisation for Research and Treatment of Cancer. QLQ-C30 är namnet på ett frågeformulär som organisationen utvecklat för att mäta livskvalitet hos cancerpatienter. Formuläret består av 30 frågor uppdelat i 4 dimensioner.

²⁷ SF-12 står för Short Form-12 och är ett frågeformulär med 12 frågor.

2.2 Kostnader och resursutnyttjande

2.2.1 Kostnader för läkemedlet

Enhetskostnaderna i modellen är hämtade från svenska källor. Läkemedelspriser kommer från FASS eller Apoteket AB:s hemsida och kostnader för sjukvård från regionala prislistan för Södra sjukvårdsregionen (Skåne).

En förpackning med Vidaza kostar 4 321 kronor för 100 mg (25 mg/ml). Vidaza parallellimporteras och är upphandlat till ett pris som ligger ungefär 8 % under listpriset. Det kan dock förändras och därför är det listpriset som används i modellen.

I genomsnitt räknar företaget med att det går åt 1,95 förpackning per behandlingstillfälle. Läkemedelskostnaden för Vidaza blir ungefär 600 000 kronor per år. Företaget har utgått från tidpunkten för behandlingsavbrott och extrapolerat resultaten (med en Weibull-fördelning) och därmed räknat fram en genomsnittlig behandlingstid till ganska precis 1 år per patient.

En annan viktig kostnad i modellen är kostnaden för att ge läkemedlet till patienten. Företaget har satt den kostnaden till 5 060 kronor per tillfälle baserat på hur mycket tid som läggs av läkare respektive sjuksköterska.

TLV:s bedömning: Produktresumén rekommenderar en veckas behandling med en 3 veckors viloperiod mellan, vilket blir en cykel på 4 veckor (28 dagar). Patienten ska emellertid utvärderas för att avgöra om kroppen fått vila tillräckligt innan en ny behandlingsvecka inleds och det kan göra att en behandlingscykel i genomsnitt blir längre. I AZA-001 var *medelvärde* 36,1 dagar och även om *medianen* var 28 dagar gör vi bedömningen att det är rimligt med en cykellängd på 35 dagar i modellen.

När det gäller under hur lång tid hela behandlingen pågår hade det varit tveksamt om den hade kunnat beräknas med hjälp av ovanstående Weibull-fördelning eftersom den har andra egenskaper än företagets beräkning av överlevnaden. Längden på behandlingen skulle i så fall troligen underskattas eftersom den inte stämmer överens med den kraftigt avtagande mortaliteten i slutet på överlevnadskurvan. Däremot stämmer egenskaperna för beräkningen av behandlingstiden bättre överens med den beräkning av överlevnaden som TLV bedömer som rimligast. Det framgår om man jämför kostnaden för Vidaza i TLV:s respektive företagets analyser under avsnitt 3, eftersom behandlingstiden för Vidaza inte förändras nämnvärt även om överlevnadskurvorna och tidshorisonten justeras.

2.2.2 Indirekta kostnader

Indirekta kostnader har uppskattats genom att använda inflationsuppräknade schabloner enligt TLV:s allmänna råd. Modellen beräknar ökade indirekta kostnader till 410 000 kronor i företagets grundscenario, vilket har en andel i kostnadseffektkvoten med ungefär 235 000 kr/QALY i resultaten under avsnitt 3 (för patienter som annars skulle fått BSC). I TLV:s grundscenario har indirekta kostnader en andel på 210 000 kr/QALY för samma patientgrupp.

2.3 Biverkningar - oönskade händelser

Företaget har räknat med samma förekomst av oönskade händelser som i den kliniska studien. Kostnaderna för att hantera biverkningar har hämtats från SKL:s KPP-databas (kostnad per patient). Påverkan på patienternas livskvalitet på grund av biverkningar är automatiskt medräknad i livskvalitetsvikterna under stycke 2.1.2, eftersom även patienter som drabbats av biverkningar ingår i studierna om livskvalitet.

3 Resultat – Kostnad per vunnet QALY

3.1 TLV:s grundscenario mot BSC

Jämfört med bästa möjliga omvårdnad (BSC) får Vidaza en kostnadseffektkvot på 1 140 000 kronor per QALY i TLV:s grundscenario (Tabell 4).

Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario:

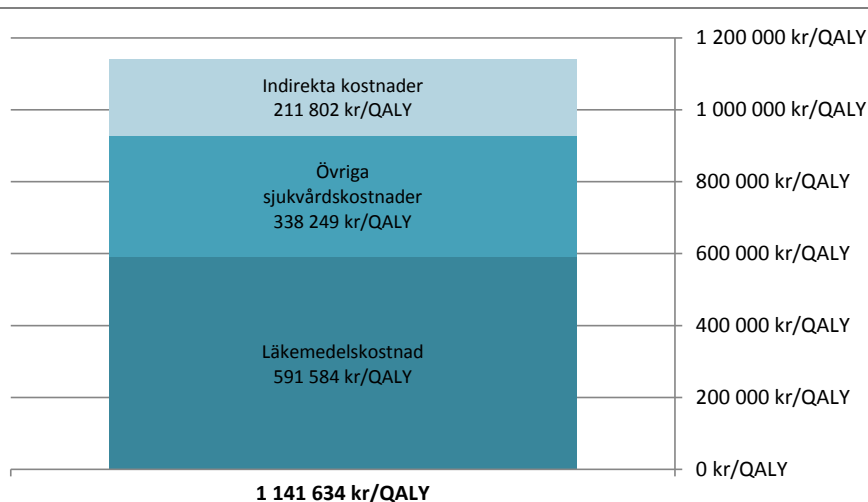
- Överlevnaden för Vidaza-patienter modelleras med en Gompertz-fördelning²⁸
- Tidshorisonten sätts till 15 år

Tabell 4 Resultat i TLV:s grundscenario

	Vidaza	BSC	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	714 024 kr	50 879 kr	663 145 kr
Övriga sjukvårdskostnader	887 450 kr	508 285 kr	379 165 kr
Övriga direkta kostnader			-
Indirekta kostnader	562 487 kr	325 065 kr	237 422 kr
Kostnader, totalt	2 163 960 kr	884 228 kr	1 279 732 kr
Levnadsår (LY)	3,15	1,85	1,30
QALYs	2,41	1,29	1,12
Kostnad per vunnet levnadsår			982 187 kr
Kostnad per vunnet QALY för Vidaza			1 141 634 kr

Figur 6 De olika kostnadsposternas inverkan på resultatet.

Stapeln visar hur mycket de olika kostnaderna i modellen påverkar kostnad per vunnet QALY för Vidaza i företagets grundscenario. Som exempel står läkemedelskostnaden för 590 000 kr/QALY av totalt 1 140 000 kr/QALY för Vidaza jämfört med BSC.



Känslighetsanalyser

Tabell 5 Känslighetsanalyser på TLV:s grundscenario (BSC)

Scenario	Kostnad per vunnet QALY
Tidshorisont: 10 år	1 229 315 kr
Tidshorisont: livstid	1 097 156 kr
Sjukvårdsperspektiv	929 832 kr

²⁸ Sannolikhetsfördelningar är matematiska funktioner som beskriver sannolikheter. Det finns olika typer av fördelningar med olika egenskaper. Exponential-, Gompertz- och lognormalfördelningar som omnämns i texten är olika typer av sannolikhetsfördelningar.

3.2 TLV:s grundscenario mot SDC

Jämfört med standarddos kemoterapi (SDC) får Vidaza en kostnadseffektkvot på 1 060 000 kronor per QALY i TLV:s grundscenario (Tabell 6).

Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario:

