

Zaltrap (aflibercept)

Hälsoekonomiskt kunskapsunderlag

Utvärderad indikation

Zaltrap i kombination med irinotekan/5-fluorouracil/folinsyra (FOLFIRI) kemoterapi för vuxna patienter med metastatisk kolorektal cancer (MCRC) som är resistent mot eller har progredierat efter oxaliplatininnehållande behandling.

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 läkemedelsstrategin 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.



Sofia Wallström
Generaldirektör, TLV

Projektgrupp:

Gustaf Befrits (hälsoekonom), Magnus Köping-Höggård (medicinsk utredare) och Johanna Mörnefält (jurist).

Vetenskapliga experter:

Vetenskapliga experter i ärendet har varit docent Gustav Ullenhag och professor Roger Henriksson. 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: Sanofi-Aventis AB

Diarienummer: 1778/2012

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

- Zaltrap (aflibercept) i kombination med kemoterapi (irinotekan/5-fluorouracil/folinsyra, FOLFIRI) är indicerat för vuxna patienter med metastatisk kolorektal cancer (MCRC) som är resistent mot eller har progredierat efter oxaliplatinnehållande behandling.
- Tjock- och ändtarmscancer (kolorektal cancer) är efter prostata- och bröstcancer den vanligaste cancerformen i Sverige. När sjukdomen givit upphov till metastaser är den oftast oåterhärlig och palliativ behandling ges. Andra linjens palliativa behandling inkluderar kombinationer av kemoterapi eventuellt kombinerat med riktad biologisk terapi, framförallt bevacizumab.
- Aflibercept är en VEGF-hämmare (en typ av riktad biologisk terapi) och blockerar aktivering av VEGF-receptorer och därigenom proliferation (tillväxt) av blodkärlens endotelceller, vilket hämmar tillväxten av nya blodkärl som försörjer tumörer med syre och näringsämnen.
- VELOUR-studien utvärderade effekt och säkerhet av aflibercept i kombination med FOLFIRI jämfört med placebo i kombination med FOLFIRI. Studien omfattade totalt 1226 relativt unga patienter i gott allmäntillstånd som tidigare hade behandlats med en oxaliplatin-baserad behandling. Primärt effektmått var total överlevnad och sekundära effektmått inkluderade progressionsfri överlevnad.
- Kombinationsbehandling med aflibercept och FOLFIRI ökade statistiskt signifikant den totala överlevnaden jämfört med placebo och FOLFIRI, med en medianöverlevnad på 13,50 och 12,06 månader för respektive behandling. Aflibercept ökade också den progressionsfria överlevnaden signifikant med en progressionsfri medianöverlevnad på 6,90 månader jämfört med 4,67 månader med placebo.
- Biverkningar resulterade i permanent avslutande av behandling hos 26,8 procent av patienterna behandlade med aflibercept och FOLFIRI och 12,1 procent av patienterna med placebo och FOLFIRI. De vanligaste rapporterade reaktionerna av grad 3-4 var neutropeni, diarré, hypertension, leukopeni, stomatit, trötthet och proteinuri.
- Företagets hälsoekonomiska analys består av en kostnadsminimeringsanalys med motiveringen att läkemedlet är lika effektivt som de alternativ som finns. Företaget har beräknat kostnaden per behandlingscykel för andra linjens behandling av metastatisk kolorektal cancer med de befintliga biologiska läkemedlen som kan användas i denna behandlingssituation. I beräkningen ingår läkemedelskostnader samt kostnader för behandling av biverkningar.
- Kostnaden per behandlingscykel blir 12 405 kronor för aflibercept, 13 324 kronor för bevacizumab (Avastin), 21 036 kronor för cetuximab (Erbix) samt 20 751 kronor för panitimumab (Vectibix). Framförallt används idag bevacizumab i andra linjen om ej givet i första linjen.
- TLV godtar en kostnadsminimeringsanalys i detta specifika fall.
- Osäkerheten i kostnadsminimeringsanalysen är förhållandevis låg. Antagande om likvärdig effekt måste hållas, annars är analysen inkorrekt. Eventuella prisrabatter som erhållits förändrar förutsättningarna i analysen som i sådana fall måste räknas om baserat på rådande priser.

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

Innehåll

1	Klinisk sammanfattning	1
1.1	Sjukdomen	1
1.2	Läkemedlet.....	1
1.2.1	Indikation.....	1
1.2.2	Verkningsmekanism	1
1.2.3	Dosering/administrering	2
1.2.4	Biverkningar.....	2
1.3	Klinisk dokumentation som ligger till grund för den hälsoekonomiska analysen	3
1.3.1	Metod	3
1.3.2	Resultat	3
1.3.3	Andra terapier vid andra linjens behandling av metastaserande kolorektalcancer.....	5
1.4	Aktuella behandlingsrekommendationer och jämförelsealternativ	7
1.4.1	Aktuella behandlingsrekommendationer	7
1.4.2	Jämförelsealternativ	8
2	Hälsoekonomisk analys.....	9
2.1	Kostnadsminimeringsanalys.....	9
2.2	Livskvalitet och kostnadseffektivitet.....	11
2.3	Osäkerhet i resultaten	11
3	Synpunkter från myndigheter	12
4	Övriga frågeställningar.....	13
5	Referensförteckning.....	14

Bilaga 1 ECOG performance status

Bilaga 2 Introduktion till hälsoekonomisk utvärdering

1 Klinisk sammanfattning

1.1 Sjukdomen

Tjock- och ändtarmscancer (kolorektal cancer) är efter prostata- och bröstcancer den vanligaste cancerformen i Sverige. Cirka 6000 personer insjuknar årligen. Kirurgi är den viktigaste åtgärden i botande syfte. Tumörer i tidigare stadier kan i regel opereras. Om tumören har spridit sig till andra delar av kroppen (fjärrmetastaser) är det oftast inte möjligt att operera. När sjukdomen givit upphov till metastaser är den oftast obotbar och palliativ behandling (lindrande vård i livets slutskede), i form av kemoterapi eventuellt i kombination med bevacizumab bör övervägas. För de flesta patienter är de viktigaste målen vid palliativ behandling av obotlig cancer en förlängd överlevnad och förbättrad livskvalitet.

