

# Perjeta (pertuzumab)

## Hälsoekonomiskt kunskapsunderlag

### *Utvärderad indikation*

I kombination med trastuzumab och docetaxel hos vuxna patienter med HER2-positiv metastaserad eller lokalt recidiverande icke resektabel bröstcancer som inte tidigare behandlats med anti-HER2-terapi eller kemoterapi för sin metastaserande 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.

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



Anna Märta Stenberg  
t.f. Generaldirektör, TLV

**Projektgrupp:**

Jonathan Lind Martinsson (hälsoekonom), Laila Straubergs (medicinsk utredare) och Johanna Mörnefält (jurist).

**Vetenskapliga experter:**

Vetenskapliga experter i ärendet har varit Nils-Olof Bengtsson överläkare och sektionschef, Bröst-GI sektionen Cancercentrum NUS och Mariann Iiristo 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: Roche AB  
Diarienummer: 3675/2012

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

---

- Perjeta (pertuzumab) är avsett att användas i kombination med trastuzumab och docetaxel hos vuxna patienter med HER2-positiv metastaserad eller lokalt recidiverande icke resektabel bröstcancer som inte tidigare behandlats med anti-HER2-terapi eller kemoterapi för sin metastaserande sjukdom.
- Perjeta ges som intravenös infusion var tredje vecka tillsammans med Herceptin (trastuzumab) och docetaxel.
- Perjeta (i kombination med Herceptin och docetaxel) har i den kliniska registreringsstudien visat på en ökad progressionsfri överlevnad (6,1 månad) gentemot enbart Herceptin och docetaxel.
- Det mest relevanta jämförelsealternativet till Perjeta i kombination med Herceptin och docetaxel bedöms vara enbart Herceptin och docetaxel.
- Det som påverkar kostnaden per vunnet QALY mest är kostnaden för Perjeta.
- Andra viktiga faktorer i modellen är:
  - Långtidsöverlevnad i modellen.
  - Kostnaden för Herceptin.
- I TLV:s grundscenario kostar behandling med Perjeta 1,3 miljoner kronor mer än enbart Herceptin och docetaxel, baserat på listpris för Perjeta utan rabattavtal.
- Enligt TLV:s bedömning är den bästa uppskattningen av kostnaden per vunnet QALY 2 600 000 kronor.
- Priset för Perjeta som används i den hälsoekonomiska modellen är 27 520 kronor per förpackning (420mg).
- Om kostnaden för Herceptin som ska användas tillsammans med Perjeta räknas på pris per milligram sänks kostnaden per vunnet QALY marginellt till 2 565 000 kronor.
- Osäkerheten i resultaten bedöms som medelhög beroende på osäkerheter kring patienternas långtidsöverlevnad.

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

# Innehåll

---

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| <b>1</b> | <b>Klinisk sammanfattning .....</b>  | <b>1</b>  |
| 1.1      | Läkemedlet .....   | 1         |
| 1.1.1    | Indikation.....  | 1         |
| 1.1.2    | Verkningsmekanism.....   | 1         |
| 1.1.3    | Dosering/administrering .....  | 1         |
| 1.1.4    | Biverkningar.....  | 2         |
| 1.2      | Klinisk dokumentation som ligger till grund för den hälsoekonomiska modellen ..... | 2         |
| 1.3      | Aktuella behandlingsrekommendationer och jämförelsealternativ .....                | 5         |
| 1.3.1    | Aktuella behandlingsrekommendationer .....   | 5         |
| 1.3.2    | Jämförelsealternativ .....   | 5         |
| <b>2</b> | <b>Hälsoekonomisk modell .....</b>   | <b>7</b>  |
| 2.1      | Effektmått.....  | 8         |
| 2.1.1    | Klinisk effekt .....   | 8         |
| 2.1.2    | Hälsorelaterad livskvalitet .....  | 10        |
| 2.2      | Kostnader och resursutnyttjande.....   | 10        |
| 2.2.1    | Kostnader per förpackning för läkemedel .....                                      | 10        |
| 2.2.2    | Dosering och behandlingstid .....  | 11        |
| 2.2.3    | Vårdkostnader och resursutnyttjande .....  | 12        |
| 2.2.4    | Indirekta kostnader.....   | 12        |
| 2.3      | Biverkningar (oönskade händelser) .....  | 13        |
| 2.3.1    | Livskvalitet .....   | 13        |
| 2.3.2    | Kostnader .....  | 13        |
| <b>3</b> | <b>Resultat – Kostnad per vunnet QALY .....</b>                                    | <b>14</b> |
| 3.1      | TLV:s grundscenario .....  | 14        |
| 3.2      | TLV:s känslighetsanalyser .....  | 14        |
| 3.3      | Företagets grundscenario.....  | 15        |
| 3.4      | Företagets känslighetsanalyser .....   | 16        |
| 3.5      | Osäkerhet i resultaten .....   | 16        |
| <b>4</b> | <b>Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer .....</b>                          | <b>17</b> |
| 4.1      | Kostnad per vunnet QALY för Perjeta och listpriset på Herceptin.....               | 17        |
| 4.2      | Kostnad per vunnet QALY för Perjeta och rabattsatser på Herceptin.....             | 18        |
| <b>5</b> | <b>Kommentarer från vetenskapliga experter och myndigheter .....</b>               | <b>19</b> |

# 1 Klinisk sammanfattning

---

Hos kvinnor är bröstcancer den vanligaste tumörsjukdomen och svarar för ungefär 30 % av alla nydiagnostiserade cancerfall bland kvinnor i Sverige. Vid en så kallad HER2<sup>1</sup>-positiv bröstcancer sker en överproduktion av HER2, ett protein som normalt uttrycks i låga nivåer i frisk bröstvävnad. Överproduktionen av HER2 leder bland annat till en ökad celledelning och celltillväxt. Denna typ av bröstcancer tenderar att vara mer aggressiv än icke HER2-positiv bröstcancer och med en ökad risk för spridning och återfall.

Enligt Socialstyrelsens preliminära riktlinjer för bröstcancervård [1] är medianöverlevnaden idag cirka 2 år vid metastaserad bröstcancer, men längre för yngre personer. Cirka 20-25 procent får återfall, vanligtvis i form av metastaser i skelett, lungor eller lever. Överlevnaden för hela patientgruppen är endast ett eller några år men undantag finns och vissa kan leva 10 år eller mer med en god livskvalitet. För HER2-positiv metastaserad bröstcancer finns vad TLV känner till inte lika omfattande statistik att tillgå. Företagets egen uppföljning av deras registreringsstudie visar på en överlevnad omkring 38 månader för den grupp som fick trastuzumab i kombination med docetaxel [2] (se 1.2). Liknande siffror har presenterats av bland annat en två-årig studie i USA [3] (n=1023) där medianöverlevnaden var ungefär 40 månader för kvinnor under 65 år och 31 månader för kvinnor över 65 år och en femårig studie från Tyskland (n=118) visade på en överlevnad på 34 månader (0-277+ månader) för patientgruppen [4]. Prognosen var dock sämre vid hjärnmetastaser med en medianöverlevnad på 6 månader.

## 1.1 Läkemedlet

### 1.1.1 Indikation

Perjeta (pertuzumab) är avsett att användas i kombination med Herceptin (trastuzumab) och docetaxel hos vuxna patienter med HER2-positiv metastaserad eller lokalt recidiverande (återkommande), icke resektabel (ej möjlig att operera bort) bröstcancer som inte tidigare behandlats med anti-HER2-terapi (läkemedel som blockerar HER2-uttrycket) eller kemoterapi för sin metastaserande sjukdom.

### 1.1.2 Verkningsmekanism

HER2 är en tillväxtfaktor-receptor och medlem av EGFR<sup>2</sup>-familjen. HER består av fyra strukturellt besläktade receptorer: HER1/EGFR, HER2, HER3, HER4 som alla är involverade i ett komplext biologiskt signalnätverk som kontrollerar olika cellulära processer i kroppen, t ex nybildning av blodkärl (angiogenes), celledelning (differentiering), celltillväxt (proliferation) och metastasering. För att HER ska kunna aktivera det intracellulära signalnätverket krävs att receptorn binder dimerer (kopplar ihop sig) med andra HER. Pertuzumab hindrar denna dimerbindning.

### 1.1.3 Dosering/administrering

Behandlingen inleds med en laddningsdos (840 mg) som ges som en intravenös infusion under 60 minuter. Därefter ges Perjeta (420 mg, 30-60 minuter) som underhållsbehandling var tredje vecka. En observationsperiod på 30 till 60 minuter rekommenderas efter varje Perjeta-infusion.

Enligt dagens indikation är Perjeta avsett att användas i kombination med trastuzumab (Herceptin) och docetaxel.

---

<sup>1</sup> HER2 - Human epidermal tillväxtfaktor-receptor 2 (Human Epidermal growth factor Receptor)

<sup>2</sup> EGFR epidermal tillväxtfaktor receptor (Epidermal Growth Factor Receptor)

### ***Dosering trastuzumab:***

Efter en första laddningsdos (8 mg/kg) ges trastuzumab som underhållsbehandling var tredje vecka (6 mg/kg).

### ***Dosering docetaxel:***

Rekommenderad docetaxeldos är 75 mg/m<sup>2</sup> var tredje vecka. Dosen kan höjas till 100 mg/m<sup>2</sup> om den initiala dosen tolererats väl.

Läkemedlen ska ges efter varandra. Perjeta och trastuzumab kan ges i valfri ordning. Docetaxel ska ges efter Perjeta och trastuzumab.

Behandlingen med Perjeta ska fortgå fram till sjukdomsprogress eller ohanterlig toxicitet.