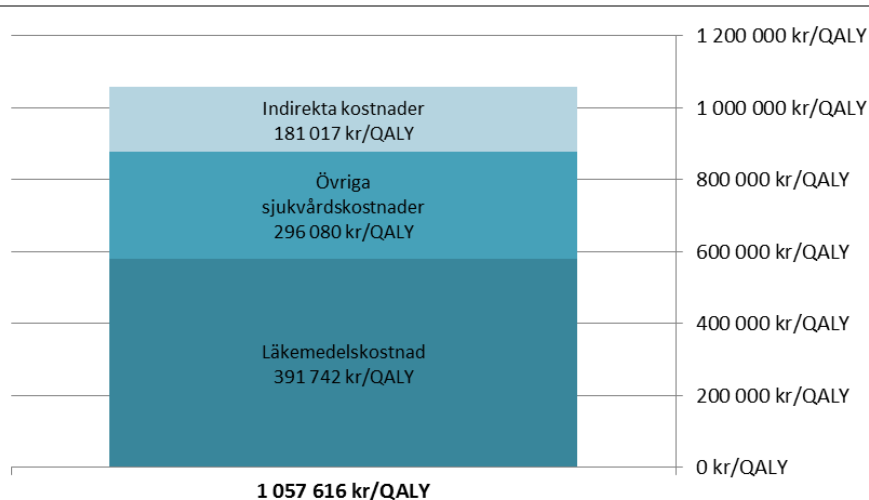
- Överlevnaden för Vidaza-patienter modelleras med en Gompertz-fördelning²⁹
- Tidshorisonten sätts till 15 år

Tabell 6 Resultat i TLV:s grundscenario (SDC)

	Vidaza	SDC	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	759 759 kr	116 909 kr	642 851 kr
Övriga sjukvårdskostnader	853 572 kr	525 701 kr	327 871 kr
Övriga direkta kostnader			-
Indirekta kostnader	458 513 kr	258 060 kr	200 453 kr
Kostnader, totalt	2 071 844 kr	900 670 kr	1 171 174 kr
Levnadsår (LY)	2,92	1,49	1,43
QALYs	2,17	1,06	1,11
Kostnad per vunnet levnadsår			817 397 kr
Kostnad per vunnet QALY för Vidaza			1 057 616 kr

Figur 7 De olika kostnadsposternas inverkan på resultatet.

Stapeln visar hur mycket de olika kostnaderna i modellen påverkar kostnad per vunnet QALY för Vidaza i företagets grundscenario. Som exempel står läkemedelskostnaden för 390 000 kr/QALY av totalt 1 060 000 kr/QALY för Vidaza jämfört med SDC.



Känslighetsanalyser

Tabell 7 Känslighetsanalyser på TLV:s grundscenario (SDC)

Scenario	Kostnad per vunnet QALY
Tidshorisont: 10 år	1 121 899 kr
Tidshorisont: livstid	1 024 291 kr
Sjukvårdsperspektiv	821 402 kr

²⁹ Sannolikhetsfördelningar är matematiska funktioner som beskriver sannolikheter. Det finns olika typer av fördelningar med olika egenskaper. Exponential-, Gompertz- och lognormalfördelningar som omnämns i texten är olika typer av sannolikhetsfördelningar.

3.3 TLV:s grundscenario mot LDC

Jämfört med lågdos kemoterapi (LDC) får Vidaza en kostnadseffektkvot på 890 000 kronor per QALY i TLV:s grundscenario (Tabell 8).

Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario:

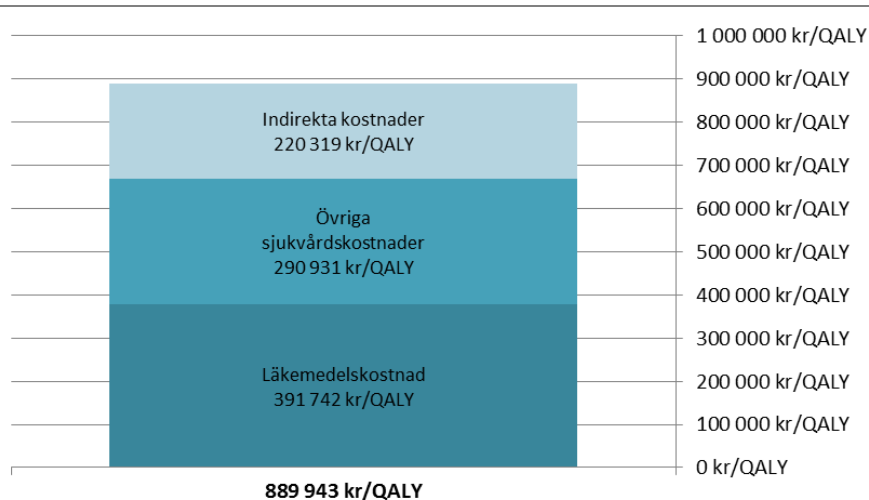
- Överlevnaden för Vidaza-patienter modelleras med en lognormalfördelning³⁰
- Tidshorisonten sätts till 15 år