Om sjukdomen fortsätter att utvecklas efter en första behandlingsomgång med läkemedel (så kallad första linjens behandling) så kan behandlingen upprepas med samma läkemedel (om sjukdomsprogressen skett först efter behandlingsuppehåll) eller med en annan typ av läkemedel (så kallad andra linjens behandling etc.).

Andra linjens behandling inkluderar oftast en kombination av kemoterapi eventuellt med tillägg av riktad biologisk terapi. Det här underlaget berör andra linjens behandling av metastaserande kolorektal cancer.

1.2 Läkemedlet

1.2.1 Indikation

Zaltrap är avsett att användas i kombination med kemoterapi (irinotekan/5-fluorouracil/folinsyra, FOLFIRI) hos vuxna patienter med metastatisk kolorektal cancer (MCRC) som är resistent mot (behandling ger inte effekt) eller har progredierat (fortsatt växa) efter kemoterapi med oxaliplatinnehållande behandling.

1.2.2 Verkningsmekanism

Bakgrund

Vaskulär endotel^a tillväxtfaktor A (VEGF-A), B (VEGF-B) och placentatillväxtfaktor (PlGF) tillhör familjen käriltillväxtfaktorer VEGF och förekommer naturligt i kroppen. Normalt binder och stimulerar VEGF två olika receptorer som finns på endotelcellernas yta (VEGFR-1 och VEGFR-2). PlGF binder enbart till VEGFR-1, som förutom på endotelcellerna även finns på leukocyternas yta (vita blodkroppar). Kraftig stimulering av dessa receptorer (VEGFR-1 och 2) kan leda till sjuklig kärlbildning (patologisk neovaskularisering) och omfattande läckage från blodkärlen (vaskulär permeabilitet). PlGF förstärker VEGFs effekt samt främjar leukocytinfiltration (de vita blodkropparna tränger in i vävnad) och vaskulär inflammation (inflammation i blodkärlen).

Så här fungerar aflibercept

Aflibercept är ett rekombinant fusionsprotein som fungerar som en ”falsk” receptor som binder VEGF-A, VEGF-B och PlGF med starkare kraft än kroppens egna receptorer (VEGFR-1 och VEGFR-2). Genom att aflibercept binder upp VEGF och PlGF hindras kroppens egna receptorer från att binda VEGF/PlGF, vilket leder till en minskad tillväxt av blodkärlens endotelceller, minskad nybildning av blodkärl och minskat läckage från blodkärlen.

^a Cellager som finns i hjärtat och blod-och lymfkärl

1.2.3 Dosering/administrering

Den rekommenderade dosen av Zaltrap är 4 mg/kg kroppsvikt administrerat som en intravenös infusion under 1 timme följt av FOLFIRI-kuren^b. Detta ses som en behandlingscykel.

Behandlingscykeln ska upprepas varannan vecka.

Behandlingen med Zaltrap ska fortgå tills progression av sjukdomen eller tills oacceptabel toxicitet inträffar.

1.2.4 Biverkningar

Enligt produktresumén [1] har säkerheten för aflibercept i kombination med FOLFIRI utvärderats i en fas-III studie, benämnd VELOUR [2], hos 1216 patienter som tidigare behandlats mot metastatisk kolorektal cancer. Av dessa behandlades 611 patienter med aflibercept 4 mg/kg varannan vecka (en cykel) och 605 patienter behandlades med placebo. Patienterna fick i medeltal 9 cykler med aflibercept/FOLFIRI-behandling.

Aflibercept gav upphov till biverkningar associerade till behandling med VEGF-hämmare, vilket inkluderar hypertension, blödningar och fistelbildning. Tillägg av aflibercept ökade också frekvensen av biverkningar associerade till behandling med FOLFIRI, såsom diarré, neutropeni^c och stomatit^d.

De vanligaste biverkningarna (alla grader, ≥ 20 procent incidens) som rapporterades med åtminstone 2 procentenheter högre incidens för aflibercept/FOLFIRI jämfört med placebo/FOLFIRI, var i fallande frekvens: leukopeni^e, diarré, neutropeni, proteinuri^f, ASAT^g-stegring, stomatit, trötthet, trombocytopeni^h, ALATⁱ-stegring, hypertension, viktnedgång, minskad aptit, epistaxis^j, buksmärta, dysfoni^k, ökat serumkreatinin och huvudvärk.

De vanligaste rapporterade reaktionerna av grad 3-4 (≥ 5 procent incidens) rapporterade med åtminstone 2 procentenheter högre incidens för aflibercept/FOLFIRI jämfört med placebo/FOLFIRI var i fallande frekvens: neutropeni, diarré, hypertension, leukopeni, stomatit, trötthet, proteinuri och asteni^l.

Biverkningar resulterade i permanent avslutande av behandling hos 26,8 procent av patienter behandlade med aflibercept/FOLFIRI och 12,1 procent av patienterna med placebo/FOLFIRI [2, 3].

De vanligaste biverkningarna som resulterade i permanent avslutande av behandling hos ≥ 1 procent av patienterna behandlade med aflibercept/FOLFIRI var vaskulära sjukdomar

^b FOLFIRI-kuren som ges vid samma tidpunkt dag 1 består av irinotekan 180 mg/m² som intravenös infusion under 90 minuter och 400 mg/m² folinsyra som intravenös infusion under två timmar. Detta ska följas av 5-fluorouracil (5-FU) 400 mg/m² som en intravenös bolusdos, följt av 5-FU 2400 mg/m² som en kontinuerlig intravenös infusion under 46 timmar.

