

Jevtana (cabazitaxel)

Hälsoekonomiskt kunskapsunderlag

Utvärderad indikation

JEVTANA i kombination med prednison eller prednisolon är indicerat för behandling av patienter med hormonrefraktär metastaserande prostatacancer som tidigare behandlats med docetaxelinnehållande behandling.

Klinikläkemedelsprojektet

Tandvårds- och läkemedelsverket (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 vedertagna metoder.



Anna Märta Stenberg
Tf. Generaldirektör, TLV

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

Vetenskapliga experter:
Vetenskapliga experter i ärendet har varit Per-Uno Malmström professor/överläkare och Roger Henriksson professor/överläkare. De har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Företag: Sanofi

Diarienummer: 2881/2011

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

TLV:s bedömning och sammanfattning

- Jevtana (cabazitaxel) är ett cytostatika som i kombination med prednison eller prednisolon är avsett för behandling av patienter med hormonrefraktär, metastaserande prostatacancer som tidigare erhållit docetaxelinhållande behandling.
- Jevtana ges intravenöst var tredje vecka i kombination med peroralt prednison eller prednisolon.
- TROPIC-studien utvärderade effekten och säkerheten av cabazitaxel gentemot mitoxantron (ett cytostatikum), båda gavs i kombination med prednisolon eller prednison.
- Resultaten från TROPIC-studien visade på en signifikant förbättrad total överlevnad (2,4 månader i median) hos cabazitaxel jämfört med mitoxantrongruppen. Även andra mätvärden såsom progressionsfri överlevnad, tumorsvarsfrekvens, tid till progression och tid till PSA-progression var till fördel för cabazitaxel.
- De vanligaste biverkningarna i TROPIC-studien för cabazitaxelgruppen var av hematologisk karaktär varav neutropeni (brist på vita blodkroppar) var vanligast av grad ≥ 3 biverkningarna.
- Det mest relevanta jämförelsealternativet till Jevtana bedöms vara prednison/prednisolon då mitoxantron sällan används i klinisk praxis vid metastaserad hormonrefraktär prostatacancer.
- Viktiga faktorer för kostnadseffektiviteten är:
 - Förbrukning av Jevtana i samband med beredningen av läkemedlet.
 - Beräknad överlevnad baserat på TROPIC-studien.
- Enligt TLV:s bedömning är den bästa uppskattningen av kostnaden per vunnet QALY 1 180 000 – 1 440 000 kronor för hela patientpopulationen. Utfallet beror på hur väl alla förpackningar kan utnyttjas.
- Ett större sjukhus hamnar troligtvis närmare 1 180 000 kr/QALY då de har bättre möjlighet att samordna behandling av patienterna och därmed utnyttja innehållet i förpackningarna bättre, jämfört med ett mindre sjukhus som troligtvis hamnar närmare 1 440 000 kr/QALY.
- För en subgrupp av patienter som initialt svarat på docetaxel men som progredierade inom 3 månader efter den tidigare docetaxelbehandlingen blir kostnaden per vunnet QALY 860 000 – 1 000 000 kronor. Med samma resonemang som ovan hamnar troligtvis större sjukhus närmare 860 000 kr/QALY medan mindre sjukhus troligen hamnar närmare 1 miljon kr/QALY för subgruppen.
- Priset på Jevtana som används i modellen är 41 538 kronor/förpackning (60 mg).
- Osäkerheten i resultaten är medelhög och består främst på osäkerheten kring patienternas verkliga livskvalitet och hur stort svinn av Jevtana som uppstår vid beredning av läkemedlet.

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

Innehåll

1	Klinisk sammanfattning	1
1.1	Kastrationsresistent/hormonrefraktär prostatacancer	1
1.2	Läkemedlet	1
1.2.1	Indikation	1
1.2.2	Verkningsmekanism	1
1.2.3	Dosering/administrering	1
1.2.4	Biverkningar	1
1.3	Klinisk dokumentation som ligger till grund för den hälsoekonomiska modellen	1
1.4	Aktuella behandlingsrekommendationer och jämförelsealternativ	4
1.4.1	Aktuella behandlingsrekommendationer	4
1.4.2	Jämförelsealternativ	4
2	Hälsoekonomisk modell	6
2.1	Effektmaßt	7
2.1.1	Klinisk effekt	7
2.1.2	Hälsorelaterad livskvalitet	8
2.2	Kostnader	8
2.2.1	Enhetskostnader för sjukvård	9
2.2.2	Kostnad för Jevtana	9
2.2.3	Indirekta kostnader	10
2.3	Biverkningar	10
3	Resultat från den hälsoekonomiska modellen	11
3.1	TLV:s grundscenario	11
3.2	TLV:s subgruppsanalys	12
3.3	Företagets grundscenario	12
3.4	Företagets subgruppsanalys	13
3.5	Jämförelse med mitoxantron	13
3.6	Samlad bedömning av resultaten	14
3.7	Osäkerhet i resultaten	14
4	Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer	15
4.1	Alla patienter	15
4.2	Subgruppen	15
5	Kommentarer från vetenskapliga experter och myndigheter	17
6	Bilagor	19

1 Klinisk sammanfattning

1.1 Kastrationsresistent/hormonrefraktär prostatacancer

Vid metastaserad prostatacancer får man till en början god effekt av hormonell behandling. Cancern kan dock inom ett par månader till år utveckla resistens mot behandlingen och fortsätta växa (progrediera) trots pågående hormonbehandling. Detta benämns hormonrefraktär eller kastrationsresistent prostatacancer.