Tabell 8 Resultat i TLV:s grundscenario (LDC)

	Vidaza	LDC	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	751 455 kr	93 520 kr	657 934 kr
Övriga sjukvårdskostnader	1 102 157 kr	596 700 kr	505 457 kr
Övriga direkta kostnader			-
Indirekta kostnader	707 841 kr	325 065 kr	382 777 kr
Kostnader, totalt	2 561 453 kr	1 015 285 kr	1 546 168 kr
Levnadsår (LY)	3,91	1,85	2,06
QALYs	3,03	1,29	1,74
Kostnad per vunnet levnadsår			749 852 kr
Kostnad per vunnet QALY för Vidaza			889 943 kr

Figur 8 De olika kostnadsposternas inverkan på resultatet.

Stapeln visar hur mycket de olika kostnaderna i modellen påverkar kostnad per vunnet QALY för Vidaza i företagets grundscenario. Som exempel står läkemedelskostnaden för 390 000 kr/QALY av totalt 890 000 kr/QALY för Vidaza jämfört med LDC.



Känslighetsanalyser

Tabell 9 Känslighetsanalyser på TLV:s grundscenario (SDC)

Scenario	Kostnad per vunnet QALY
Tidshorisont: 10 år	964 208 kr
Tidshorisont: livstid	865 219 kr
Sjukvårdsperspektiv	669 625 kr

³⁰ Sannolikhetsfördelningar är matematiska funktioner som beskriver sannolikheter. Det finns olika typer av fördelningar med olika egenskaper. Exponential-, Gompertz- och lognormalfördelningar som omnämns i texten är olika typer av sannolikhetsfördelningar.

3.4 Företagets grundscenario mot BSC

Jämfört med bästa möjliga omvårdnad (BSC) får Vidaza en kostnadseffektkvot på 970 000 kronor per QALY i företagets grundscenario (Tabell 10).

Viktiga antaganden i företagets grundscenario:

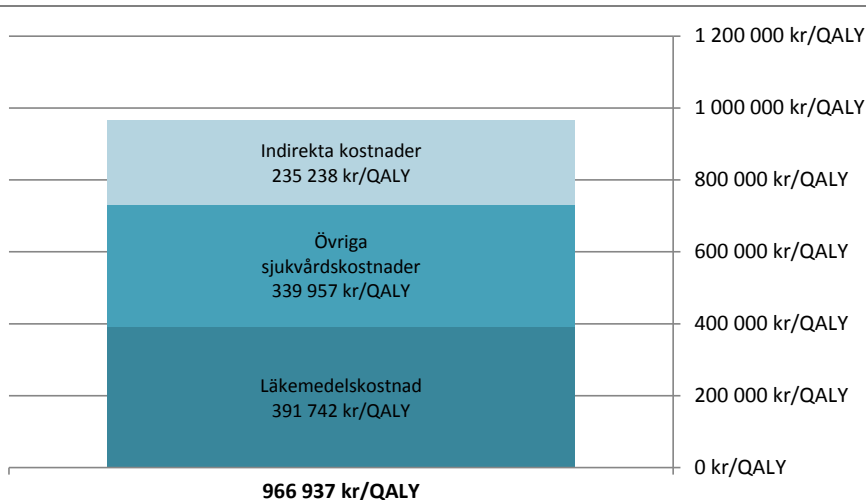
- Överlevnaden för Vidaza-patienter modelleras med en lognormalfördelning
- Tidshorisonten sätts till livstid (22 år)

Tabell 10 Resultat i företagets grundscenario (BSC)

	Vidaza	BSC	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	735 299 kr	51 666 kr	683 633 kr
Övriga sjukvårdskostnader	1 109 638 kr	516 374 kr	593 263 kr
Övriga direkta kostnader			-
Indirekta kostnader	743 755 kr	333 237 kr	410 518 kr
Kostnader, totalt	2 588 692 kr	901 277 kr	1 687 415 kr
Levnadsår (LY)	3,95	1,88	2,07
QALYs	3,06	1,31	1,75
Kostnad per vunnet levnadsår			813 975 kr
Kostnad per vunnet QALY			966 937 kr

Figur 9 De olika kostnadsposternas inverkan på resultatet.