^c Onormalt lågt antal neutrofiler (en typ av vita blodkroppar i blodet).

^d Inflammation i munnens slemhinnor.

^e Minskning av antalet cirkulerande vita blodkroppar (leukocyter).

^f Urinen innehåller mer protein än normalt.

^g Aspartataminotransferas, ett enzym (proteiner som påverkar hastigheten av reaktioner i kroppen).

^h Brist på trombocyter (blodplättar), vilket ger ökad blödningsbenägenhet.

ⁱ Alaninaminotransferas, ett enzym i kroppen.

^j Näsblod.

^k Heshet.

^l Kraftlöshet.

inklusive hypertoni, infektioner, asteni/trötthet, diarré, dehydrering, stomatit, neutropeni, proteinuri och pulmonell embolism^m [1].

I mer än hälften av fallen inträffade hypertension under de två första behandlingscyklerna och mediantiden var jämförbar mellan patienter behandlade med aflibercept/FOLFIRI och placebo/FOLFIRI [3].

Fler patienter behandlade med aflibercept/FOLFIRI dog på grund av biverkningar jämfört med patienter behandlade med placebo/FOLFIRI (2,3 procent jämfört med 0,7 procent) [3].

Företaget har skickat in preliminära opublicerade data (116 patienter) utifrån klinisk användning av aflibercept, registrerade i ASQoP (Aflibercept Safety and Quality of Life Program). Utifrån dessa data är biverkningsproblematiken något lägre än vad som rapporterats i VELOUR-studien. Skillnaden mellan VELOUR-studien och ASQoP är att i VELOUR-studien fick alla patienter fulldos av läkemedel i första kuren, medan i ASQoP gavs möjligheten att initialt dosreducera, beroende på patientstatus och hur patienterna tålde första linjens behandling. För efterföljande kurer gavs möjligheten att dosreducera både i VELOUR och ASQoP.

1.3 Klinisk dokumentation som ligger till grund för den hälsoekonomiska analysen

1.3.1 Metod

Effekt och säkerhet av aflibercept utvärderades i en randomiserad, dubbel-blind, placebokontrollerad studie (benämnd VELOUR) hos patienter med metastaserande kolorektal cancer som tidigare hade behandlats med en oxaliplatin-baserad behandling med eller utan föregående behandling med bevacizumab [2].

Totalt 1226 patienter var randomiserade (1:1) att antingen få

- Aflibercept (612 patienter; 4 mg/kg som en 1 timmes intravenös infusion dag 1) + FOLFIRIⁿ
- Placebo (614 patienter; som en 1 timmes intravenös infusion dag 1) + FOLFIRI.

Behandlingarna upprepades varannan vecka.

Patienterna behandlades tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet inträffat. Det primära effektmåttet var total överlevnad.

1.3.2 Resultat

Patienternas medianålder var 61 år, 58,6 procent var män. 97,8 procent hade vid baslinjen en funktionsstatus motsvarande ECOG^o 0 eller 1 och 2,2 procent hade ECOG 2.

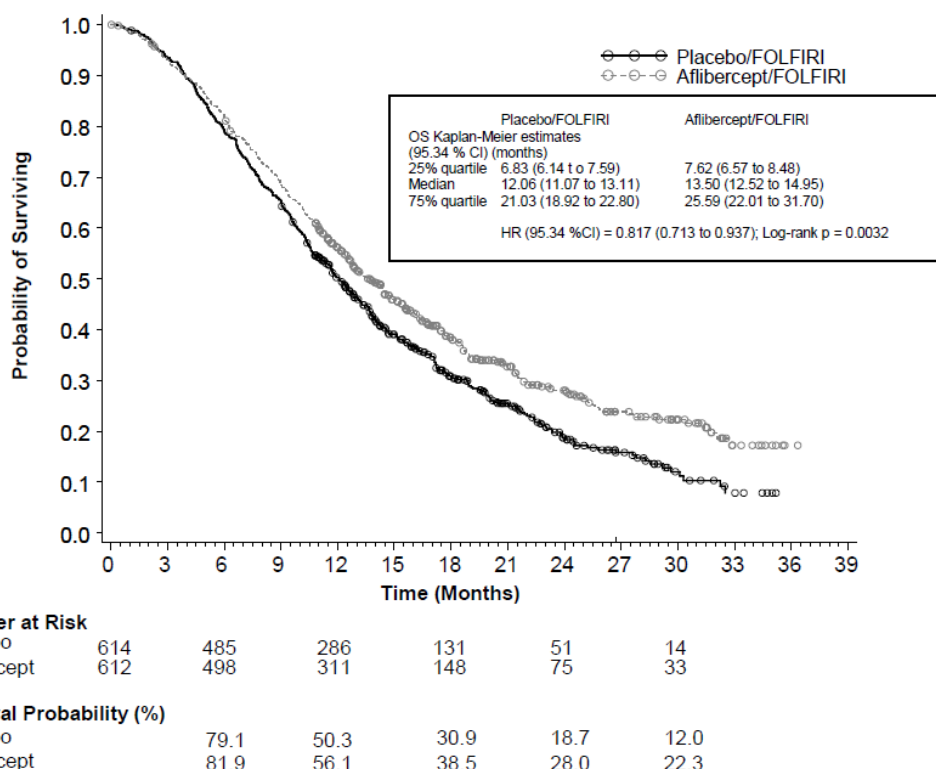
^m Bloddropp i lungan.

ⁿ FOLFIRI: irinotekan 180 mg/m² som en intravenös infusion under 90 minuter och 400 mg/m² folinsyra som intravenös infusion under 2 timmar vid samma tidpunkt dag 1. Detta följdes av 5-FU 400 mg/m² som intravenös bolusdos, följt av 5-FU 2400 mg/m² som en kontinuerlig intravenös infusion under 46 timmar.