1.2 Läkemedlet

1.2.1 Indikation

Jevtana (cabazitaxel) i kombination med prednison eller prednisolon är indicerat för behandling av patienter med hormonrefraktär, metastaserande prostatacancer som tidigare behandlats med docetaxelinhållande behandling.

1.2.2 Verkningsmekanism

Jevtana (cabazitaxel) är en ny medlem i taxan-familjen och en analog till cytostatikan docetaxel. Cabazitaxels verkningsmekanism är cellcykelberoende och riktad mot delar av cellskelettet (mikrotubuli¹). Cabazitaxel binder bland annat till tubulin och underlättar sammanfogningen av tubulin. Detta leder till en stabilisering av mikrotubuli vilket resulterar i en hämning av celledelningen, vilket i sin tur hämmar tumörtillväxten.

1.2.3 Dosering/administrering

Jevtana ges intravenöst under 1 timme var tredje vecka med doseringen 25mg/m² i kombination med 10mg x 1 peroralt prednison eller prednisolon. Dosjustering rekommenderas utifrån typ av biverkning och dess svårighetsgrad. För att minska risken för neutropeni² komplikationer rekommenderas enligt produktresumén förebyggande behandling med G-CSF³ i enlighet med ASCO:s⁴ riktlinjer och/eller rådande riktlinjer på behandlande klinik.

För att minska risken för överkänslighetsreaktioner som lågt blodtryck (hypotension), kramp i luftrören (bronkospasm) eller hudutslag rekommenderas premedicinering med antihistaminer, kortikosteroid och H₂-antagonist cirka 30 minuter innan infusionsstart.

1.2.4 Biverkningar

Jevtana uppvisar enligt företaget ett antal biverkningar som är av varierande svårighetsgrad och typiska för cytostatikagruppen taxaner som till exempel benmärgspåverkan, perifer nervpåverkan och hud- och nagelförändringar. Biverkningar presenterade i produktresumén bygger på resultatet från de 371 patienter som ingick i TROPIC-studien vilken presenteras närmare i stycke 1.3

1.3 Klinisk dokumentation som ligger till grund för den hälsoekonomiska modellen

Den kliniska dokumentationen som ligger till grund för den hälsoekonomiska bedömningen bygger på TROPIC-studien som var en öppen, randomiserad och multicenter fas-3 studie[1].

¹ Mikrotubuli är en rörformad struktur i cellskelettet som är uppbyggd av proteinet tubulin. Då mikrotubuli har en viktig funktion vid celledelningen förändras dess struktur ständigt.

² Neutropeni - brist på neutrofila granulocyter (en typ av vita blodkroppar) i blodet

³ G-CSF – granulocyte colony stimulating factor

⁴ American Society of Clinical Oncology

TROPIC utvärderade effekten och säkerheten av cabazitaxel gentemot mitoxantron, båda i kombination med prednison eller prednisolon, hos patienter med metastaserad hormonrefraktär prostatacancer som progredierat under eller efter tidigare behandling med docetaxel.

I studien inkluderades patienter med hormonrefraktär metastaserad prostatacancer som klassificerades som mätbar eller icke mätbar tumörsjukdom enligt RECIST⁵-kriterierna. Patienter med icke mätbar tumörsjukdom skulle ha haft två på varandra följande PSA stegringar eller nya förändringar (lesioner) påvisade med hjälp av röntgen. Till inklusionskriterierna hörde även funktionsstatus 0-2 enligt ECOG⁶ samt vissa fördefinierade värden på framförallt hematologiska blodprover.

Totalt 755 patienter randomiserades till två grupper enligt nedan och grupperna stratifierades utifrån ECOG-status och mätbar respektive icke mätbar sjukdom.

- Cabazitaxel 25mg/m² + prednison eller prednisolon 10mg x 1 (n=378)
- Mitoxantron 12mg/m² + prednison eller prednisolon 10mg x 1 (n=377)

Både cabazitaxel och mitoxantron gavs som intravenös infusion var tredje vecka i maximalt 10 cykler. En dos kunde vid behov förskjutas i upp till två veckor och en dosreduktion per patient var tillåten i respektive grupp (till 20mg/m² cabazitaxel respektive 10mg/m² mitoxantron). G-CSF behandling var tillåten efter den första cykeln vid neutropeni (mer än 7 dagar) eller i kombination med feber eller infektion.

Primärt behandlingsmål var total överlevnad (overall survival). Sekundära mål inkluderade bland annat progressionsfri överlevnad⁷, tumörsvarefrekvens (tumour response rate) enligt RECIST, PSA-progression (definierad som ≥25% ökning över det lägsta uppmätta värdet för så kallade PSA non-responders eller >50% för PSA responders), PSA-svar (minskning av PSA-nivåer i serum med åtminstone 50%) och smärtprogression.

Cabazitaxel visade på en signifikant längre total- och progressionsfri överlevnad. Även tumörsvarefrekvens, tid till tumörprogression och tid till PSA-progression visade signifikanta resultat till cabazitaxels fördel.

Tabell 1 presenterar en summering av utvalda resultat. Figur 1 visar Kaplan-Meier kurvan⁸ för total överlevnad och Figur 2 den progressionsfria överlevnaden.