Stapeln visar hur mycket de olika kostnaderna i modellen påverkar kostnad per vunnet QALY för Vidaza i företagets grundscenario. Som exempel står läkemedelskostnaden för 390 000 kr/QALY av totalt 967 000 kr/QALY för Vidaza jämfört med BSC.



Känslighetsanalyser

Tabell 11 Känslighetsanalyser på företagets grundscenario (BSC)

Scenario	Kostnad per vunnet QALY
Tidshorisont: 10 år	1 079 598 kr
Tidshorisont: 15 år	1 008 759 kr
Sjukvårdsperspektiv	731 698 kr

3.5 Företagets grundscenario mot SDC

Jämfört med standarddos kemoterapi (SDC) får Vidaza en kostnadseffektkvot på 890 000 kronor per QALY i företagets grundscenario (Tabell 12).

Viktiga antaganden i företagets grundscenario:

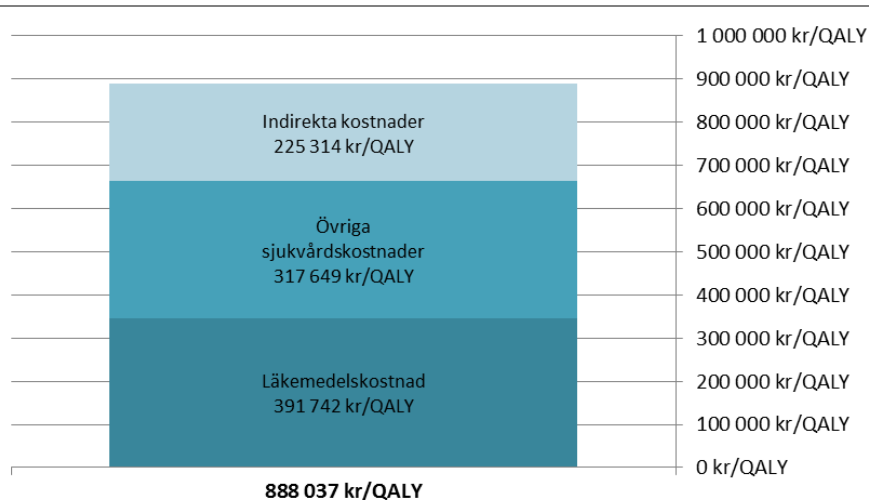
- Överlevnaden för Vidaza-patienter modelleras med en lognormalfördelning
- Tidshorisonten sätts till livstid (22 år)

Tabell 12 Resultat i företagets grundscenario (SDC)

	Vidaza	SDC	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	781 358 kr	116 919 kr	664 439 kr
Övriga sjukvårdskostnader	1 137 475 kr	525 844 kr	611 631 kr
Övriga direkta kostnader			-
Indirekta kostnader	692 002 kr	258 162 kr	433 840 kr
Kostnader, totalt	2 610 835 kr	900 925 kr	1 709 910 kr
Levnadsår (LY)	3,94	1,49	2,45
QALYs	2,99	1,06	1,93
Kostnad per vunnet levnadsår			696 870 kr
Kostnad per vunnet QALY			888 037 kr

Figur 10 De olika kostnadsposternas inverkan på resultatet.

Stapeln visar hur mycket de olika kostnaderna i modellen påverkar kostnad per vunnet QALY för Vidaza i företagets grundscenario. Som exempel står läkemedelskostnaden för 390 000 kr/QALY av totalt 890 000 kr/QALY för Vidaza jämfört med SDC.



Känslighetsanalyser

Tabell 13 Känslighetsanalyser på företagets grundscenario (SDC)

Scenario	Kostnad per vunnet QALY
Tidshorisont: 10 år	981 926 kr
Tidshorisont: 15 år	914 209 kr
Sjukvårdsperspektiv	574 474 kr

3.6 Företagets grundscenario mot LDC

Jämfört med lågdos kemoterapi (LDC) får Vidaza en kostnadseffektkvot på 865 000 kronor per QALY i företagets grundscenario (Tabell 14).