### **1.1.4 Biverkningar**

Enligt produktresumén har säkerhetsprofilen av Perjeta utvärderats hos mer än 1400 patienter. De flesta biverkningar som presenteras i produktresumén rapporteras som mycket vanliga, täcker in de flesta allvarlighetsgrader och inkluderar ett spektrum från hosta, torr hud och smakförändringar till febril neutropeni med dödlig utgång. Enligt produktresumén var de vanligaste allvarliga biverkningarna neutropeni, febril neutropeni (13,8%), och diarré (7,9%). Diarré och febril neutropeni var vanligast under de första behandlingscyklerna med en minskande förekomst i senare cykler. Viktigt att notera är dock att pertuzumab är avsett att ges i kombination med trastuzumab och docetaxel, så skedde även i CLEOPATRA-studien (företagets registreringsstudie), varför det är svårt att säkerställa den exakta kopplingen mellan Perjeta och respektive biverkning. (Se även 1.2)

## **1.2 Klinisk dokumentation som ligger till grund för den hälso-ekonomiska modellen**

Den studie som ligger till grund för EMA:s godkännande av Perjeta, samt utgör grunden i företagets hälsoekonomiska modell är en randomiserad, dubbelblind och placebokontrollerad, fas-3 multicenterstudie (CLEOPATRA) [5]. Studien syftade till att utvärdera effekten och säkerheten av kombinationen pertuzumab, trastuzumab och docetaxel vid första linjens behandling hos HER2-positiva patienter med metastaserad eller lokalt recidiverande, icke resektabel bröstcancer.

Totalt inkluderades 808 patienter och randomiserades enligt nedan:

- Pertuzumab+trastuzumab+docetaxel (n=402)
- Placebo+trastuzumab+docetaxel (n=406)

Till inklusionskriterierna hörde bland annat en funktionsstatus på ECOG<sup>3</sup> 0-1 och en vänsterkammarmfunktion, uttryckt med LVEF<sup>4</sup>, över 50% vid studiestart

Det primära effektmåttet var progressionsfri överlevnad bedömd av en oberoende bedömningsnämnd och definierad som tid från randomisering till första dokumenterade sjukdomsprogression enligt RECIST<sup>5</sup> kriterierna, eller död (oavsett orsak) inom 18 veckor efter sista tumörbedömningen.

---

<sup>3</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 1).

<sup>4</sup> LVEF=Left ventricular ejection fraction = ejektionsfraktionen för vänsterkammaren, är ett mått på hjärtats vänsterkammardysfunktion. Ju lägre procentvärde desto sämre funktion.

<sup>5</sup> RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors är publicerade regler som definierar när cancerpatienter under behandling förbättras ("respond"), förbli oförändrade ("stable") eller försämras ("progression") De ursprungliga kriterierna publicerades i februari 2000 i samarbete mellan European Organization for Research

De sekundära effektmåtten inkluderade total överlevnad, progressionsfri överlevnad enligt behandlande läkares bedömning, objective response rate (ORR)<sup>6</sup> och säkerhet.

Patienter med hjärnmetastaser eller som tidigare erhållit en kumulativ dos av doxorubicin över 360mg/m<sup>2</sup> exkluderades. Enligt produktresumén är data för patienter med lokalt recidiverande icke resektabel sjukdom mycket begränsad. Cirka 40% av patienterna inkluderades i Europa, 30% Asien och 30% i Nord- och Sydamerika. I studien rekommenderades minst sex cykler av docetaxel, i de fall cytostatikabehandlingen behövde avbrytas fortsatte behandlingen med pertuzumab och trastuzumab fram till sjukdomsprogression.

Tumörbedömning och LVEF utvärderades vid baslinjen och därefter var 9:e vecka. ECOG och blodprover togs vid varje cykel medan biverkningarna utvärderades kontinuerligt enligt NCI-CTCAE<sup>7</sup>.

Ungefär hälften (46,5%) av patienterna i respektive behandlingsgrupp hade tidigare fått neoadjuvant eller adjuvant behandling för sin bröstcancer. De flesta hade fått cytostatika (antracyklininnehållande) eller hormonbehandling. Fyrtiofem procent hade tidigare fått strålbehandling och median LVEF var vid inklusionen 65% (50-88%). Tolv procent i pertuzumabgruppen och 10% i placebogrupperna hade tidigare fått trastuzumab. Enligt EMA är det en lägre andel än vad som kan förväntas av klinisk praxis i västvärlden, framförallt reagerade man över den låga andelen som tidigare fått trastuzumab. Man anser ändå att resultaten från CLEOPATRA-studien är kliniskt relevanta och applicerbara på Europa. På begäran av EMA genomförde företaget ytterligare en analys [2] av den totala överlevnaden, ett år efter cut-off dagen för det primära effektmåttet progressionsfri överlevnad. Byte av behandling från placebo till pertuzumab var inte tillåten innan den uppföljande analysen. De resultat som presenteras i detta kunskapsunderlag är hämtade från både originalartikeln för CLEOPATRA och uppföljningen. Tabell 1 visar en översikt av utvalda resultat.

Medianåldern i CLEOPATRA var 54 år och en majoritet var post-menopausala (63,5%), men bara 16% var **≥65 år**. **Ungefär hälften av de inkluderade patienterna** hade tidigare fått (neo-) adjuvant behandling. Något fler patienter i pertuzumabgruppen hade en bättre funktionsstatus (ECOG 0) vid studiestart än placebogrupperna (68,2% jämfört med 61,1% i placebogrupperna). EMA bedömer dock att det inte har haft någon signifikant påverkan på resultaten. Figur 1 illustrerar den progressionsfria överlevnaden.

**Tabell 1 Sammanfattning av resultaten från CLEOPATRA-studien**

|   | <b>pertuzumab+<br/>trastuzumab+<br/>docetaxel</b> | <b>placebo+<br/>trastuzumab+<br/>docetaxel</b> | <b>Hazard ratio<br/>(KI) /p-värde</b> |
|---|---|--|---------------------------------------|
| Progressionsfri överlevnad<br>(oberoende bedömning)                           |   |  |                                       |
| <i>Alla patienter</i>   |   |  |                                       |
| Antal patienter som<br>progredierat   | 131 (47,5%)                                       | 242 (59%)                                      | 0,62                                  |
| Antal månader (median)  | 18,5  | 12,4   | (0,51;0,75)/<0,0001                   |
| Progressionsfri överlevnad<br>(oberoende bedömning)                           |   |  |                                       |
| <i>Patienter med tidigare kemoterapi<br/>och trastuzumabbehandling (n=88)</i> |   |  |                                       |
| Antal månader (median)  | 16,9  | 10,4   | 0,62 (0,35;1,07)                      |

and Treatment of Cancer (EORTC), National Cancer Institute (NCI) i USA och National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group.

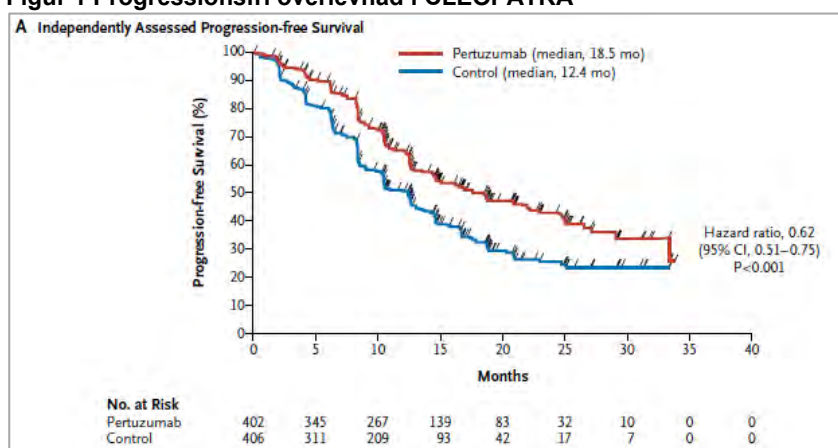
<sup>6</sup> ORR = andelen patienter med en fullständig respons (CR, complete respons) plus partiell respons (PR) på cancerbehandlingen.

<sup>7</sup> NCI-CTCAE=National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0

|   |               |               |                                |
|---|---------------|---------------|--------------------------------|
| Progressionsfri överlevnad (oberoende bedömning)                  |               |               |                                |
| <i>Patienter med tidigare kemoterapi utan trastuzumab (n=288)</i> |               |               |                                |
| Antal månader (median)  | 21,6          | 12,6          | 0,60 (0,43;0,83)               |
| Total överlevnad  |               |               |                                |
| Antal avlidna   | 113 (28,1%)   | 154 (37,9%)   | 0,66 (0,52-0,84)/0,0008        |
| Antal månader (median)  | Ej uppnått    | 37,6          |                                |
| Tumörrespons (ORR)  |               |               |                                |
| Antal patienter med mätbar sjukdom vid baslinjen*                 | 343           | 336           |                                |
| ORR   | 80,2% (N=275) | 69,3% (n=233) | Skillnad ORR 10,8% (4,2-17,5%) |
| KI 95%  | (75,6;84,3)   | (64,1;74,2)   |                                |
| Komplett respons  | 5,5% (n=19)   | 4,2% (n=14)   |                                |
| Partiell respons  | 74,% (n=256)  | 65,2% (n=219) |                                |

\*enligt den oberoende bedömningen

**Figur 1 Progressionsfri överlevnad i CLEOPATRA**



För att identifiera eventuella pertuzumab-relaterade biverkningar gavs den första laddningsdosen av pertuzumab en dag innan trastuzumab och docetaxel i CLEOPATRA-studien. De biverkningar som presenteras i studien är som tidigare nämnts biverkningar som uppkommit vid kombinationsbehandlingen med trastuzumab + docetaxel ± pertuzumab.