Tabell 1 Summering av resultaten från TROPIC

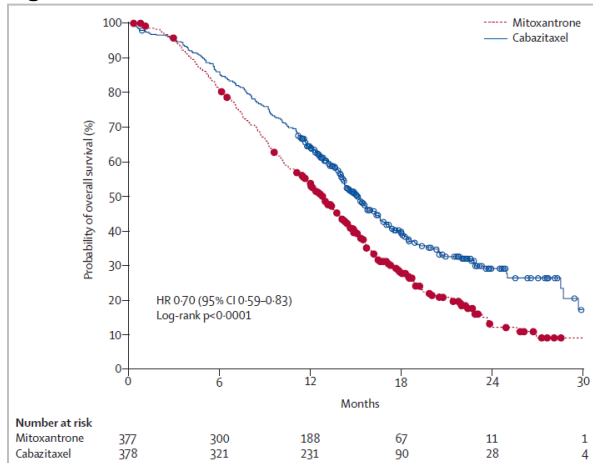
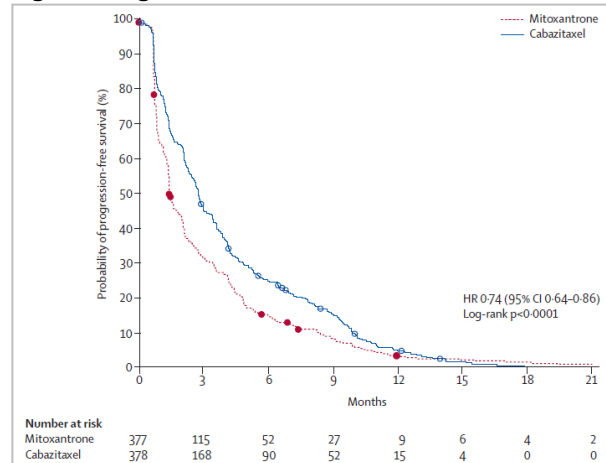
	Cabazitaxel + steroid (n=378)	Mitoxantron +steroid (n=377)
Ålder (median)	68 (62-73)	67 (61-72)
ECOG 0-1	350 (93%)	344 (91%)
Genomsnittlig docetaxel dos innan studiestart	576,6mg/m ²	529,2 mg/m ²
Total överlevnad, månader, median (CI)	15,1 (14,1-16,3)	12,7 (11,6-13,7)
Hazard ratio OS (CI)	0,70 (0,59-0,83) p<0,001	
Progressionsfri överlevnad, månader, median (CI)	2,8 (2,4-3,0)	1,4 (1,4-1,7)
Hazard ratio PSF (CI)	0,74 (0,64-0,86) p<0,001	

⁵ RECIST - Response Evaluation Criteria in Solid Tumours – definierar när cancerpatienter förbättras, förblir stabila eller förvärras under en behandling.

⁶ 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)

⁷ Progression free survival, PFS, definierad som tid från randomisering till tumörprogression, progression av Prostata Specifikt Antigen (PSA) och tilltagande smärta eller död oavsett anledning, beroende på vad som inträffar först.

⁸ Kaplan-Meier är en teknik för att analysera överlevnad.

Figur 1 Total överlevnad**Figur 2 Progresjonsfri överlevnad**

Andelen patienter som fullföljde behandlingen (10 cykler) var 28% (n=105) i cabazitaxelgruppen jämfört med 12% (n=46) i mitoxantrongruppen. Flertalet av de patienter som avbröt studien gjorde det på grund av sjukdomsprogression 48% (n=180) i cabazitaxelgruppen respektive 71% (n=267) i mitoxantrongruppen.

Ingen signifikant skillnad sågs mellan grupperna gällande smärtlindring, detta kan enligt företaget bero på att mitoxantronbehandling redan har en dokumenterad smärtstillande effekt.

I studien presenteras även resultatet för tre subgrupper; patienter som progredierat under docetaxelbehandlingen, patienter som progredierat <3 månader efter docetaxelbehandlingen och patienter som progredierar ≥3 månader efter docetaxelbehandlingen. Resultatet för dessa patienter har av företaget inkluderats i en ny subgruppsanalys för patienter (n=155) som fått initial respons av docetaxel men som ändå progredierat under eller inom 3 månader efter avslutad docetaxelbehandling. Företaget antar att dessa patienter har en aggressiv prostatacancer men som svarar med en tidig respons på docetaxelbehandling. I denna subgrupp uppvisade cabazitaxelgruppen en överlevnadsökning på 4,1 månader i median jämfört med mitoxantronbehandling. Hazard ratio var 0,52 (0,35 - 0,76). Mer om denna subgrupp presenteras i den hälsoekonomiska delen av detta kunskapsunderlag.

Sextiosju patienter (18%) i cabazitaxelgruppen avslutade sin behandling på grund av biverkningar jämfört med 32 patienter (8%) i mitoxantrongruppen. De vanligaste biverkningarna (≥10%) i cabazitaxelgruppen oavsett grad⁹ var; anemi (97%), leukopeni (96%), neutropeni (94%), trombocytopeni (47%) och diarré (47%). Biverkningar av grad 3 eller högre med en förekomst av ≥5% inkluderade; neutropeni (82%), leukopeni (68%) anemi (11%) febril neutropeni (8%) och diarré (6%).

Arton patienter (5%) i cabazitaxelgruppen och 9 (2%) i mitoxantrongruppen dog inom 30 dagar efter senaste infusionen. Den vanligaste dödsorsaken inom cabazitaxelgruppen var neutropeni och dess komplikationer.