Viktiga antaganden i företagets grundscenario:

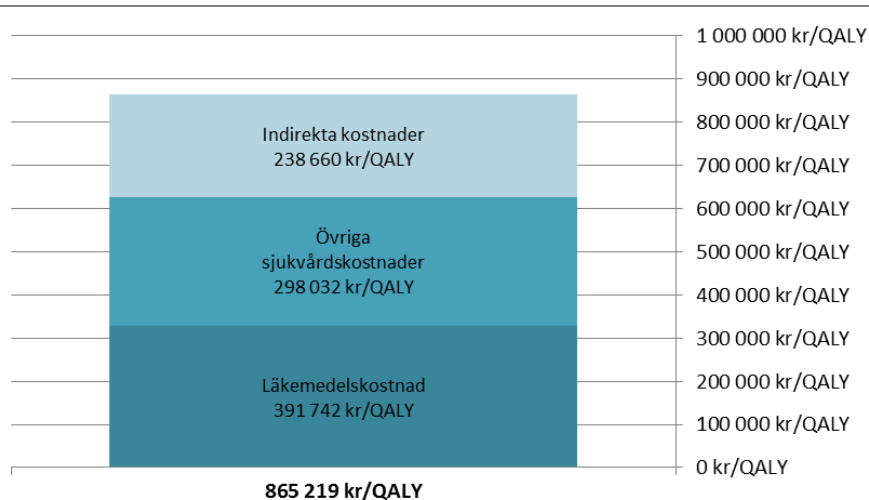
- Överlevnaden för Vidaza-patienter modelleras med en lognormalfördelning
- Tidshorisonten sätts till livstid (22 år)

Tabell 14 Resultat i företagets grundscenario (LDC)

	Vidaza	LDC	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	761 770 kr	95 189 kr	666 581 kr
Övriga sjukvårdskostnader	1 209 993 kr	605 287 kr	604 706 kr
Övriga direkta kostnader			-
Indirekta kostnader	817 164 kr	332 922 kr	484 241 kr
Kostnader, totalt	2 788 927 kr	1 033 398 kr	1 755 529 kr
Levnadsår (LY)	4,30	1,88	2,42
QALYs	3,34	1,31	2,03
Kostnad per vunnet levnadsår			724 338 kr
Kostnad per vunnet QALY för Vidaza			865 219 kr

Figur 11 De olika kostnadsposternas inverkan på resultatet.

Stapeln visar hur mycket de olika kostnaderna i modellen påverkar kostnad per vunnet QALY för Vidaza i företagets grundscenario. Som exempel står läkemedelskostnaden för 865 000 kr/QALY av totalt 1 390 000 kr/QALY för Vidaza jämfört med LDC.



Känslighetsanalyser

Tabell 15 Känslighetsanalyser på företagets grundscenario (LDC)

Scenario	Kostnad per vunnet QALY
Tidshorisont: 10 år	964 208 kr
Tidshorisont: 15 år	889 943 kr
Sjukvårdsperspektiv	626 559 kr

3.7 Samlad bedömning av resultaten

Jämfört med bästa möjliga omvårdnad (BSC) får Vidaza en kostnadseffektkvot på 1 140 000 kronor per QALY i TLV:s grundscenario.

Jämfört med standarddos kemoterapi (SDC) får Vidaza en kostnadseffektkvot på 1 060 000 kronor per QALY i TLV:s grundscenario.

Jämfört med lågdos kemoterapi (LDC) får Vidaza en kostnadseffektkvot på 890 000 kronor per QALY i TLV:s grundscenario.