Andelen patienter med grad 3-4 biverkningar var likartad i båda behandlingsgrupperna (73,5% i pertuzumabgruppen respektive 72% i placebogrupperna). Diarré, utslag, mukosal<sup>8</sup> inflammation, febril neutropeni och torr hud var de biverkningar som rapporterades mer frekvent i pertuzumabgruppen jämfört med placebogrupperna. De vanligaste biverkningarna i pertuzumabgruppen, oavsett svårighetsgrad, var diarré (66,8%), alopecia (60,9%, håravfall) och neutropeni (52,8%, låga värden av vita blodkroppar). De vanligaste grad 3-4 biverkningarna var neutropeni (48,9%), febril neutropeni (13,8%), leukopeni (12,3%) och diarré (7,9%). **För patienter med asiatiskt ursprung var förekomsten av febril neutropeni av grad ≥3 högre både i pertuzumab- och placebogrupperna jämfört personer av annat ursprung. I pertuzumabgruppen var andelen 25,6% och i placebogrupperna 8,5%.**

Den vanligaste dödsorsaken var sjukdomsprogression. I CLEOPATRA-studien var antalet dödsfall på grund av en oönskad händelse lika i båda grupperna; 2% (n=8) i

<sup>8</sup> Mukosa är den medicinska benämningen på slemhinna.



pertuzumabgruppen jämfört med 2,5% (n=10) i placebogruppen. I produktresumén som enligt företaget presenterar endast dödsfall från CLEOPATRA-studien som har konstaterats vara behandlingsrelaterade är siffrorna något lägre (1,2% i pertuzumabgruppen respektive 1,5% i placebogruppen.)

Nästan dubbelt så många patienter med vänsterkammardysfunktion rapporterades i placebogruppen (8,3%) jämfört med dem som fick pertuzumab (4,4%). Bland de patienter som uppvisade en vänsterkammardysfunktion redan vid baslinjen var andelen som försämrades med  $\geq 10\%$  eller som uppvisade LVEF  $< 50\%$  3,8% för pertuzumabgruppen jämfört med 6,6% för placebogruppen.

**TLV:s bedömning:** I CLEOPATRA-studien visade kombinationen pertuzumab+trastuzumab+docetaxel på en ökad progressionsfri överlevnad (6,1 månader i median) jämfört med enbart trastuzumab+docetaxel.

Eftersom Perjeta i studien gavs i kombination med trastuzumab och docetaxel är det svårt att urskilja en tydlig koppling mellan enskilt läkemedel och respektive biverkning. De vanligaste biverkningarna av allvarligare karaktär (grad 3-4) i studien inkluderade neutropeni, febril neutropeni, leukopeni och diarré. Värt att notera är att i en fas 2-studie [6] som utvärderade neoadjuvant behandling av pertuzumab och trastuzumab till kvinnor i ett tidigare cancerstadium uppvisade kombinationen pertuzumab och trastuzumab endast enstaka fall av grad  $\geq 3$  biverkningar. De grupper som däremot fick trastuzumab, pertuzumab eller båda i kombination med docetaxel uppvisade biverkningsfrekvenser som mer liknar om dem som sågs i CLEOPATRA. Detta skulle kunna indikera att delar av biverkningarna som sågs i CLEOPATRA är kopplade till docetaxel eller kombinationen snarare än pertuzumab.

### 1.3 Aktuella behandlingsrekommendationer och jämförelsealternativ

#### 1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Svenska bröstcancergruppens nationella riktlinjer för behandling av bröstcancer (2013) [7] rekommenderar trastuzumab i kombination med taxaner till patienter med verifierad HER2/neu-positiv sjukdom som fått återfall. För patienter som sviktat på trastuzumab + kemoterapi rekommenderas trastuzumab + capecitabin, alternativt kan lapatinib (Tyverb) + capecitabin övervägas framförallt vid hjärnmetastaser.

Socialstyrelsen publicerade nya preliminära nationella riktlinjer för bröstcancer i mars 2013 [1]. Här rekommenderas att hälso- och sjukvården bör erbjuda cytostatika och trastuzumab som första linjens palliativa behandling vid metastaserad och HER2-positiv bröstcancer (rekommendationsgrad 4). I riktlinjerna nämns även behandling med cytostatika och lapatinib som palliativ behandling i första linjen vid HER2-positiv bröstcancer och fjärrmetastaser (rekommendationsgrad 9). I andra linjens palliativa behandling nämns kemoterapi och lapatinib (rekommendationsgrad 10).

Enligt TLV:s expert förekommer det att trastuzumab ges tillsammans med vinorelbin som alternativ till docetaxel baserat på en skandinavisk jämförande studie mellan preparaten [8].

Enligt företaget rekommenderas pertuzumab i kombination med trastuzumab och en taxan sedan 2012 av amerikanska National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

#### 1.3.2 Jämförelsealternativ

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

Företaget bedömer att trastuzumab (Herceptin) i kombination med docetaxel är det mest relevanta jämförelsealternativet.

**TLV:s bedömning:** TLV håller med företaget om att bästa jämförelsealternativet bör vara trastuzumab i kombination med docetaxel, då pertuzumab är avsett som tillägg till kombinationen av trastuzumab och docetaxel.

Socialstyrelsens nya preliminära riktlinjer rekommenderar att hälso- och sjukvården bör erbjuda trastuzumab i kombination med cytostatika för den aktuella behandlingsnivån. Även lapatinib i kombination med kemoterapi omnämns i riktlinjerna men med en låg rekommendationsgrad.

## 2 Hälsoekonomisk modell

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

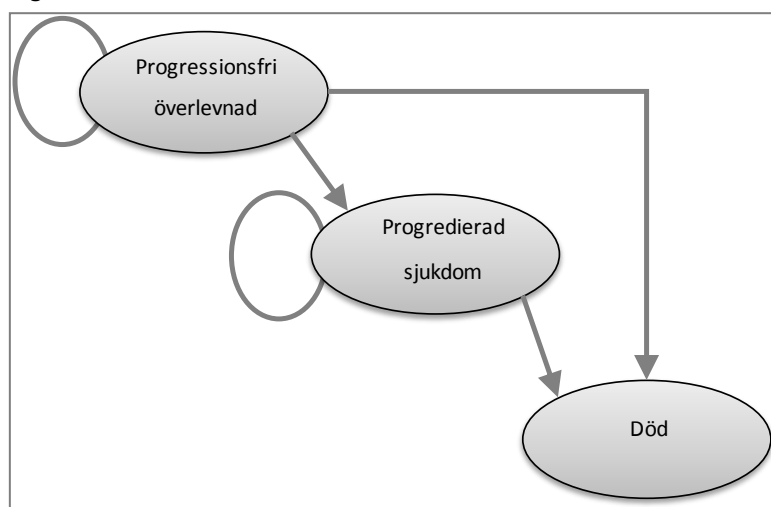
Eftersom det inte finns en komplett kostnadseffektivitetsstudie (i CLEOPATRA fångas till exempel inte all förbrukning av sjukvårdstjänster) för Perjeta behövs en modell för att fånga kostnader som förknippas med patientens olika tillstånd. Även uppskattningen av överlevnaden från den underliggande kliniska studien CLEOPATRA 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 Perjeta och Herceptin. Som jämförelsealternativ används behandling med enbart Herceptin och docetaxel enligt avsnitt 5. Kostnader och effekter har diskonterats med 3 % i modellen.

Företaget har tilldelat patienterna i modellen liknande karaktäristika som i den kliniska studien. Vid inträde i modellen är patienternas genomsnittsålder 53,5 år vilket motsvarar medianåldern i CLEOPATRA. Även patienternas längd och vikt är hämtade från CLEOPATRA.

Företagets överlevnadsmodell har tre stadier: progressionsfri överlevnad, progredierad sjukdom och död (Figur 2). Alla patienter går in i modellen i stadiet för progressionsfri överlevnad. Övergångssannolikheterna mellan stadierna bygger i huvudsak på effektmåttet total överlevnad och progressionsfri överlevnad från den kliniska studien. En cykel i modellen är en månad lång. Modellens tidshorisont är 30 år i företagets grundscenario.

**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 vanlig när det gäller cancerläkemedel och vi gör bedömningen att den fångar alla relevanta kostnader och effekter för Perjeta-behandling.

Tidshorisonten på 30 år för den här patientpopulationen är enligt vår bedömning orimligt lång. Vi har därför valt en tidshorisont på 15 år i TLV:s grundscenario, eftersom vi anser att osäkerheten i överlevnadsmodellerna därefter blir för stor i det här fallet i avsaknad av extern validitet av långtidsöverlevnaden. Även TLV:s expert gör bedömningen att en tidshorisont på 30 år är för lång.