Företaget uppger att biverkningarna av cabazitaxel i klinisk praxis inte är så omfattande som i TROPIC-studien. Bland annat har man kommit in med data från en ”compassionate-use programme¹⁰” i Tyskland (n=111) som visade på följande förekomst av hematologiska grad 3

⁹ Enligt National Cancer Institute Common Terminology Criteria for adverse events (se bilaga 2)

¹⁰ compassionate-use programme – en benämning som används när företaget donerar läkemedlet under en tid ofta under tiden mellan ett avslut av en klinisk studie och ett godkännande av produkten.

och 4 biverkningar; neutropeni (7,2%), anemi (4,5%), trombocytopeni (0,9%) och febril neutropeni (1,8%).[2]

Enligt företaget pågår för närvarande flera studier med cabazitaxel, bland annat en som jämför dess effekt mot docetaxel i första linjens behandling.

TLV:s bedömning: TROPIC-studien visade på en signifikant förbättrad total överlevnad (2,4 månader i median) hos cabazitaxelgruppen jämfört med mitoxantron. Även andra måtvärden såsom progressionsfri överlevnad, tumörsvarfsfrekvens, tid till progression och tid till PSA-progression var till fördel för cabazitaxel. Ingen signifikant skillnad sågs mellan grupperna gällande smärtlindring.

Då cabazitaxel är ett cytostatikum kan biverkningsprofilen bli ganska omfattande. De vanligaste biverkningarna i TROPIC för cabazitaxelgruppen var av hematologisk karaktär, varav neutropeni var vanligast av grad ≥ 3 biverkningarna. En förklaring till den högre risken för att avlida inom 30 dagar efter infusion för cabazitaxelgruppen kan vara förekomsten av allvarliga biverkningar. Bland annat så var neutropeni och dess komplikationer den vanligaste dödsorsaken för cabazitaxelpatienterna inom 30 dagar. TLV ställer sig generellt positiva till olika uppföljningsprogram men för att kunna dra konkreta slutsatser behövs större och mer omfattande data än de som presenteras från ”compassionate-use” programmet i Tyskland. I sin hälsoekonomiska modell har dock företaget använt sig av data från TROPIC-studien när det gäller biverkningar (se vidare i stycke 2.3).

För att minska risken för biverkningar i samband med infusionen rekommenderas premedicinering med antihistaminer, steroider och H₂-antagonister. Enligt TLV:s experter används i praktiken betametason 8mg, klemastin 1-2mg och ranitidin 50mg som premedicinering. För att förebygga neutropena komplikationer rekommenderas G-CSF enligt ASCO:s eller lokala riktlinjer.

1.4 Aktuella behandlingsrekommendationer och jämförelsealternativ

1.4.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Socialstyrelsen har nationella riktlinjer för behandling av prostatacancer från 2007 som nu håller på att uppdateras. Nyare lokala vårdprogram finns på olika håll runt om i landet, två exempel är Vårdprogram för prostatacancer 2011 från Sydöstsvenska prostatacancergruppen och Regionalt cancercentrum Sydöst [3] och Vårdprogram för prostatacancer i Uppsala/Örebroregionen (2011-2012) [4]. Vid kastrationsresistent sjukdom¹¹ utan symptom rekommenderas expektans, eventuellt i tillägg av antiandrogen. Vid kastrationsresistent sjukdom med symptom rekommenderas utifrån symptombilden; smärt palliation, strålbehandling, prednisolon och cytostatika (1. docetaxel, 2. mitoxantron)[4].

1.4.2 Jämförelsealternativ

NLT-gruppen har inte inkommit med något förslag på jämförelsealternativ. Företaget anser att mitoxantron är det mest relevanta jämförelsealternativet, men de har även lämnat in en jämförelse mot endast prednisolon/prednisolon.

TLV:s bedömning: Mitoxantron har i Sverige indikationen smärta relaterad till avancerad hormonrefraktär prostatacancer i kombination med lågdos kortikosteroider när etablerad smärtbehandling är otillräcklig eller olämplig men rekommenderas som andra linjens cytostatika i Uppsala/Örebroregionens lokala vårdprogram. Enligt TLV:s experter används dock mitoxantron i begränsad utsträckning i klinisk praxis. Mitoxantron har heller inte visat

¹¹ Kastrationsresistent sjukdom definieras i Uppsala/Örebroregionens vårdprogram som när PSA stiger trots kastrationsnivåer av testosteron eller vid klinisk progress med eller utan PSA-stegring.

någon effekt på den totala överlevnaden hos patienter med hormonrefraktär prostatacancer [5]. Vi anser därför att det mest relevanta jämförelsealternativet är behandling med endast prednison/prednisolon. Vi kommer dock att presentera delar av företagets beräkningar även gentemot mitoxantron i resultatdelen.

Ett viktigt antagande i jämförelsen är att mitoxantron inte har effekt på överlevnad eller livskvalitet gentemot prednison/prednisolon och att effektdata från TROPIC kan användas även för prednison/prednisolon. Antagandet i sig kan betyda att effekten av Jevtana underskattas något men i så fall främst när det gäller livskvalitet eftersom mitoxantron har smärtstillande effekt och smärtlindring som godkänd indikation vid prostatacancer.