3.8 TLV:s bedömning av osäkerhet i resultaten

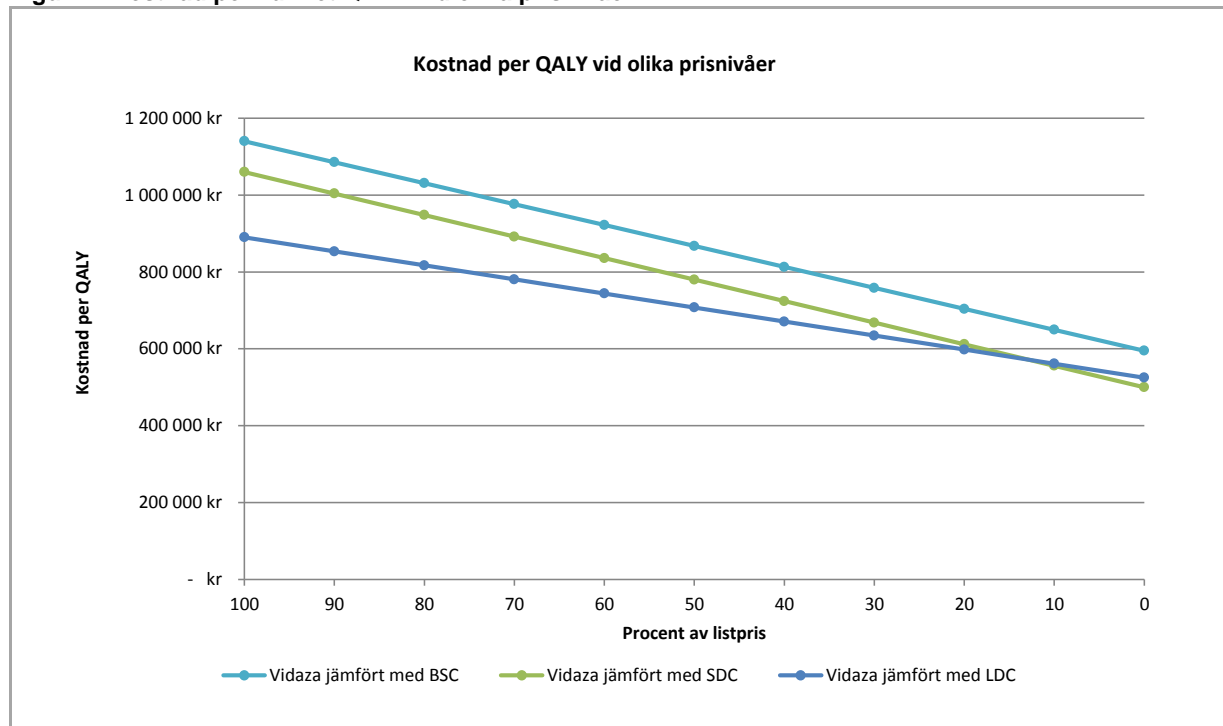
Osäkerheten i resultaten är mycket hög och främst på grund av osäkerhet i överlevnad över längre tid än i den kliniska studien.

Eftersom patienterna i den kliniska studien delades upp i undergrupper är antalet patienter i varje grupp litet vilket ökar osäkerheten om överlevnad. BSC-gruppen och LDC-gruppen hade signifikant bättre resultat för Vidaza i studien, medan det inte var signifikant för SDC-gruppen även om trenden var tydlig till Vidazas fördel. Även svårigheten att välja lämpliga överlevnadsmodeller för att extrapolera resultaten från studien över en längre tid ökar osäkerheten.

4 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

Även om Vidaza skulle tillhandahållas helt utan kostnad kvarstår mer än 500 000 kronor per QALY. Det beror på att det är en hög andel indirekta kostnader och att övriga vårdkostnader finns kvar även när läkemedlet i sig inte kostar något.

Figur 12 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer



5 Referensförteckning

- [1] NordicMDSgroup, "Guidelines for the diagnosis and treatment of Myelodysplastic Syndromes and Chronic Myelomonocytic Leukemia, 5th update," ed, 2011.
- [2] T. D. Ulrik Ringborg, Roger Henriksson, *Onkologi, Andra upplagan*, 2008.
- [3] P. Fenaux, G. J. Mufti, E. Hellstrom-Lindberg, V. Santini, C. Finelli, A. Giagounidis, *et al.*, "Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study," *Lancet Oncol*, vol. 10, pp. 223-32, Mar 2009.
- [4] S. h. förening, "Nationella riktlinjer för diagnostik och behandling av akut myeloisk leukemi hos vuxna," 2012.
- [5] Internetmedicin. (2012, 2013-11-19). *Akut myeloisk leukemi (AML)*. Available: http://www.internetmedicin.se/dyn_main.asp?page=806
- [6] A. B. Kornblith, J. E. Herndon, 2nd, L. R. Silverman, E. P. Demakos, R. Odchimar-Reissig, J. F. Holland, *et al.*, "Impact of azacytidine on the quality of life of patients with myelodysplastic syndrome treated in a randomized phase III trial: a Cancer and Leukemia Group B study," *J Clin Oncol*, vol. 20, pp. 2441-52, May 15 2002.
- [7] L. McKenzie and M. van der Pol, "Mapping the EORTC QLQ C-30 onto the EQ-5D instrument: the potential to estimate QALYs without generic preference data," *Value Health*, vol. 12, pp. 167-71, Jan-Feb 2009.
- [8] M. A. Sekeres, R. M. Stone, D. Zahrieh, D. Neuberg, V. Morrison, D. J. De Angelo, *et al.*, "Decision-making and quality of life in older adults with acute myeloid leukemia or advanced myelodysplastic syndrome," *Leukemia*, vol. 18, pp. 809-16, Apr 2004.
- [9] A. M. Gray, O. Rivero-Arias, and P. M. Clarke, "Estimating the association between SF-12 responses and EQ-5D utility values by response mapping," *Med Decis Making*, vol. 26, pp. 18-29, Jan-Feb 2006.
- [10] EMA, "Assessment report Vidaza (utredningsprotokoll)," 2008.