## 2.1 Effektmått

### 2.1.1 Klinisk effekt

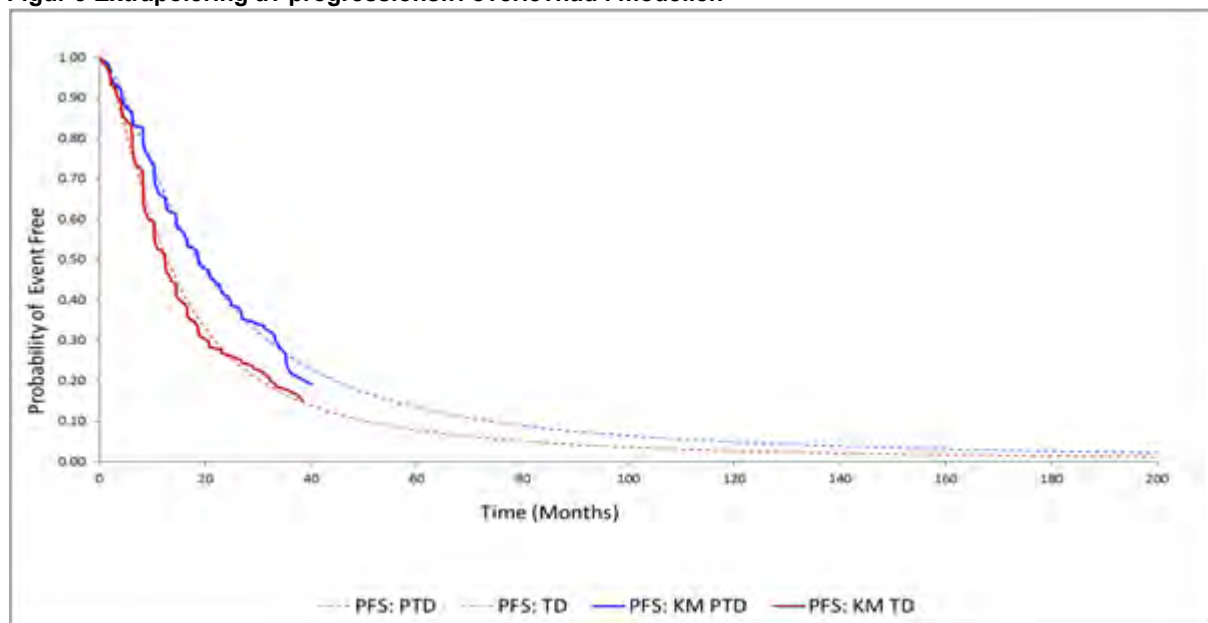
De viktigaste kliniska effektmåtten i modellen är progressionsfri överlevnad och total överlevnad från CLEOPATRA-studien. För att dra slutsatser om klinisk effekt i överlevnadsstudier räcker det vanligtvis med att jämföra **medianvärden** och riskkvoter. Man får oftast inte fram överlevnad som **medelvärde** 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 sannolikhetsfördelningar<sup>9</sup>. Olika modeller har valts för respektive överlevnadskurva efter den statistiska passformen gentemot Kaplan - Meier-skattningen från CLEOPATRA. Modellen räknar fram att en patient som behandlas med Perjeta lever i genomsnitt 8 månader längre än patienterna som inte får det. Skillnaden i överlevnad består uteslutande av progressionsfri överlevnad, det vill säga när sjukdomen väl progredierat är det ingen skillnad i överlevnad.

För progressionsfri överlevnad passade log-logistiska sannolikhetsfördelningar bäst gentemot överlevnaden i studien (Figur 3).

En del patienter avlider också utan att progression i sjukdomen konstaterats och går därmed direkt över till stadiet för död i modellen. För den risken har företaget använt antingen uppgifter från CLEOPATRA eller mortaliteten för motsvarande åldersgrupp i Sverige och valt det som gav den högsta risken vid varje tidpunkt, eftersom bröstcancerpatienter troligen inte har lägre mortalitet än befolkningen i genomsnitt.

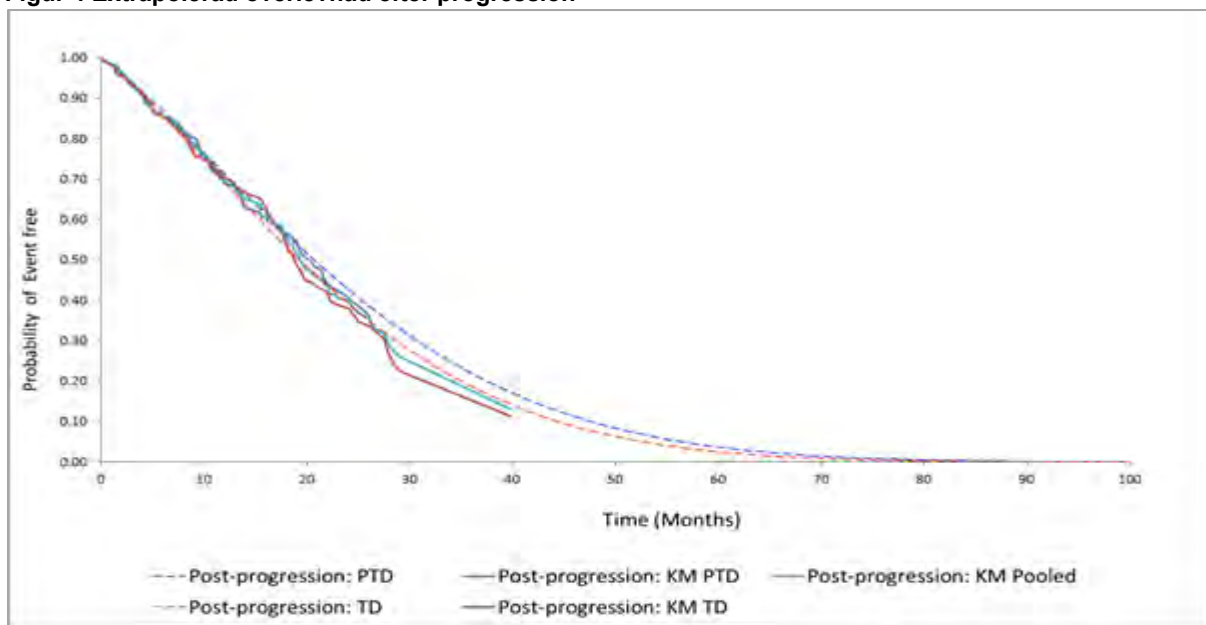
**Figur 3 Extrapolering av progressionsfri överlevnad i modellen**



<sup>9</sup> Sannolikhetsfördelningar är matematiska funktioner som beskriver sannolikheter. Det finns olika typer av fördelningar med olika egenskaper. Log-logistisk respektive gammafördelning som omnämns i kunskapsunderlaget är två olika typer av fördelningar.

För överlevnad efter progression har företaget utgått från en Kaplan - Meier-skattning från en uppföljande analys i CLEOPATRA. För både Perjeta-gruppen och kontrollgruppen i studien passade gammafördelningar bäst och i företagets grundscenario används två olika gammafördelningar för att extrapolera överlevnaden för respektive grupp. Modellen går även att ställa om så att en sammanvägd gammafördelning (poolad) används för bägge grupperna, eftersom överlevnadsvinsten med Perjeta består i att progression i sjukdomen fördröjs och det inte är någon direkt skillnad för överlevnad efter progression. Sannolikheten för att avlida är därmed densamma för alla patienter efter progression i det sammanvägda scenariot.

**Figur 4 Extrapolerad överlevnad efter progression**



**TLV:s bedömning:** Extrapoleringen för progressionsfri överlevnad har en relativt bra passform gentemot CLEOPATRA-studien. Företaget har också visat att man testat andra sannolikhetsfördelningar gentemot Kaplan - Meier-skattningen och valt de som passar bäst.

Extrapoleringen av överlevnad efter progression passar något sämre gentemot CLEOPATRA och Kaplan - Meier-skattningen antyder att det inte är någon skillnad i överlevnad mellan armarna när sjukdomen väl progredierat. Det vill säga att hela överlevnadsvinsten för Perjeta består i att progression fördröjs. Därför bör den poolade varianten, där bägge armarna slås ihop till en, användas i modellen för att extrapolera överlevnad efter progression.

Företaget har även valt att använda Kaplan-Meier under den första tidsperioden i modellen och därefter extrapolera med sannolikhetsfördelningar. Vi anser i det här fallet att sannolikhetsfördelningarna har en tillräckligt hög intern validitet att de bör användas under hela modellens tidsförlopp, eftersom de enligt vår bedömning har en högre generaliserbarhet gentemot överlevnadskurvor för en verklig patientpopulation [9].

Även om modellerna passar bra måste alltid en rimlighetsbedömning göras av om de verkligen ger en riktig bild av sjukdomsförloppet bortanför studieperioden. I det här fallet har företaget valt att ha en tidshorisont på 30 år vilket vi bedömer som en för lång period. Vi har därför valt en tidshorisont på 15 år i TLV:s grundscenario, eftersom det i det här fallet enligt vår bedömning är alltför osäkert att räkna med effekter över en längre tidshorisont utan bättre extern validitet av modellens skattning av överlevnaden efter lång tid. Enligt TLV:s experter finns det sparsamt med pålitliga uppgifter om överlevnaden redan efter 10 år.

## 2.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Företaget har använt en extern studie av Lloyd m.fl. [10] som mätte livskvalitet med standard gamble<sup>10</sup> genom intervjuer med ett urval av allmänheten, det vill säga inte med patienter.

I studien fick intervjurespondenterna ett antal hälsotillstånd som är relevanta för bröstcancer beskrivna för sig, inklusive vanliga biverkningar och behandlingssvar. De fick svara dels på ett antal standard gamble-frågor och dels placera in tillståndet som beskrevs på en visuell skala mellan 0 och 100. Därefter genomfördes en regressionsanalys på svaren för att identifiera signifikanta faktorer och konstruera en modell som kan användas för att skatta hälsorelaterad livskvalitet i samband med metastaserande bröstcancer. Se bilaga 2 för en närmare beskrivning av metodiken.

Tabell 2 visar vikterna för livskvalitet som använts i modellens olika stadier. Den något högre livskvaliteten för Perjeta-patienterna i modellen beror i huvudsak på en något högre andel med behandlingssvar bland dem.