Patienterna som ingick i studien hade tidigare fått oxaliplatinbaserad kemoterapi och cirka 30 procent av patienterna hade tidigare erhållit oxaliplatinbaserad behandling i kombination med bevacizumab.

Patienterna behandlades i snitt med 9 cykler aflibercept/FOLFIRI och 8 cykler placebo/FOLFIRI.

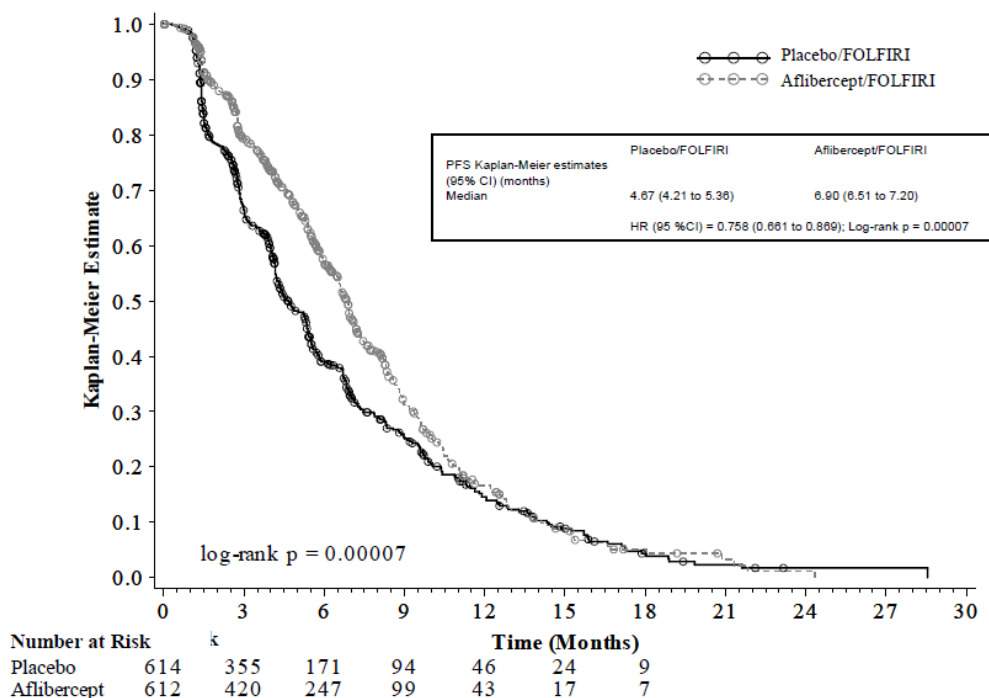
Kombinationsbehandling med aflibercept och FOLFIRI ökade statistiskt signifikant den totala överlevnaden (1,44 månader i median) jämfört med placebo och FOLFIRI (riskkvot, 0,817; 95 % KI, 0,713-0,937; p=0,0032) med en medianöverlevnad på 13,5 och 12,06 månader för respektive behandling (figur 1).



Figur 1 Total överlevnad i ITT-populationen: Aflibercept/FOLFIRI jämfört med placebo/FOLFIRI

Aflibercept ökade också statistiskt signifikant den progressionsfria överlevnaden (riskkvot, 0,758; 95 % KI 0,661-0,869; p<0,0001), med en progressionsfri medianöverlevnad på 6,90 månader jämfört med 4,67 månader med placebo (figur 2).

° 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).



Figur 2 Progressionsfri överlevnad i ITT-populationen: Afibercept/FOLFIRI jämfört med placebo/FOLFIRI

En liknande trend avseende effekt på total och progressionsfri överlevnad sågs i analyser av förspecificerade subgrupper, inklusive patienter som tidigare behandlats med bevacizumab (Avastin).

Andelen patienter som svarade på behandlingen (objektiva responders, OR) var 19,8 procent (95 % KI 16,4-23,2 procent) med afibercept/FOLFIRI jämfört med 11,1 procent (95 % KI 8,5-13,8 procent) med placebo/FOLFIRI (p=0,0001).

Överlevnadsgraden efter 24 månader var 28,0 procent (95 % KI, 23,7-32,4) för gruppen som fick afibercept jämfört med 18,7 procent (95,34% KI, 14,9-22,5) för gruppen som fick placebo. Efter 30 månader var motsvarande siffror 22,3 procent (95 % KI, 17,8-26,8) med afibercept och 12,0 procent (95 % KI, 8,0-16,0) med placebo.

Effekten av afibercept hos patienter med funktionsstatus två eller sämre enligt ECOG kan inte anses klarlagd liksom effekten hos äldre.

Biverkningar resulterade i permanent avslutande av behandling hos 26,8 procent av patienter behandlade med afibercept/FOLFIRI och 12,1 procent av patienterna med placebo/FOLFIRI [2, 3].

1.3.3 Andra terapier vid andra linjens behandling av metastaserande kolorektalcancer

Det finns inga jämförande studier mellan afibercept och andra riktade biologiska behandlingsalternativ.

I en litteraturoversikt har företaget sammanfattat resultat från studier där tillägg av andra riktade biologiska terapier till kemoterapi (irinotekan- eller oxaliplatin-baserad kombinat-

ionskemoterapi såsom FOLFIRI och FOLFOX) studerats vid andra linjens behandling av metastaserande kolorektalcancer. Till riktad biologisk terapi räknas Avastin (bevacizumab; VEGF-hämmare), Erbitux (cetuximab; EGFR^p-hämmare) och Vectibix (panitumumab; EGFR-hämmare). I tabell 1 sammanfattas studier där effekten av biologisk riktad terapi studerats som tillägg till kemoterapi i andra linjens behandling av kolorektalcancer.