Även Zytiga tillsammans med prednison eller prednisolon har indikationen behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer som har progredierat under eller efter en docetaxelbaserad kemoterapiregim. Zytiga har i en tidigare subventionsansökan till TLV bedömts som inte kostnadseffektiv. Därför har vi valt att inte använda Zytiga som jämförelsealternativ till Jevtana i detta kunskapsunderlag.

2 Hälsoekonomisk modell

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

Eftersom det inte finns en komplett kostnadseffektivitetsstudie (i TROPIC fångas till exempel inte all förbrukning av sjukvårdstjänster) för Jevtana behövs en modell för att fånga kostnader som förknippas med patientens olika tillstånd. Även överlevnadsdata från den underliggande kliniska studien TROPIC behöver kompletteras med modellering eftersom alla patienter inte följts upp under hela sin återstående livstid. Modellen är ursprungligen konstruerad för den brittiska marknaden och har anpassats till svenska förhållanden.

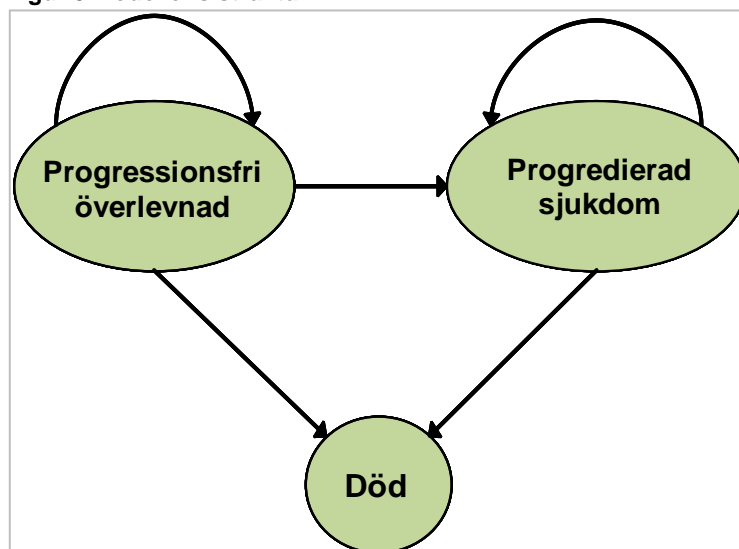
Det som påverkar kostnaden per QALY i modellen är framförallt den primära behandlingseffekten i form av förlängd överlevnad och kostnaden för Jevtana. Som relevant jämförelsealternativ används behandling med endast symptomlindrande prednisolon/prednison enligt avsnitt 1.4.2. Kostnader och effekter har diskonterats med 3 % i modellen.

Företaget har tilldelat patienterna i modellen liknande karaktäristika som i den kliniska studien. Vid inträde i modellen är patienternas genomsnittsalder 67-68 år.

Företagets överlevnadsmodell har tre stadier: progressionsfri överlevnad, progredierad sjukdom och död (Figur 3). Alla patienter går in i modellen i stadiet för progressionsfri överlevnad. Övergångssannolikheterna mellan stadierna bygger på effektmåtten total överlevnad och progressionsfri överlevnad från den kliniska studien. En cykel i modellen är tre veckor lång och modellens tidshorisont är återstående livstid. Överlevnaden i modellen är däremot så kort att resultaten inte skiljer sig nämnvärt från 5 år och framåt, vilket betyder att modellen räknar fram att väldigt få individer lever längre än så.

Övergångssannolikheterna till de olika stadierna bestäms av progressionsfri respektive total överlevnad i TROPIC-studien. Det är ingen skillnad i livskvalitet mellan jämförelsealternativen i de bägge stadierna utan det är tiden som tillbringas i respektive stadie som skiljer sig åt. Behandling med Jevtana sker i början av stadiet för progressionsfri överlevnad.

Figur 3 Modellens struktur



2.1 Effektmått

2.1.1 Klinisk effekt

De kliniska effektmåtten i modellen är i huvudsak progressionsfri överlevnad och total överlevnad från TROPIC-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.