**Tabell 2 Nyttovikter i modellen**

|                      | <b>Perjeta, Herceptin och docetaxel</b> | <b>Herceptin och docetaxel</b> |
|----------------------|---|--------------------------------|
| Första modellcykeln  | 0,805                                   | 0,801                          |
| Progressionsfri      | 0,820                                   | 0,810                          |
| Progredierad sjukdom | 0,535                                   | 0,535                          |

**TLV:s bedömning:** Ur hälsoekonomisk synvinkel är det en brist att det inte utfördes livskvalitetsmätningar i CLEOPATRA som kan användas som nyttovikter i en modellering av kostnadseffektivitet. Det ökar osäkerheten kring patienternas genomsnittliga livskvalitet. Den största nackdelen med att hämta uppgifter från externa studier är att det kan vara svårt att avgöra om livskvalitetsmätningen är utförd på exakt rätt patientgrupp och vid rätt tidpunkt i sjukdomsförloppet. Därför är det svårt att dra en helt pålitlig slutsats om patienternas livskvalitet när behandlingen påbörjas eller att Perjeta skulle medföra en något högre livskvalitet än enbart Herceptin och docetaxel.

Det finns emellertid viss logik i företagets resonemang att en ökad responsfrekvens leder till ett något högre medelvärde när det gäller livskvalitet för patientgruppen som behandlas med Perjeta. Enligt TLV:s experter får de flesta patienter behandlingsrelaterade biverkningar under perioden med docetaxelbehandling men när den är avslutad kan patienter med respons få en höjd livskvalitet eftersom tumörbördan och tumörrelaterade symptom som till exempel smärta kan minska. Herceptin och Perjeta ger i sig förhållandevis få biverkningar baserat på klinisk erfarenhet.

## 2.2 Kostnader och resursutnyttjande

Alla kostnader i modellen är i svenska kronor i 2012 års pengavärde.

### 2.2.1 Kostnader per förpackning för läkemedel

Perjeta kostar 27 520 kronor per förpackning (420mg). Herceptin kostar 6 357 kronor per förpackning (150mg) vid listpriset. Herceptin är upphandlat och enligt företaget har lands-tingen en rabatt på 8,1 % vilket räknas av i modellen i företagets grundscenario.

<sup>10</sup> Standard gamble är en metod som används för att försöka avslöja preferenser när det gäller livskvalitet. Intervjurespondenterna ombeds att välja mellan att fortsätta vara sjuka eller att genomgå en behandling som har en viss chans att bota men också en risk att orsaka död. Sannolikheterna för att bli botad respektive avlida varierar sedan i frågorna tills den intervjuade är likgiltig inför valet mellan att genomgå behandlingen eller avstå.

Docetaxel är i regel ett upphandlat läkemedel och priset kan variera mellan landstingen. Företaget har använt två förpackningsstorlekar i modellen och priserna på docetaxel i modellen är satta till 398 kronor (820mg, Upphandlat pris Stockholms län) och 384 (20mg; Upphandlat pris Region Skåne).

**TLV:s bedömning:** Eftersom priset även på Herceptin har viss betydelse för utfallet och det kan variera har vi utgått från listpriset även för Herceptin i vårt grundscenario under resultaten i avsnitt 3 eftersom vi anser att det ger ett bättre beslutsstöd. Vi har även inkluderat känslighetsanalyser med olika rabattsatser på Herceptin.

### 2.2.2 Dosering och behandlingslängd

Alla patienter förväntas starta behandling under den första cykeln i modellen. Modellen kan anpassas antingen till att patienterna får planerade doser utefter genomsnittlig längd, vikt och kroppsytta i CLEOPATRA, eller till de faktiska genomsnittliga doserna som gavs per gång i CLEOPATRA. Modellen kan även ställas om mellan att räkna med eller utan kassationssvinn vid beredningen av Herceptin och Docetaxel. För Perjeta uppstår troligen inget svinn eftersom det ges med en fast dosering, det vill säga en förpackning (420mg) per gång eller två förpackningar vid initieringsdosen (840mg).

I modellen räknar företaget med att docetaxel doseras efter svenska behandlingsriktlinjer och ges med 75 mg/m<sup>2</sup> (kroppsytta) och att behandlingen pågår i sex cykler. Varje cykel är tre veckor lång.

Herceptin ges med en initialdosering på 8 mg/kg (kroppsvikt) och en underhållsdosering på 6 mg/kg var tredje vecka.

Eftersom samtliga läkemedel kan ges vid samma tillfälle har företaget räknat med ett vårdbesök per patient och behandlingscykel.

Behandlingen med Perjeta och Herceptin pågår till dess att patienten progredierar i sin sjukdom eller upplever svåra toxiska effekter som inte kan tolereras. I CLEOPATRA är i behandlingstiden nära men dock något kortare än progressionsfri överlevnad, det vill säga att Perjeta sattes ut strax före progression konstaterats (på gruppnivå).

Modellen har tre alternativ för att beräkna längden på behandlingarna i relation till progressionsfri överlevnad:

1. Perjeta och Herceptin sätts ut senast vid progression. Tidpunkt för utsättning är lika med den faktiska utsättningen i CLEOPATRA.
2. Perjeta och Herceptin kan sättas ut något efter progression. (Tidpunkt för utsättning kan vara efter progressionsfri överlevnad)
3. Perjeta och Herceptin sätts ut exakt samtidigt som progression (Tidpunkt för utsättning är lika med progressionsfri överlevnad)

Företaget har valt det första alternativet i sitt grundscenario, eftersom man anser att det motsvarar svensk klinisk praxis. Det är ingen skillnad mellan alternativ 1 och 2 vilket förklaras av att det inte finns någon uppskattning av behandlingar längre än faktisk tid i CLEOPATRA. Däremot har det en stor inverkan på kostnadseffektkvoten om man väljer alternativ 3.

För andra läkemedel patienterna använder efter progression, till exempel lapatinib och capecitabin, har företaget lagt kostnaden för den genomsnittliga användningen av dem som en engångskostnad när patienterna går över i stadiet för post-progression. Priserna är hämtade från svenska källor.

**TLV:s bedömning:** Kostnaden för Perjeta är den viktigaste kostnaden i modellen men eftersom förpackningsstorleken är väl anpassad efter den planerade doseringen, ger inte åtgången av läkemedlet upphov till någon större osäkerhet. Däremot uppstår det troligtvis en del svinn i samband med beredningen av Herceptin eftersom förbrukningen skiljer sig åt mellan patienterna vilket i praktiken troligen kommer att resultera i ett svinn i sista förpackningen för dagen.

I CLEOPATRA är medianerna i behandlingstid nära men dock något lägre än medianerna för progressionsfri överlevnad, vilket antyder att behandlingstiden i praxis inte skulle vara längre än den progressionsfria överlevnaden. Däremot kan det vara svårt att hinna konstatera progression omedelbart då det inträffar och omedelbart sätta ut behandlingarna.

Enligt TLV:s expert är det första av modellens alternativ för utsättning rimligast, det vill säga något före progression i genomsnitt, och vi ser därför ingen anledning att justera behandlingens längd i modellen från företagets grundantagande.

### 2.2.3 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Kostnaderna för vårdbesöket då patienten får sitt läkemedel som infusioner har företaget hämtat från olika svenska källor. Kostnaden per besök är då satt till 7 854 kronor, inklusive undersökande läkarbesök, beredning av läkemedlet och det faktiska administreringstillfället.

### 2.2.4 Indirekta kostnader

Indirekta kostnader har i modellen uppskattats genom att använda inflationsuppräknade schabloner enligt TLV:s allmänna råd.

Modellen beräknar minskade indirekta kostnader till 4 000 kronor i företagets grundscenari, vilket sänker kostnadseffektkvoten med ungefär 6 000 kr/QALY i resultaten under avsnitt 3.

**TLV:s bedömning:** Företaget har räknat med att inga patienter är sjukskrivna under behandlingstiden. Den bilden stämmer inte enligt de kliniska experter vi varit i kontakt med och därmed kan inte företaget tillgodoräkna sig positiva effekter i form av värdet på patienternas förvärvsarbete i samma utsträckning som de räknat med.

Vi har tillfrågat tre läkare samt TLV:s kontrakterade experter om hur många patienter av 10 som enligt deras erfarenhet arbetade. Svaren gav vid handen att under docetaxelbehandlingen är de allra flesta patienter helt eller delvis sjukskrivna (ungefär 90 %). När docetaxel avslutats kunde en del återgå till arbetet men att maximalt 50 % kunde återgå till heltids- eller deltidsarbete. Eftersom företaget har modellerat helt utan sjukskrivningar har vi därför gjort ett antagande om att 70 % av patienterna är sjukskrivna under hela den genomsnittliga överlevnadsvinsten för Perjeta i modellen. Indirekta kostnader har ändå en marginell påverkan på kostnadseffektkvoten för Perjeta. De utgör 135 000 kronor av 2,6 miljoner kronorna per vunnet QALY i TLV:s grundscenari.



## 2.3 Biverkningar (oönskade händelser)

### 2.3.1 Livskvalitet

Företaget gör antagandet att de flesta biverkningar uppträder enbart under första behandlingscykeln och därför påverkas livskvaliteten negativt av biverkningar endast under modellens första cykel. Dessutom inkluderades endast febril neutropeni som biverkan i modellen när det gäller livskvalitet med motiveringen att det är den viktigaste av biverkningarna och den enda som studerades i Lloyd samt förekom med mer än 5 % i bägge studiemått i CLEOPATRA.