Tabell 1 Sammanfattning av resultat från studier där effekten av biologisk riktad terapi studerats som tillägg till kemoterapi i andra linjens behandling av kolorektalcancer

Studie	Aflibercept		Cetuximab		Panitimumab		Bevacizumab		Bevacizumab	
	FOLFIRI + aflibercept	FOLFIRI + placebo	Irinotekan + cetuximab	Irinotekan	FOLFIRI + panitimumab	FOLFIRI	Cytostatika + bevacizumab	Cytostatika	FOLFOX + bevacizumab	FOLFOX
van Cutsem m.fl. [2]										
Sobrero m.fl. [4]										
Peeters m.fl. [5]										
Bennouna m.fl. [6]										
Giantonio m.fl. [7]										
Behandling										
Antal patienter	612	614	648	650	303	294	409	411	292	293
OS ^q median (månader)	13,50* ^s	12,06 ^s	10,70 ^s	10,00 ^s	14,50 ^s	12,50 ^s	11,20* ^s	9,80 ^s	12,90* ^s	10,80 ^s
PFS ^r median (månader)	6,90*	4,67	4,00*	2,60	5,90* ^s	3,90 ^s	5,70*	4,10	7,30*	4,70

*Statistisk signifikant skillnad jämfört med kontrollgrupp (kemoterapi)

^sPrimärt effektmått i studien

Företaget uppger att den totala överlevnaden är ungefär 12 månader i randomiserade kontrollerade studier, där nuvarande kemoterapiregimer användes t.ex. FOLFIRI och FOLFOX.

Tillägg av EGFR-hämmare (cetuximab eller panitimumab) gav inte någon signifikant förbättring av den totala överlevnaden [4, 5]. I studien av Sobrero et al. [4] ingick även de patienter som hade cancer med muterat K-ras. Dessa patienter (50 % av de behandlade) hade ingen nytta av EGFR-hämmare vilket innebär att överlevnadsvinsten med tillägg av cetuximab underskattas.

Tillägg av bevacizumab till kemoterapi (val av oxaliplatin- eller irinotekan-baserad behandling beroende på vad som använts i första linjens behandling) resulterade i en signifikant förbättrad total medianöverlevnad på 1,4 månader [6]. Medianöverlevnad var 11,2 månader med bevacizumab och kemoterapi jämfört med 9,8 månader med enbart kemoterapi.

Tillägg av bevacizumab till kemoterapi (FOLFOX) resulterade i en signifikant förbättrad total medianöverlevnad på 2,1 månader [7]. Medianöverlevnad var 12,9 månader med bevacizumab och FOLFOX jämfört med 10,8 månader med enbart FOLFOX.

^p Epithelial Growth Factor Receptor.

^q OS (Overall Survival) är en förkortning för den totala överlevnaden.

^r PFS (Progression Free Survival) är en förkortning för den progressionsfria överlevnaden.

Företaget har i en analys jämfört biverkningsprofilerna för aflibercept, bevacizumab, cetuximab och panitumumab i kombination med kemoterapi utifrån studierna van Cutsem et al. [2], Sobrero et al. [4], Peeters et al. [5] och Bennouna et al. [6]. Det bör poängteras att delvis olika kemoterapier användes som jämförelsealternativ i denna analys. Dessutom skiljer sig studierna åt beträffande vid vilken lägsta frekvens liksom svårighetsgrad som biverkningar rapporterades. Enligt de redovisade studierna är behandling med aflibercept förknippad med en högre biverkningsfrekvens av graden 3-4 i form av hypertension, neutropeni (inklusive febril neutropeni), stomatit och diarré (förutom i jämförelsen mot cetuximab) jämfört med andra riktade biologiska terapier i kombination med kemoterapi. Företaget har inte bifogat någon skattning i vilken grad den högre biverkningsprofilen påverkar livskvaliteten för patienterna.

TLV:s bedömning: Direkt jämförande studier mellan aflibercept och andra biologiskt riktade terapier saknas. Det föreligger därmed en osäkerhet i att uttala sig om den relativa effekten av olika riktade biologiska terapier som tillägg till kemoterapi vid andra linjens behandling av metastaserande kolorektalcancer. Företaget, liksom de av TLV anlitade experterna i ärendet, bedömer att behandling med aflibercept närmast ger en likvärdig effekt som andra riktade biologiska terapier i kombination med kemoterapi. TLV finner inte skäl att göra någon annan bedömning.

TLV bedömer, i enlighet med företagets analys, att behandling med aflibercept och FOLFIRI är kopplat till en högre biverkningsproblematik jämfört med de alternativa behandlingsregimerna.

1.4 Aktuella behandlingsrekommendationer och jämförelsealternativ

1.4.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Nedan är en sammanfattning kring behandling av kolorektal cancer ur Socialstyrelsens preliminära version av Nationella riktlinjer för bröst-, prostata-, tjocktarms- och ändtarmscancervård 2013 [8].

Cytostatika har sedan 1990 varit den etablerade palliativa behandlingsformen vid metastaserad kolorektal cancer. Cytostatika kan få sjukdomen att gå tillbaka, lindra tumörrelaterade symtom och förbättra livskvaliteten, förlänga tid till sjukdomsprogress och öka den totala överlevnaden. Det finns tre etablerade cytostatika för att behandla metastaserad kolorektal cancer: fluoropyrimidin (FU, parenteralt^s 5-FU modulerat med calciumfolinat eller peroralt^t capecitabin), irinotekan och oxaliplatin. En kombination av två cytostatika har i allmänhet bättre effekt på tumören än ett enstaka preparat, men ger också fler bieffekter.