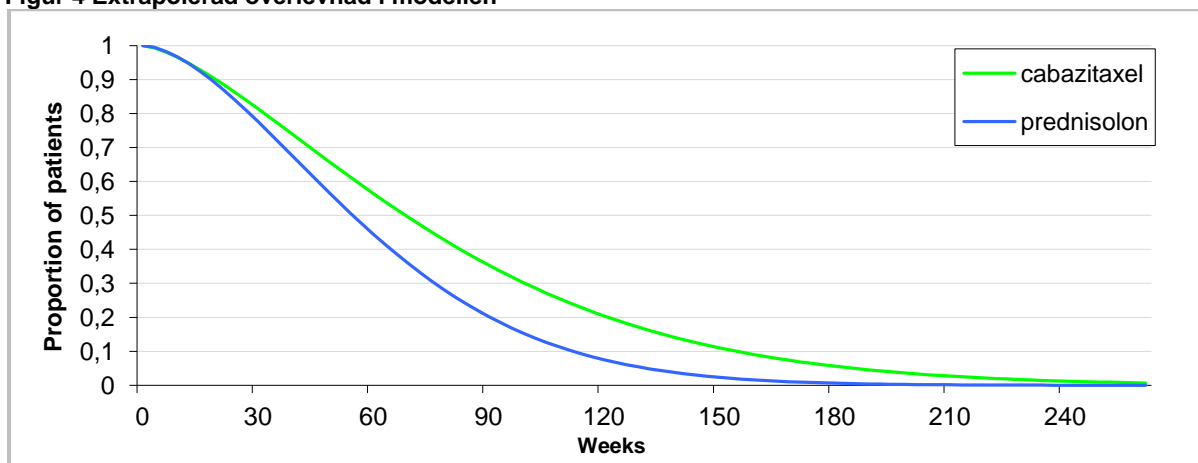
Hela patientgruppen

Företaget har extrapolerat överlevnad med hjälp av en uppsättning sannolikhetsfördelningar¹². Olika modeller har valts för respektive överlevnadskurva efter den statistiska passformen gentemot Kaplan-Meier data från TROPIC. I modellerna för samtliga överlevnadskurvor användes Weibull-fördelningar¹³, men med olika parametrar för respektive kurva. Undantaget är progressionsfri överlevnad för mitoxantron där en lognormal sannolikhetsfördelning passade bäst. Patienter som endast behandlas med prednisolon i modellen har tilldelats samma effektmått som mitoxantron i TROPIC, eftersom vi inte jämför Jevtana med mitoxantronbehandling. Total överlevnad för båda jämförelsealternativen illustreras i figur 4.

Kaplan-Meier data har inte trunkerats (kapats) i högerled innan modellerna anpassats, vilket innebär att all tillgänglig överlevnadsdata har påverkat extrapoleringen.

Med ovanstående metodik uppskattas att patienter som behandlas med Jevtana lever i genomsnitt 4 månader längre jämfört med patienter som enbart får prednison/prednisolon. 2,9 månader av den förlängda överlevnaden i modellen ligger efter progression. I TROPIC var skillnaden för total överlevnad 2,4 månader i median mellan Jevtana och mitoxantron.

Figur 4 Extrapolerad överlevnad i modellen



Subgrupp

Företaget har även beräknat överlevnadsvinsten för en subgrupp ur TROPIC-studien. Denna subgrupp består av patienter som först svarade på första linjens docetaxelbehandling men som sedan progredierade inom 3 månader efter den sista dosen docetaxel. Överlevnads-

¹² Sannolikhetsfördelningar är matematiska funktioner som beskriver sannolikheter.

¹³ Weibull- och lognormalfördelningar som omnämns här är två typer av sannolikhetsfördelningar.

vinsten för patienterna beräknas på samma sätt som för hela patientgruppen, men med en annan uppsättning av sannolikhetsfördelningar.

Företaget estimerar att patienterna som får Jevtana i subgruppen i genomsnitt lever 7,4 månader längre än patienter som enbart får prednison/prednisolon.

Effekten av biverkningar redovisas i korthet under stycke 2.3.

TLV:s bedömning: Företaget har i detalj redovisat hur andra sannolikhetsfördelningar testats mot datamängden, vilket är viktigt eftersom det inte på förhand går att säga vilken typ av fördelning som är bäst att använda. De utvalda fördelningarna valdes ut för ett de hade lägst värden för Akaike Information Criterion (AIC) och Bayesian Information Criterion (BIC), vilka är de främsta metoderna för att välja ut den modell som passar data bäst.

Tillvägagångssättet är ett skolboksexempel på hur man brukar gå till väga när man konstruerar överlevnadsmodeller. Därmed inte sagt att överlevnadsmodellerna med säkerhet följer ett framtida sjukdomsforlopp. Det finns alltid en osäkerhet när man estimerar överlevnad på det här sättet och det behövs i regel också en bedömning av rimligheten (extern validitet) i de extrapolerade överlevnadskurvorna. Enligt TLV:s kliniska expert framstår extrapoleringen företaget gjort som rimlig i det här fallet.

I TROPIC är Kaplan-Meier data ovanligt komplett, åtminstone när det gäller progressionsfri överlevnad där den skattade andelen som inte progredierat vid studiens slut var nära noll. Därför blir osäkerheten inte lika stor som den annars ofta blir när man extrapolerar in i en tid utöver studiens längd.

2.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Det gjordes ingen mätning av hälsorelaterad livskvalitet i samband med TROPIC-studien. Företaget har istället använt EQ-5D resultat från "The UK Early Access Program" (EAP) för att få fram ett livskvalitetsmått (nyttovikter). EAP är en global studie som utvärderar livskvalitet för Jevtana-patienter, men för tillfället finns endast en interimsanalys för patienter i Storbritannien tillgänglig. EQ-5D resultaten värderades med hjälp av social tariff för Storbritannien.

För att få fram ett mått på livskvaliteten vid stabil sjukdom togs ett genomsnitt från EAP mellan den andra (n=50) och fjärde (n=26) behandlingscykeln och man kom då fram till en nyttovikt på 0,76. För fortskriden sjukdom användes en livskvalitetsmätning som gjordes i EAP en månad efter avslutad behandling. Patienterna hade då en nyttovikt på 0,69 (n=62).

TLV:s bedömning: Livskvaliteten vid stabil sjukdom är framtagna ur ett litet urval av patienter och nyttovikten på 0,76 från EAP är därför osäker. I dagsläget finns det emellertid enligt vår bedömning ingen bättre uppgift att gå på, och en mindre justering påverkar inte kostnadseffektkvoten i någon större utsträckning. Samma resonemang gäller för livskvaliteten de närmaste månaderna efter progression.