### 2.3.2 Kostnader

I modellen räknas enbart kostnader för oönskade händelser som uppträdde hos mer än 2 % av patienterna (Tabell 3).

Man antar att alla patienter som upplevde febril neutropeni läggs in på sjukhus. Patienter med vanlig neutropeni och leukopeni antas klara sig med kontroll av blodvärdet tillsammans med en ordination från en läkare. Baserat på en studie om småcellig lungcancer antas 20 % av patienterna som drabbas av allvarlig diarré bli inlagda. Svår trötthet antas däremot inte ge upphov till några vårdbesök alls. Samtliga kostnader för att hantera biverkningar har hämtats från svenska källor.

**Tabell 3 Oönskade händelser som uppträdde hos mer än 2 % av patienterna i CLEOPATRA**

| Adverse Event               | Placebo arm | Pertuzumab arm |
|-----------------------------|-------------|----------------|
| Diarrhoea-Grade3            | 3.47        | 6.72           |
| Fatigue-Grade 3             | 2.72        | 1.49           |
| Febrile Neutropenia-Grade 4 | 1.98        | 3.98           |
| Leukopenia-Grade 3          | 12.62       | 10.2           |
| Leukopenia-Grade 4          | 2.23        | 1.49           |
| Neutropenia-Grade 3         | 29.46       | 29.35          |
| Neutropenia-Grade 4         | 28.96       | 32.84          |

**TLV:s bedömning:** Det är inte självklart att enbart ta hänsyn till en biverkan när det gäller livskvalitetspåverkan i samband med en cancerbehandling. För att utforska den totala påverkan av biverkningar i modellen har vi summerat ner alla biverkningar som redovisas i Tabell 3 och antagit att alla biverkningar har samma negativa effekt på livskvaliteten som febril neutropeni. Utfallet ur den känslighetsanalysen visar att biverkningar har en väldigt liten inverkan på utfallet eftersom det bara ökar utfallet med 1 000 kronor per QALY.

Analysen är utförd för att visa på att modellen inte är känslig för biverkningar även om man gör antagandet att till exempel neutropeni utan feber skulle ha lika stor inverkan på livskvaliteten som febril neutropeni, vilket det troligtvis inte har.

Anledningen till det är att modellen enbart räknar med biverkningar under den första behandlingscykeln. Så länge docetaxelbehandlingen pågår upplever antagligen fler patienter biverkningar under längre tid men det är troligtvis liknande både med och utan Perjeta som tillägg.

## 3 Resultat – Kostnad per vunnet QALY

### 3.1 TLV:s grundscenario

Kostnaden per vunnet QALY är 2 600 000 kronor enligt TLV:s grundscenario (Tabell 4). Den entydigt viktigaste faktorn i kostnaden per QALY är den ökade läkemedelskostnaden för behandlingarna vilken i TLV:s grundscenario uppgår till 1,3 miljoner kronor per patient, inklusive den extra kostnaden för Herceptin/docetaxel på grund av längre livslängd.

#### Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario:

- Tidshorizonten är satt till 15 år.
- Priset på Herceptin är satt till listpriset (6 357 kronor/förpackning).
- Risken att avlida är densamma för bägge behandlingsalternativen efter progression.
- Kostnaden för Herceptin baseras på kostnaden för hela förpackningar och inte kostnad per milligram. Resultatet helt utan svinn på Herceptin redovisas under tabellen.
- 70 % av de förvärvsarbetande patienterna är sjukskrivna.

Tabell 4 Resultat i TLV:s grundscenario

|                                | Perjeta, Herceptin och docetaxel | Herceptin och docetaxel | Ökning/<br>minskning |
|--------------------------------|----------------------------------|-------------------------|----------------------|
| Läkemedelskostnad              | 1 946 797 kr                     | 632 379 kr              | 1 314 418 kr         |
| Övriga sjukvårdskostnader      | 219 776 kr                       | 156 908 kr              | 62 869 kr            |
| Övriga direkta kostnader       | -                                | -                       | -                    |
| Indirekta kostnader            | 433 264 kr                       | 357 844 kr              | 75 421 kr            |
|                                |                                  |                         |                      |
| Kostnader, totalt              | 2 599 837 kr                     | 1 147 131 kr            | 1 452 707 kr         |
|                                |                                  |                         |                      |
| Levnadsår (LY)                 | 4,04                             | 3,39                    | 0,65                 |
| QALYs                          | 2,86                             | 2,30                    | 0,56                 |
|                                |                                  |                         |                      |
| Kostnad per vunnet levnadsår   |                                  |                         | 2 218 161 kr         |
| <b>Kostnad per vunnet QALY</b> |                                  |                         | <b>2 604 527 kr</b>  |

Om kostnaden för Herceptin som ska användas tillsammans med Perjeta räknas på pris per milligram sänks kostnaden per vunnet QALY marginellt till 2 565 000 kronor. Det förutsätter dock att förpackningarna kan delas mellan patienter och att det inte uppstår något svinn alls i samband med beredningen.

Räknat ur ett sjukvårdsperspektiv, det vill säga utan indirekta kostnader, blir kostnaden per vunnet QALY 2 530 000 kronor i scenariot där allt överblivet läkemedel kasseras. Det utfallet kan dock inte jämföras med TLV:s praxis för beslut inom läkemedelsförmånerna eftersom de besluten grundar sig på ett samhällsperspektiv.

### 3.2 TLV:s känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser på TLV:s grundscenario återfinns i Tabell 5. Den översta känslighetsanalysen visar vad som händer om Perjeta-patienterna har en längre livslängd än de andra även efter progression.

Analyserna 6-8 är känslighetsanalyser med olika rabattsatser på läkemedlen medan 9 och 10 visar hur det blir om modellen körs i 20 eller 30 år (till skillnad från 15 år i TLV:s grundscenario).

**Tabell 5 Känslighetsanalyser på TLV:s grundscenario**

|    | Scenario  | Kronor per QALY |
|----|---|-----------------|
| 1  | Perjeta har bättre överlevnad även efter progression  | 2 378 566       |
| 2  | Borttaget eftersom företaget inte eftergivit den sekretess som gäller enligt 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400) och bilagan till offentlighets- och sekretessförordningen (2009:641), punkt 16. |                 |
| 3  |   |                 |
| 4  |   |                 |
|    |   |                 |
| 5  |   |                 |
| 6  | Pris Herceptin -20%   | 2 532 390       |
| 7  | Pris kombinationen Perjeta & Herceptin -20%   | 1 922 956       |
| 8  | Pris kombinationen Perjeta & Herceptin -40%   | 1 648 501       |
|    |   |                 |
| 9  | Tidshorisont 20 år  | 2 484 942       |
| 10 | Tidshorisont 30 år  | 2 351 295       |

### 3.3 Företagets grundscenario

Kostnaden per vunnet QALY är 2 080 000 kronor enligt företagets grundscenario (Tabell 6).

#### Viktiga antaganden i företagets grundscenario:

- Tidshorisonten är satt till 30 år.
- Risken att avlida är olika för de båda behandlingsalternativen efter progression.
- Kostnaden för Herceptin baseras på kostnaden per milligram och inte för hela förpackningar.
- Inga av de förvärvsarbetande patienterna är sjukskrivna.

**Tabell 6 Resultat i företagets grundscenario**

|                                | Perjeta, Herceptin och docetaxel | Herceptin och docetaxel | Ökning/<br>minskning |
|--------------------------------|----------------------------------|-------------------------|----------------------|
| Läkemedelskostnad              | 1 890 647 kr                     | 551 879 kr              | 1 338 768 kr         |
| Övriga sjukvårdskostnader      | 230 732 kr                       | 165 995 kr              | 64 737 kr            |
| Övriga direkta kostnader       | -                                | -                       | -                    |
| Indirekta kostnader            | - 128 239 kr                     | - 132 386 kr            | 4 148 kr             |
|                                |                                  |                         |                      |
| Kostnader, totalt              | 1 993 141 kr                     | 585 488 kr              | 1 407 653 kr         |
|                                |                                  |                         |                      |
| Levnadsår (LY)                 | 4,29                             | 3,45                    | 0,84                 |
| QALYs                          | 3,04                             | 2,36                    | 0,68                 |
|                                |                                  |                         |                      |
| Kostnad per vunnet levnadsår   |                                  |                         | 1 678 194 kr         |
| <b>Kostnad per vunnet QALY</b> |                                  |                         | <b>2 081 421 kr</b>  |

Räknat ur ett sjukvårdsperspektiv, det vill säga utan indirekta kostnader, blir kostnaden per vunnet QALY 2 085 000 kronor. Det utfallet kan dock inte jämföras med TLV:s praxis för beslut inom läkemedelsförmånerna eftersom de besluten grundar sig på ett samhällsperspektiv.

### 3.4 Företagets känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser på företagets grundscenario återfinns i Tabell 7.

**Tabell 7 Känslighetsanalyser på företagets grundscenario**

|   | Scenario  | Kronor per QALY |
|---|---|-----------------|
| 1 | Borttaget eftersom företaget inte eftergivit den sekretess som gäller enligt 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400) och bilagan till offentlighets- och sekretessförordningen (2009:641), punkt 16. |                 |
| 2 |   |                 |
| 3 |   |                 |
| 4 |   |                 |
| 5 |   |                 |
| 6 | Tidshorisont 10 år  | 2 263 622       |
| 7 | Tidshorisont 20 år  | 2 120 113       |

### 3.5 Osäkerhet i resultaten

Osäkerheten i resultaten bedöms som medelhög beroende på osäkerheter kring patienternas långtidsöverlevnad.