Under senare år har även biologiska läkemedel (hämmare av VEGF respektive EGFR) visats ha positiva effekter vid metastaserad kolorektal cancer och kommit att användas. Dessa biologiska läkemedel fungerar till synes bäst tillsammans med ett eller flera cytostatika. Till riktad biologisk terapi räknas bevacizumab (VEGF-hämmare), cetuximab (EGFR-hämmare) och panitumumab (EGFR-hämmare).

^s Intag av läkemedel som innebär penetration av hud eller slemhinnor, exempelvis administrering i ven, s.k. intravenös infusion.

^t Intag av läkemedel via munnen.

Om sjukdomen fortsätter att utvecklas efter en första behandlingsomgång med läkemedel (så kallad första linjens behandling) så kan behandlingen upprepas med samma (om sjukdomsprogressen skett efter behandlingsuppehåll) eller med en annan typ av läkemedel (så kallad andra linjens behandling etc.).

Första linjens behandling förväntas ge den bästa möjligheten att fördröja att sjukdomen utvecklas. Vid andra och tredje linjens behandling är effekten i regel sämre än vid tidigare behandlingar. Det beror på att sjukdomen är mer motståndskraftig mot cytostatika samtidigt som ibland också allmäntillståndet successivt försämras hos den sjuka personen.

Vid första och andra linjens behandling av metastaserad kolorektal cancer för att förlänga överlevnaden eller lindra symtom rekommenderar Socialstyrelsen [8]:

- fluoropyrimidin (modulerad 5-FU) eller oralt capecitabin med tillägg av bevacizumab som första linjens palliativa behandling till personer med metastaser utan påtagliga tumörrelaterade symtom (prioritet 8)
- cytostatika (fluoropyrimidin och irinotekan eller oxaliplatin) med tillägg av bevacizumab som första linjens palliativa behandling till personer med lokalrecidiv eller metastaser (prioritet 9)
- cytostatika med tillägg av EGFR-hämmare som andra linjens palliativa behandling till personer med lokalrecidiv eller metastaser (prioritet 9)
- cytostatika (fluoropyrimidin och oxaliplatin eller irinotekan) med tillägg av bevacizumab som andra linjens palliativa behandling till personer med lokalrecidiv eller metastaser (prioritet 9)

Gastrointestinal onkologisk förening (GOF) kom år 2013 ut med uppdaterade rekommendationer för användningen av riktade biologiska läkemedel vid kolorektal cancer.

Vid palliativ behandling i första linjen i kombination med oxaliplatinbaserad kemoterapi kan bevacizumab ges efter övervägande. Behandling med bevacizumab i kombination med kemoterapi (såväl med irinotekan som oxaliplatin) kan övervägas i andra linjen. I andra linjen kan cetuximab eller panitumumab ges efter övervägande i kombination med irinotekanbaserad kemoterapi.

I Uppsala-Örebro regionen rekommenderas enligt TLV:s expert EGFR-hämmare (cetuximab eller panitumumab) i den palliativa situationen tidigast efter andra linjens behandling.

1.4.2 Jämförelsealternativ

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

Företaget bedömer att bevacizumab, cetuximab och panitumumab är jämförelsealternativ.

TLV:s bedömning: I enlighet med Socialstyrelsens preliminära version av Nationella riktlinjer för bröst-, prostata-, tjocktarms- och ändtarmscancervård 2013 bedömer TLV att tillägg av cetuximab, panitumumab eller bevacizumab till cytostatika (fluoropyrimidin och oxaliplatin eller irinotekan) är relevanta jämförelsealternativ när riktad biologisk terapi övervägs i andra linjen.

Enligt TLV:s experter används framförallt bevacizumab i andra linjen om ej givet i första linjen. Liksom för bevacizumab saknas en prediktiv faktor för aflibercept, dvs. man kan inte innan behandling ta ut de patienter som har nytta eller inte nytta av behandlingen.

2 Hälsoekonomisk analys

En introduktion till hälsoekonomi och hälsoekonomiska bedömningar finns i bilaga 2.

2.1 Kostnadsminimeringsanalys

Hälsoekonomiska utvärderingar kan vara av olika karaktär. Vanligast förekommande är kostnadsnyttoanalyser där resultatet uttrycks som en kostnadseffektkvot, det vill säga kostnad per QALY. Det finns dock andra möjliga analyser.

TLV:s allmänna råd om ekonomiska utvärderingar (LFNAR 2003:2) anger följande som ett alternativ för val av analysmetod:

Om det finns stöd för att det läkemedel som ansökan avser har samma hälsoeffekt som bästa jämförelsealternativet kan enbart en kostnadsjämförelse vara tillräckligt.

Detta benämns kostnadsminimeringsanalys.

Företaget menar att man visat att behandling med aflibercept med FOLFIRI är minst lika bra avseende överlevnad som tillägg av bevacizumab, cetuximab eller panitimumab i andra linjens behandling av metastaserad kolorektalcancer och menar därför att det är adekvat med en kostnadsminimeringsanalys. Företaget har därför beräknat läkemedelskostnad för behandling med de olika läkemedlen enligt de studier som gjorts för de olika läkemedlen i andra linjens behandling, och satt doseringen enligt det medelvärde (vikt eller motsvarande kroppsyta) som observerades i VELOUR-studien [2].