2.2 Kostnader

Jämfört med bästa möjliga omvårdnad är det som tillkommer framför allt vid behandlingen med Jevtana kostnaden för läkemedlet, kostnader i samband med biverkningar och för premedicinering före behandlingen.

Sammantaget medför behandling en sammanlagd ökad sjukvårdskostnad på 290 000 kronor jämfört med endast prednison/prednisolon.

2.2.1 Enhetskostnader för sjukvård

Kostnad för läkemedel är tagna från Apoteket Farmaci och TLV:s prisdatabas rapporterat i 2012 års kostnader. Vårdkostnader är i möjligaste mån hämtade från Södra regionvårdsnämnden med 2011 års värde. I de fall där svenska enhetskostnader inte hittats har brittiska enhetskostnaderna justerats med växelkurs mellan pund och svenska kronor.

2.2.2 Kostnad för Jevtana

Jevtanas listpris är för närvarande 41 538 kronor/förpackning (60 mg). Läkemedelskostnaden för en hel behandling blir därmed 255 000 kronor per patient om man räknar med att det går åt en hel förpackning per patient och behandlingstillfälle. Då är även kostnader för premedicinering och administrering medräknade. Om det är möjligt att dela upp en förpackning på flera patienter och helt utan svinn blir kostnaden ungefär 195 000 kronor per patient.

Företaget har varit i kontakt med beredningscentralen på Karolinska Sjukhuset och sjukhusapoteket i Kalmar. På Karolinska uppges att man samordnar behandlingarna och att förpackningarna fördelas på flera patienter. Även i Kalmar strävar man efter att samordna behandlingarna om det går för att minimera svinn. Sammanfattningsvis skriver företaget om svinn i samband med beredningen:

”Vi bedömer att spillet avseende Jevtana på större kliniker redan idag är minimerat, medan små kliniker med enstaka patienter naturligtvis har svårt att i alla skeden undvika spill även om det redan idag finns strategier för att göra synergivinster när så är möjligt. Vår förhoppning är att Jevtana användandet kommer att öka och därmed öka möjligheterna till besparingar på varje enskilt sjukhus.”

Företaget uppger också att man för diskussioner med vissa sjukhusapotek för att kunna följa upp hur mycket läkemedel som kasseras i samband med beredningen.

Kostnader för biverkningar redovisas i korthet under stycke 2.3.

TLV:s bedömning: Det är tveksamt om prisuppgifter från Storbritannien ger en bra bild av sjukvårdskostnader i Sverige eftersom det kan finnas organisatoriska skillnader och det finns en osäkerhet i växelkursen till svensk valuta. Vårdkostnaderna är däremot inte drivande i modellen och det finns ingen anledning att justera företagets uppgifter.

Läkemedelskostnaden för Jevtana är viktig i modellen. Jevtana tillhandahålls i injektionsflaskor innehållande 60 mg per flaska. Företaget har i sin modell räknat med en kroppsytta på 1,9 m² samtidigt som man uppger att den genomsnittliga svenska patienten har en kroppsytta på 1,85 m². Oavsett vilket blir dosen Jevtana för dessa patienter ungefär 50 mg. Enligt företagets egen produktresumé ska en öppnad förpackning liksom den färdiga infusionen användas omedelbart såvida inte spädningen utförts under validerade och aseptiska former. Som validerade och aseptiska former tolkar vi beredning av produkten i specifika cytostatikarum som vid t ex tillverkningsenheterna på sjukhusapoteken eller APL.

Enligt telefonsamtal med tillverkningsenheten på Södersjukhuset i Stockholm tas generellt sett resterna tillvara från olika förpackningar genom att bereda läkemedel till alla patienter med samma behandling samtidigt. Jevtana bereds dock sällan på Södersjukhuset varför det som inte går åt kasseras. Kliniker runt om i landet med färre patienter i sitt upptagningsområde får också svårare att utnyttja hela förpackningar. Vi anser att det därför troligt att det kommer att bli ett svinn i samband med beredningen och därför bör man också räkna med hela förpackningar i modellen.

2.2.3 Indirekta kostnader

Indirekta kostnader har i modellen uppskattats genom att använda inflationsuppräknade schabloner enligt TLV:s allmänna råd. Modellen beräknar ökade indirekta kostnader till 59 000 kronor i TLV:s grundscenario, vilket har en andel i kostnadseffektkvoten med ungefär 250 000 kr/QALY i resultaten under avsnitt 3.

2.3 Biverkningar

Riskerna för biverkningar har hämtats från förekomsten i respektive behandlingsarm i TROPIC och även här har riskerna som noterats för mitoxantron använts för patienterna i modellen som behandlas med endast prednisolon, det vill säga bästa möjliga omvårdnad. Enligt företaget har biverkningar endast en marginell påverkan på kostnadseffektkvoterna i avsnitt 3.

Livskvalitet i samband med biverkningar

För biverkningar har företaget hämtat uppgifter om minskad livskvalitet från flera externa studier som inte räknas upp i detalj i det här dokumentet. Som exempel sätts minskad livskvalitet i samband med febril neutropeni (brist på vita blodkroppar) till -0,12 efter ett genomsnitt av uppmätt livskvalitet från två studier med patienter med andra cancerformer [6, 7]. Varje allvarlig biverkan har på det sättet fått en specifik minskning av livskvaliteten för den drabbade patienten.