## 4 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

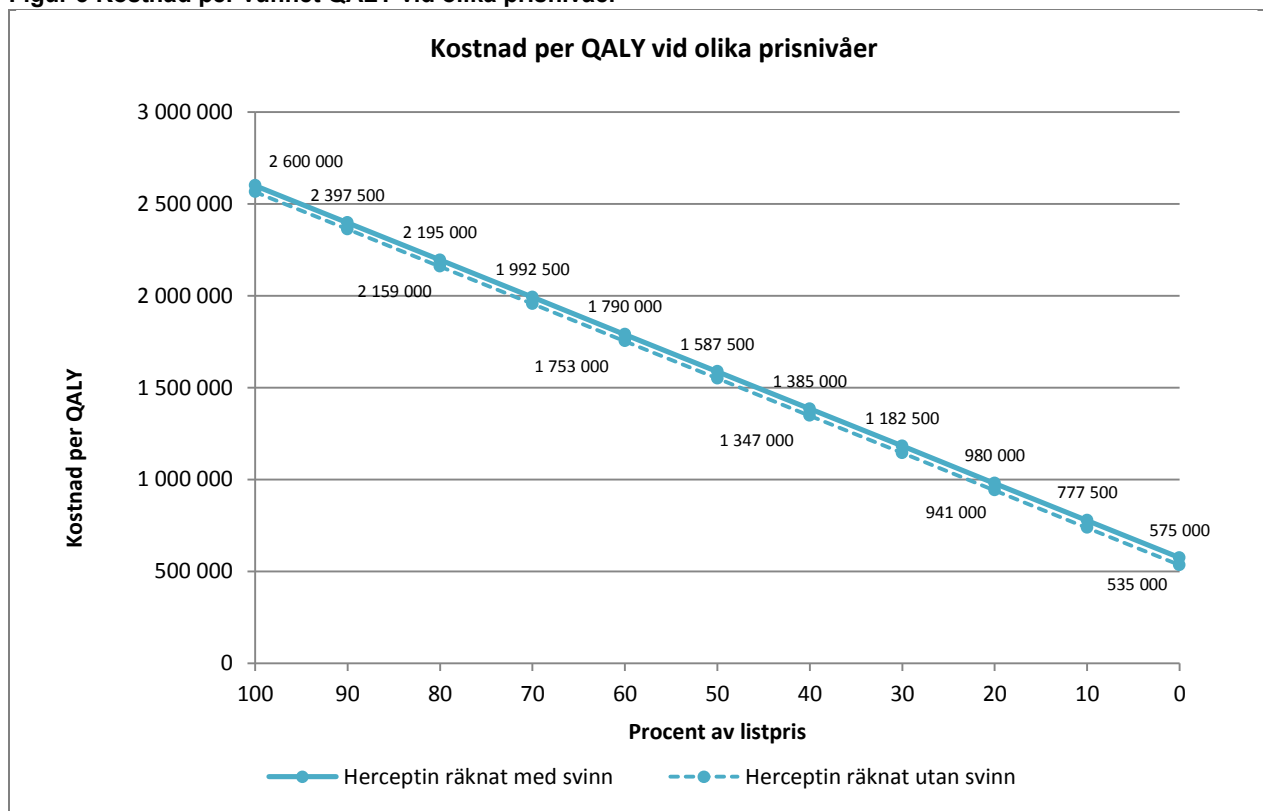
### 4.1 Kostnad per vunnet QALY för Perjeta och listpriset på Herceptin

Med varje steg neråt för priset på Perjeta med 10 % minskar kostnaden per QALY med ungefär 200 000 kronor (Figur 5) räknat från TLV:s huvudscenario på 2 600 000 kronor/QALY. Vi har då räknat med svinn vid beredningen av Herceptin. Vi har också utgått från listpriset på Herceptin.

Även om Perjeta skulle tillhandahållas helt utan kostnad kvarstår 575 000 kronor per QALY. Det beror på att alla andra kostnader kvarstår, inklusive kostnaden för Herceptin och vårdkostnaden för att ge patienterna läkemedlen.

Om kostnaden för Herceptin räknas utan svinn i beredningen blir resultatet 2 565 000 kronor/QALY vid utgångspunkten och går ner till 535 000 om Perjeta skulle tillhandahållas utan kostnad. Kostnadseffektkvoten sjunker med andra ord med 30 000 - 35 000 kronor jämfört med om man räknar med svinn.

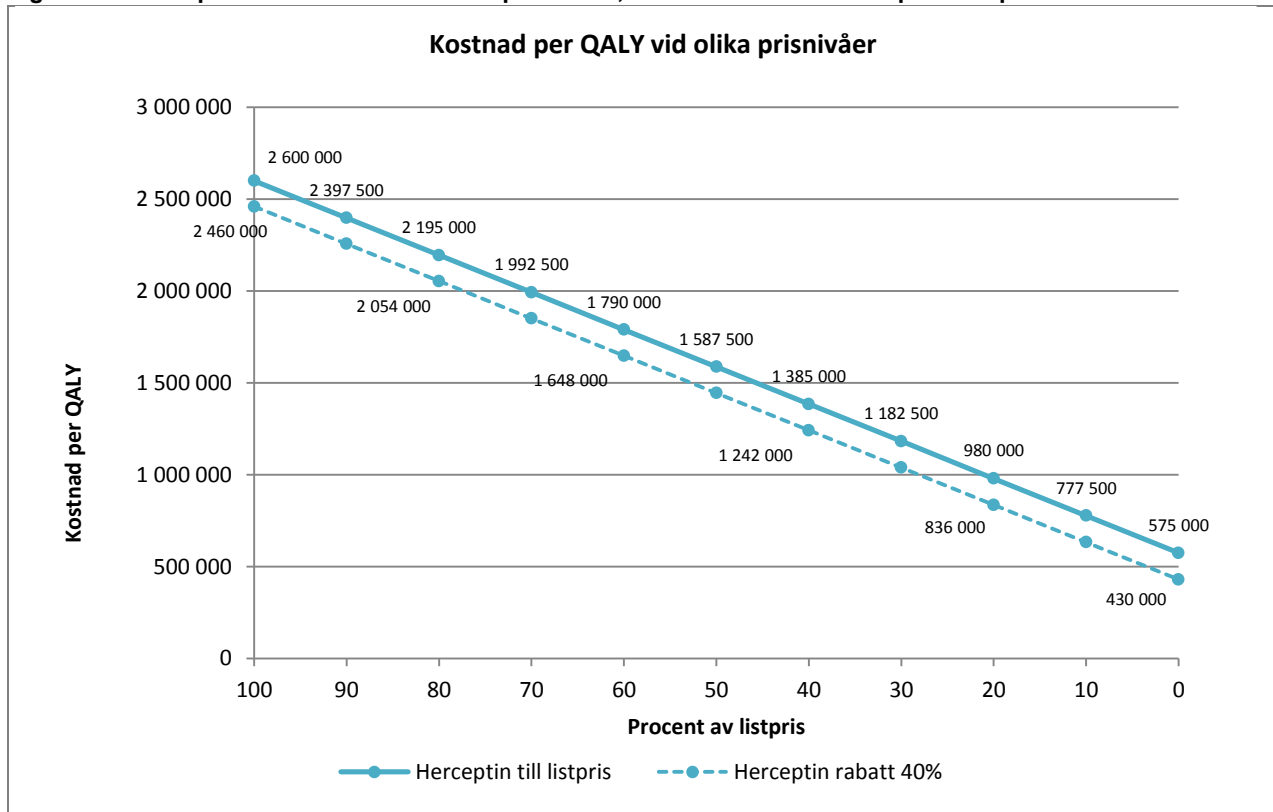
Figur 5 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer



## 4.2 Kostnad per vunnet QALY för Perjeta och rabattsatser på Herceptin

Figur 6 visar vad som händer med kostnad per vunnet QALY vid listpris på Herceptin respektive 40 % i rabatt på Herceptin, och om priset på Perjeta sedan varierar ner till noll. Analysen är utforskande och nivån på 40 % är vald helt godtyckligt.

Figur 6 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer, olika rabattsatser även på Herceptin



## 5 Kommentarer från vetenskapliga experter och myndigheter

---

### *Synpunkter från SBU:*

” Vi anser att TLV´s bedömning av klinisk användning, effekter, biverkningar och kostnader verkar rimliga och välgjorda.

Några kommentarer:

1)CLEOPATRA studien gjordes förutom i Europa också till stor del i Asien och i Nord- och Sydamerika vilket eventuellt skulle kunna minska studieresultatets överförbarhet till svenska förhållanden.

2)Bara cirka 10 % av de inkluderade patienterna i CLEOPATRA hade tidigare fått trastuzumab vilket är en låg siffra. I Sverige är trastuzumab en viktig del i bl.a. adjuvant behandling av tidig bröstcancer. En stor del trastuzumab naiva patienter skulle kunna tänkas förstärka tilläggs effekten av pertuzumab.

3)Det kunde vara bra att göra en känslighetsanalys där man lägger in olika tänkbara (extrema) kliniska effektdata med tanke på att kurvorna för progressionsfri överlevnad och **extrapolering därav alltid innehåller en viss osäkerhet, vilket ni också påpekar.**”

### *Synpunkter från Läke medelsverket:*

” Sammanfattning av effektdata

- Överlevnad (TLV = Lancet Oncology, 2013): HR 0.66 (händelser 28% (exp), 38% (kontroll) (maj 14, 2012)
- PFS (TLV): HR 0.62 (händelser 48% resp. 59%) (maj 2011)
- PFS (Lancet Oncology): HR 0.69 (händelser 73% resp. 64%) (maj 14, 2012)

Hasard kvoterna är alltså ungefär lika för överlevnad och PFS. Det visar att överlevnaden efter progress är längre i absoluta tal i experimentarmen. Alltså stämmer inte antagandet om lika överlevnad efter progress.