Biverkningsfrekvens och intensitet skiljer sig dock mellan behandlingarna. Företaget har gjort en ansats att kvantifiera samt kostnadsberäkna biverkningarna för de olika behandlingarna utifrån rapporterade biverkningar i följande studier (se även avsnitt 1.3):

- Bennouna m.fl. [6] genomförde en öppen fas III-studie där andra linjens behandling av icke-opererbar och histologiskt konfirmerad metastatisk kolorektal cancer (MCRC) undersöktes hos patienter som avbrutit första linjens behandling. I denna studie jämfördes behandling med bevacizumab + kemoterapi (409 patienter) med behandling med endast kemoterapi (411 patienter) och patienterna randomiserades 1:1 i de båda armarna. Kemoterapin var oxaliplatinbaserad om första linjens behandling var irinotekanbaserad och vice versa. Åtta olika kemoterapiregimer användes i denna studie och av denna anledning definierades behandlingen som bevacizumab + kemoterapi i analysen. Biverkningar av grad 3-5 som uppkom hos minst 2 procent av patienterna rapporterades i studien. Fyra fall av grad 5-biverkningar rapporterades i den grupp som fick bevacizumab + kemoterapi.
- I en publikation av Peeters m.fl. [5] jämfördes panitimumab + FOLFIRI (fluorouracil, leukovorin och irinotekan) (303 patienter) med endast FOLFIRI (294 patienter). Denna publikation rapporterar endast biverkningar där frekvensen skiljer sig med mer än 5 procent mellan de två armarna.
- I en öppen, randomiserad, multicenter, fas III-studie undersöktes patienter med epidermal tillväxtfaktor-uttryckande MCRC som inte svarat på första linjens behandling med oxaliplatin eller fluoropyrimidin. Patienterna randomiserades till behandling med antingen cetuximab + irinotekan (648 patienter) eller enbart irinotekan (650 patienter) [4]. Inkluderade biverkningar var de vanligaste av icke-hematologisk karak-

tär, läkemedelsrelaterade och av grad 3-4. Även laboratorieavvikelserna som uppkom under studieperioden inkluderades. Denna studie rapporterar biverkningar som observerats hos mer än 2 procent av patienterna i studien.

- Biverkningsfrekvenser för aflibercept + FOLFIRI (612 patienter) har hämtats från den kliniska prövningen VELOUR [2]. Biverkningar av grad 3-4 som rapporterades hos minst 5 procent av patienterna inkluderades.

Företaget har kostnadssatt omhändertagandet av biverkningar via ICD-10^u, NordDrg^v och DRG-vikter^w från Socialstyrelsen. Basbeloppet multiplicerades med motsvarande DRG-vikt för att erhålla en enhetskostnad för respektive biverkning. Kostnaderna för biverkningar har standardiserats så att en genomsnittlig biverkningskostnad per behandlingscykel erhållits. Kostnaderna redovisas i tabell 1. Läkemedelspriserna i analysen är listpriser.

Tabell 2 Kostnader för läkemedel samt behandling av biverkningar

	Aflibercept + FOLFIRI	Bevacizumab + kemoterapi	Cetuximab + irinotekan	Panitimumab + FOLFIRI
Kostnader: patienten antas väga 75 kg och ha en kroppsytta på 1,83 m ² (överensstämmande med VELOUR)				
Läkemedelskostnad/cykel	10 110 kr	11 285 kr	19 875 kr	19 492 kr
Kostnad/cykel för kemoterapi	1 553 kr	1 553 kr	467 kr	743 kr
Total läkemedelskostnad/cykel	11 663 kr	12 838 kr	20 341 kr	20 235 kr
Biverkningsrelaterad kostnad per cykel	743 kr	487 kr	695 kr	516 kr
Totalkostnad per cykel	12 405 kr	13 324 kr	21 036 kr	20 751 kr

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företaget visat att läkemedelskostnaden per behandlingscykel är lägst vid behandling med aflibercept i jämförelse med etablerade riktade terapier (se avsnitt 1.4.2).

Det företaget gör är i praktiken en kostnadsjämförelse av behandling av biverkningar baserat på en indirekt jämförelse mellan studier vars upplägg skiljer sig i många avseenden. Detta är en källa till osäkerhet.

^u Den internationella sjukdomsklassifikationen ICD är en statistisk klassifikation med diagnoskoder för att gruppera sjukdomar och dödsorsaker.

^v DRG (diagnosrelaterade grupper)-systemet innebär att patienter med likartad diagnos och resursförbrukning grupperas i en och samma grupp. DRG är ett överskådligt sätt att beskriva patientsammansättningen på olika sjukhus eller i olika landsting. I Sverige används NordDRG, som utvecklats av de nordiska länderna gemensamt.

^w DRG-vikt är ett relativt mått på vård- och behandlingskostnaden för en genomsnittspatient i varje DRG-grupp. Högre vikt betyder större kostnader.

Det framgår dock av tabell 2 ovan att även om samtliga kostnader för biverkningar exkluderas för de tre jämförelsealternativen bevacizumab, cetuximab och panitimumab men inkluderas för aflibercept så har behandling med aflibercept likväl den lägsta kostnaden per behandlingscykel.

Företaget har valt att prissätta aflibercept på ett sådant sätt att behandling med aflibercept kostar mindre per behandlingscykel än de relevanta jämförelsealternativen.

2.2 Livskvalitet och kostnadseffektivitet

Behandling med aflibercept som tillägg till FOLFIRI vid metastaserad kolorektal cancer förefaller ha en högre biverkningsfrekvens än andra möjliga behandlingsalternativ. Företaget har i en kostnadsminimeringsanalys försökt kvantifiera vilka kostnader omhändertagandet av biverkningarna kan ge upphov till. Det är dock troligt att anta att dessa biverkningar även kan påverka patientens livskvalitet negativt.

Kemoterapi i sig ger upphov till omfattande biverkningar. Tillägg av VEGF- eller EGFR hämmare, s.k. angiogeneshämmare, är känt för att potentiära dessa biverkningar. Det finns begränsat med uppgifter om vilka livskvalitetssänkningar som kan vara kopplade till behandlingen. Det finns inga direkt jämförande studier mellan de tillgängliga alternativen. I de studier som gjorts avseende behandling med biologiska läkemedel som tillägg i andra linjen skiljer sig kemoterapibehandlingarna åt, liksom patientpopulationer och flera andra parametrar.