6 Bilagor

6.1 Bilaga 1 FAB jämfört med WHO:s klassificeringssystem [10]

The diagnosis and classification of MDS can be based on two classification systems, the French-American-British (FAB) classification system and the more recent updated WHO classification system (4) (table 1).

Table 1 FAB and WHO classification systems for MDS

FAB	Blast count in bone marrow	Blast count in peripheral blood	WHO
Refractory anaemia (RA)	< 5%	≤ 1%	Refractory anaemia (RA)
	< 5%	≤ 1%	del(5q) syndrome
Refractory Anaemia with Ringed Sideroblasts (RARS)	< 5% with 15% ringed sideroblasts	≤ 1%	Refractory Anaemia with Ringed Sideroblasts (RARS)
	< 5%		Refractory Cytopenia with Multilineage Dysplasia (RCMD)
Refractory Anaemia with Excess Blasts (RAEB)	5-20	< 5	Refractory anaemia with excess blasts-1 (RAEB-1)
			Refractory Cytopenia with Multilineage Dysplasia and Ringed Sideroblasts (RCMD-RS)
	10-19		Refractory Anaemia with Excess Blasts-2 (RAEB-2)
Refractory Anaemia with Excess Blasts in Transformation (RAEB-T)	21-30	> 5	AML with multilineage dysplasia
AML	> 30		AML
Chronic MyeloMonocytic Leukaemia (CMML)	≤ 20	< 5	Myelodysplastic (WBC < 12x10 ⁹ /l)
			Myeloproliferative disease (WBC > 12x10 ⁹ /l)

6.2 Bilaga 2 IPSS [1]

IPSS for MDS (International Prognostic Scoring System)

(Greenberg et al, 1997)

All patients with MDS have a reduced life expectancy compared to age matched controls. The IPSS is a multivariate analysis of a largely untreated patient population of 816 patients used to evaluate the prognosis of newly diagnosed MDS patients.

All patients (n=816):

Risk group	Score	Median survival (years)	Time to AML transformation (for 25% in years)
Low risk	0	5.7	9.4
INT-1	0.5-1.0	3.5	3.3
INT-2	1.5-2.0	1.2	1.1
High risk	≥2.5	0.4	0.2

Patients below age 60 (n=205):

Risk group	Score	Median survival (years)	Time to AML transformation (for 25% in years)
Low risk	0	11.8	>9.4
INT-1	0.5-1.0	5.2	6.9
INT-2	1.5-2.0	1.8	0.7
High risk	≥2.5	0.3	0.2

Score value

Prognostic variable	0	0.5	1	1.5	2
BM blasts (%)	<5	5-10	-	11-20	21-30
Karyotype ^o	Good	Intermed.	Poor		
Cytopenias*	0/1	2/3			

^o Good: normal, -Y, del(5q), del(20q). Poor: complex (≥ 3 abnormalities) or chromosome 7 anomalies. Intermediate: other abnormalities. * Hemoglobin <100 g/l, ANC <1.8 x 10⁹/l, platelets <100 x 10⁹/l.

6.3 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.

Kostnadsintäktsanalysen 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 per 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 av TLV. 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.