Överlevnadsdata är mycket omogna då inte ens medianen för experimentarmen kan uppskattas med rimlig precision. Inom kort bör överlevnads data med brytpunkt maj 2013 finnas tillgängliga.

Omogna data innebär att behandlingseffekten hos patienter med god prognos är mycket osäkert uppskattad och behandlingseffekten kan a priori inte antas vara lika stor i den gruppen som i de med mer aggressiv sjukdom. Medelvärdesuppskattningar baserade på dessa mycket omogna data torde vara behäftade med mkt stora osäkerheter.

Tid från progress i studien till död är alltså olika i kontroll och experiment grupperna, men det ter sig **rimligt att tid med progressiv sjukdom är procentuellt ungefär lika stor. Hur ”tid med progressiv sjukdom” har beräknats är för oss oklart och får stor betydelse då ”nyttovikten” vid progressiv sjukdom är satt så lågt som 0.535. Vi utgår från att inte hela återstoden av överlevnaden efter progress har klassificerats som ”tid med progressiv sjukdom”. Efter första linjens behandling mot metastatisk sjukdom återstår för de allra flesta patienter flera ytterligare linjers behandling med responser och stabil sjukdom med tillhörande nyttovikter.**

Vi delar uppfattningen att det är inte rimligt att endast ta hänsyn till febril neutropeni vid värderingen av hur biverkningar påverkar kostnader i vid mening. Men att i modellen jämföra effekterna av febril neutropeni med biverkningar som leukopeni och neutropeni (som är i princip samma sak) grad 3 o 4 och som patienten inte upplever på annat än som ett laboratoriesvar är heller inte rimligt. Vi uppfattar dock att det gjorts som en sensitivitetsanalys (worst case scenario). Analysen visar att biverkningarna är av ringa hälsoekonomisk betydelse.

Sammanfattningsvis menar vi att vissa av de antaganden som gjorts i den hälsoekonomiska **modellen inte är förenliga med data från Cleopatra studien.**”

**TLV:s kommentar:** Efter SBU:s och Läkemedelsverkets synpunkter har vi lagt till en känslighetsanalys med något bättre överlevnad för Perjeta-patienter även efter progression. Det vill säga att läkemedlet har viss effekt på överlevnad även efter att behandlingen upphört.

Vår huvudsakliga bedömning av företagens analys av överlevnad efter progression i Figur 4 på sidan 4 står däremot fast. Av den analysen företaget gjort i det här fallet kan man inte dra slutsatsen att det är någon skillnad i risken att avlida efter progression.



## Referensförteckning

---

- [1] Socialstyrelsen, "Nationella riktlinjer för bröst-, prostata-, tjocktarms- och ändtarmscancer " 2013.
- [2] S. M. Swain, S. B. Kim, J. Cortes, J. Ro, V. Semiglazov, M. Campone, *et al.*, "Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study," *Lancet Oncol*, vol. 14, pp. 461-71, May 2013.
- [3] P. A. Kaufman, A. M. Brufsky, M. Mayer, H. S. Rugo, D. Tripathy, M. U. Yood, *et al.*, "Treatment patterns and clinical outcomes in elderly patients with HER2-positive metastatic breast cancer from the registHER observational study," *Breast Cancer Res Treat*, vol. 135, pp. 875-83, Oct 2012.
- [4] R. Weide, S. Feiten, V. Friesenhahn, J. Heymanns, K. Kleboth, U. Mergenthaler, *et al.*, "Improved Survival of HER2-Positive Metastatic Breast Cancer in Routine Care," *Cancer and Clinical Oncology*, vol. 2, pp. 17-27, 2013.
- [5] J. Baselga, J. Cortes, S. B. Kim, S. A. Im, R. Hegg, Y. H. Im, *et al.*, "Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer," *N Engl J Med*, vol. 366, pp. 109-19, Jan 12 2012.
- [6] L. Gianni, T. Pienkowski, Y. H. Im, L. Roman, L. M. Tseng, M. C. Liu, *et al.*, "Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial," *Lancet Oncol*, vol. 13, pp. 25-32, Jan 2012.
- [7] Svenska bröstcancergruppen. (13-05-01). *Nationella riktlinjer för behandling av bröstcancer*.
- [8] M. Andersson, E. Lidbrink, K. Bjerre, E. Wist, K. Enevoldsen, A. B. Jensen, *et al.*, "Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: the HERNATA study," *J Clin Oncol*, vol. 29, pp. 264-71, Jan 20 2011.
- [9] D. G. Kleinbaum and M. Klein, *Survival analysis : a self-learning text*, 2nd ed. New York, N.Y.: Springer, 2005.
- [10] A. Lloyd, B. Nafees, J. Narewska, S. Dewilde, and J. Watkins, "Health state utilities for metastatic breast cancer," *Br J Cancer*, vol. 95, pp. 683-90, Sep 18 2006.

# Bilagor

## Bilaga 1

| 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 2

I Lloyd identifierades ett antal tillstånd som är relevanta för bröstcancerpatienter som genomgår behandling. Genom att beskriva de olika tillstånden för intervjurespondenterna och att genomföra en logistisk regressionsanalys över svaren skapades modell med förklaringsvariabler som kan användas för att räkna fram nyttovikter:

**Tabell 8 Förklaringsvariabler i modellen av Lloyd m.fl.**

| Parameter             | Parameter estimates $\beta_i$ | Standard Error |
|-----------------------|-------------------------------|----------------|
| Intercept             | 0.008871                      | 0.3196         |
| Age                   | 0.0239                        | 0.006946       |
| Treatment response    | 0.4063                        | 0.05521        |
| Disease progression   | -1.1477                       | 0.1031         |
| Febrile neutropenia   | -0.6603                       | 0.08501        |
| Diarrhea and vomiting | -0.4629                       | 0.09929        |
| Hand-foot syndrome    | -0.5184                       | 0.09929        |
| Stomatitis            | -0.6634                       | 0.09929        |
| Fatigue               | -0.5142                       | 0.09929        |
| Hair loss             | -0.5086                       | 0.09929        |

**Ekvation 1 Modell av Lloyd m.fl.**

$$\text{Nyttovikt} = \frac{e(\sum \beta_i x_i)}{1 + e(\sum \beta_i x_i)}$$

Som exempel blir kalkylen för en patient som är 53,5 år, upplever progression och febril neutropeni:

$$0,373 = \frac{e^{(0,008871+0,0239 \cdot 53,5-1,1477-0,06603)}}{1 - e^{(0,008871+0,0239 \cdot 53,5-1,1477-0,06603)}}$$

Den fiktiva patienten skulle då uppleva en hälsorelaterad livskvalitet på 0,373.

### Livskvalitet för progressionsfri överlevnad

Nyttovikterna för de två armarna i studiet för progressionsfri överlevnad är summan av viktade medelvärden som räknats fram med Lloyds modell. Variabler som räknades med var, förutom interceptet, ålder, komplett eller partiell respons, sjukdomsprogression och förekomsten av febril neutropeni.

Att enbart febril neutropeni räknas med motiverar företaget med att det är den viktigaste av de oönskade händelserna och den enda som förekommer med mer än 5 % i bägge studiearmarna i CLEOPATRA (Tabell 9). Effekten av febril neutropeni räknas enbart under modellens första cykel, eftersom biverkningar brukar uppträda tidigt i behandlingen.

De framräknade nyttovikterna för progressionsfri överlevnad skiljer sig något åt mellan modellarmarna: 0,805 för PTD och 0,801 för TD.

**Tabell 9 Antalet behandlingsrelaterade oönskade händelser i CLEOPATRA**

| Preferred term<br>(MedDRA 7.1) | PTD              |                    |                  | TD               |                    |                  |
|--------------------------------|------------------|--------------------|------------------|------------------|--------------------|------------------|
|                                | Number of events | Number of patients | % of pts with AE | Number of events | Number of patients | % of pts with AE |
| Febrile neutropenia            | 59               | 56                 | 13.93%           | 33               | 29                 | 7.14%            |
| Diarrhea                       | 38               | 27                 | 6.72%            | 14               | 14                 | 3.45%            |
| Vomiting                       | 6                | 6                  | 1.49%            | 4                | 4                  | 0.99%            |
| Hand-foot syndrome             | 3                | 3                  | 0.75%            | 1                | 1                  | 0.25%            |
| Stomatitis                     | 3                | 2                  | 0.50%            | 1                | 1                  | 0.25%            |
| Fatigue                        | 8                | 6                  | 1.49%            | 13               | 11                 | 2.71%            |
| Alopecia (hair loss)           | 0                | 0                  | 0.00%            | 1                | 1                  | 0.25%            |

### Livskvalitet efter progression

Lloyds modell användes även för att räkna fram nyttovikter efter progression. Variablerna som användes var genomsnittsålder och variabeln för progression som sattes till 1. På det sättet bestämdes nyttovikten efter progression till 0,535:

$$0,535 = \frac{e^{(0,008871+0,0239 \cdot 53,5-1,1477)}}{1 - e^{(0,008871+0,0239 \cdot 53,5-1,1477)}}$$

## 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**

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

- Människovärde: Alla människor har lika värde och samma rätt oberoende av personliga egenskaper och funktioner i samhället.
- Behov och solidaritet: Resurserna bör i första hand fördelas till de områden där behovet är störst.

- Kostnadseffektivitet: Vid val mellan olika verksamhetsområden eller åtgärder bör man eftersträva en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och höjd livskvalitet.

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