En kostnadseffektivitetsanalys baserad på så bristfälligt underlag skulle vara mycket osäker.

TLV:s bedömning: Normalt sett efterfrågar TLV en kostnadseffektivitetsanalys då effekten skiljer sig mellan två behandlingar. Det är inte osannolikt att det kan finnas en viss ytterligare sänkning i livskvalitet på grund av biverkningar vid behandling med aflibercept i förhållande till jämförelsealternativet. Storleken på denna sänkning är okänd och skulle i en analys baseras på rena antaganden. Det är tveksamt att den skulle ha ett värde som beslutsunderlag.

Givet att behandlingen är behäftad med lägre kostnad per behandlingscykel, samt att effekten förefaller likvärdig menar TLV att kostnadsminimeringsansatsen är godtagbar i detta fall.

2.3 Osäkerhet i resultaten

Det föreligger förhållandevis låg osäkerhet kring resultaten i denna kostnadsminimeringsanalys.

Eventuella rabatter som erhållits vid upphandling av bevacizumab, cetuximab eller panitimumab kan påverka utfallet.

Antagande om likvärdig behandlingseffekt vid behandling med aflibercept som med bevacizumab, cetuximab eller panitimumab är fundamentalt. Håller inte det antagandet så är analysens resultat inte tillförlitliga.

3 Synpunkter från myndigheter

Synpunkter från LäkeMedelsverket:

”Kunskapsunderlaget är välskrivet. En beräkning av kostnad i förhållande till behandlingseffekt skulle kunna övervägas.”

TLV:s kommentar: TLV menar att den relevanta beslutssituationen uppstår då beslut om behandling med riktad biologisk terapi redan fattats. Beslutet blir då att välja tillägg med bevacizumab, panitimumab eller cetuximab i enlighet med Socialstyrelsens preliminära version av Nationella riktlinjer för bröst-, prostata-, tjocktarms- och ändtarmscancervård 2013, eller med det ytterligare alternativet aflibercept. En kostnadsminimeringsanalys är adekvat i denna situation i Sverige. Enligt TLV:s experter används framförallt bevacizumab i andra linjen om ej givet i första linjen.

NICE i Storbritannien har publicerat kostnadseffektanalyser av både bevacizumab och aflibercept i förhållande till kemoterapi i andra linjens behandling.

Enligt dessa har behandling med tillägg av bevacizumab i förhållande till enbart FOLFOX en kostnad på 70 500 GBP per QALY (ca 710 000 kronor enligt växelkurs sept. 2013). Kostnaden per QALY för att behandla med bevacizumab är beräknad för behandling i första linjen. Detta innebär att kostnadseffektkvoten inte är direkt jämförbar. Givet att kostnaden för bevacizumab är den samma oavsett i vilken nivå som behandlingen sker påverkas kostnadseffektkvoten primärt av behandlingseffekten. Det patient access scheme som NICE tagit ställning till är kopplat till ett lägre pris än listpris. Vid samma beräkning till listpris skulle kostnaden per QALY sannolikt bli högre.

Behandling med aflibercept som tillägg till FOLFIRI i förhållande till endast FOLFIRI har en kostnad på mellan 62 900 och 66 500 GBP per QALY (ca 636 000 – 670 000 kronor enligt växelkurs sept. 2013). Kostnaden per QALY som NICE kommit fram till är ännu preliminär. Den slutgiltiga kostnaden publiceras inom kort.

TLV har förtydligat i texten enligt företagets specifika kommentarer.

4 Övriga frågeställningar

NICE (National Institute for health and Care Excellence) i Storbritannien rekommenderar inte användning av aflibercept vid behandling av metastaserad kolorektalcancer. Detta utifrån en kostnadseffektivitetsanalys där aflibercept plus FOLFIRI ställs emot behandling med endast FOLFIRI. NICE rekommenderar inte heller behandling med bevacizumab, varför beslutssituationen blir en annan än den i Sverige.

SMC (Scottish Medicines Consortium) rekommenderar inte heller behandling med aflibercept, av samma skäl som NICE.

IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) har utvärderat aflibercept vid behandling av metastaserad kolorektalcancer och finner att det har en liten ytterligare nytta (geringer Zusatznutzen) utöver behandling med endast FOLFIRI. IQWiG har inte uttalat sig om aflibercept i förhållande till andra angiogeneshämmare.

5 Referensförteckning

- [1] EMA, "Zaltrap Summary of Product Characteristics," EMA, 2013.
- [2] E. Van Cutsem, J. Tabernero, R. Lakomy, H. Prenen, Prausova J, *et al.*, "Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen," *J Clin Oncol*, vol 30, pp. 3499-3506, 2012.
- [3] EMA, "Zaltrap Assessment Report," EMA, 2012.
- [4] A.F. Sobrero, J. Maurel, L. Fehrenbacher, W. Scheithauer, Y.A. Abubakr, *et al.*, "EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer," *J Clin Oncol*, Vol 26, pp. 2311-2319, 2008.
- [5] M. Peeters, T.J. Price, A. Cervantes, A.F. Sobrero, M. Ducreux, *et al.*, "Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer," *J Clin Oncol*, Vol 28, pp. 4706-4713, 2010.
- [6] J. Bennouna, J. Sastre, D. Arnold, P. Osterlund, R. Greil, *et al.*, "Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial," *Lancet Oncol* Vol 14, pp. 29-37, 2013.
- [7] B.J. Giantonio, P.J. Catalano, N.J. Meropol, P.J. O'Dwyer, E.P. Mitchell, *et al.*, "Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200," *J Clin Oncol* Vol 25, pp. 1539-1544, 2007.
- [8] Socialstyrelsen, "Nationella riktlinjer för bröst-, prostata-, tjocktarms- och ändtarmscancervård 2013 – Stöd för styrning och ledning – Preliminär version," 2013.

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 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 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.