Kostnader för biverkningar

I modellen har företaget hanterat kostnader för biverkningar på samma sätt som för andra vårdkostnader: Kostnad för läkemedel är tagna från Apoteket Farmaci och TLV:s prisdatabas rapporterat i 2012 års kostnader. Enhetskostnader för sjukvård är i möjligaste mån hämtade från Södra regionvårdsnämnden med 2011 års värde. I de fall där svenska enhetskostnader inte hittats har brittiska enhetskostnaderna justerats med växelkurs mellan pund och svenska kronor.

TLV:s bedömning: Jevtana har en förhållandevis hög biverkningsprofil och det är därför viktig att räkna med minskad livskvalitet på grund av biverkningar vid behandling. Exakt hur mycket livskvaliteten påverkas för en enskild allvarlig händelse är mindre viktigt utan det är den sammanlagda effekten som kan påverka. Även mindre förändringar i den sammanlagda effekten har ingen större betydelse för kostnadseffektkvoten. Företaget har varit förhållandevis noggranna när man skattat nyttoförsämringen specifikt för varje allvarlig biverkan, och därför finns ingen anledning att granska de underliggande studierna ytterligare.

3 Resultat från den hälsoekonomiska modellen

Enligt TLV:s bedömning är den bästa skattningen av kostnaden per vunnet QALY 1 180 000-1 440 000 kronor för hela patientpopulationen enligt stycke 3.1.

För en subgrupp av patienter som initialt svarat på docetaxel men som progredierade inom 3 månader efter den tidigare docetaxelbehandlingen blir kostnaden per vunnet QALY 860 000 - 1 000 000 kronor enligt stycke 3.2.

I grundscenariot jämförs Jevtana med behandling med endast symptomlindrande prednison/prednisolon.

Företagets grundscenario presenteras i stycke 3.3 för hela patientpopulationen och i stycke 3.4 för subgruppen.

3.1 TLV:s grundscenario

Kostnaden per vunnet QALY är 1 437 000 kronor enligt TLV:s grundscenario (Tabell 2). Kostnaden för Jevtana beräknas då med pris per förpackning och inte pris per milligram. Resultaten gäller för hela patientgruppen prostatacancerpatienter efter docetaxelbehandling.

Om kostnaden för Jevtana räknas på pris per milligram sänks kostnaden för läkemedlet från 255 000 till 195 000 kronor. Då blir kostnaden per vunnet QALY 1 179 000 kronor. Det förutsätter dock att en förpackning kan delas mellan patienter och det inte uppstår något svinn alls i samband med beredningen.

Kassationssvinn vid beredningen är med andra ord en viktig faktor i modellen och det är okänt hur stort det är på nationell nivå. Större sjukhus med större möjlighet att samordna patienterna hamnar troligtvis närmare 1 179 000 kr/QALY än mindre sjukhus med mindre möjlighet till samordning som hamnar närmare 1 437 000 kr/QALY.

Tabell 2 Resultat i TLV:s grundscenario

Förändring av kostnader av och behandlingseffekt vid behandling med Jevtana	
Läkemedelskostnad	+ 235 293 kr
Övriga sjukvårdskostnader	+ 40 504 kr
Övriga direkta kostnader	-
Indirekta kostnader	+ 58 815 kr
Kostnader, totalt	+ 334 612 kr
Levnadsår (LY)	+ 0,33
QALYs	+ 0,23
Kostnad per vunnet levnadsår	1 002 600 kr
Kostnad per vunnet QALY	1 436 677 kr

Räknat ur ett sjukvårdsperspektiv, det vill säga utan indirekta kostnader, blir kostnaden per vunnet QALY 1 184 000 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 subgruppsanalys

För subgruppen som består av patienter som initialt svarat på docetaxel men som progredierade inom 3 månader efter den tidigare docetaxelbehandlingen (se stycke 2.1.1) blir kostnaden per QALY 999 000 kronor i TLV:s analys (Tabell 3). I övrigt är analysen utförd på samma sätt som TLV:s grundscenario ovan.

Om kostnaden för Jevtana räknas på pris per milligram istället för per förpackning sänks kostnaden för läkemedlet från 245 000 till 188 000 kronor. Då blir kostnaden per vunnet QALY 856 000 kronor för subgruppen. Precis som i grundscenariot förutsätter det att en förpackning kan delas mellan patienter och att det inte uppstår något svinn alls i samband med beredningen.

Tabell 3 Resultat i TLV:s subgruppsanalys

Förändring av kostnader av och behandlingseffekt vid behandling med Jevtana	
Läkemedelskostnad	+ 228 324 kr
Övriga sjukvårdskostnader	+ 69 909 kr
Övriga direkta kostnader	-
Indirekta kostnader	+ 101 577 kr
Kostnader, totalt	+ 399 810 kr
Levnadsår (LY)	+ 0,58
QALYs	+ 0,40
Kostnad per vunnet levnadsår	694 275 kr
Kostnad per vunnet QALY	999 299 kr

Räknat ur ett sjukvårdsperspektiv, det vill säga utan indirekta kostnader, blir kostnaden per vunnet QALY 745 000 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.

3.3 Företagets grundscenario

Företagets grundscenario är framräknat på pris per milligram, det vill säga att allt innehåll i varje förpackning kan utnyttjas i varje förpackning som bryts. Kostnaden per vunnet QALY i företagets grundscenario blir 1 142 000 kronor (Tabell 4).

Tabell 4 Resultat i företagets grundscenario

Förändring av kostnader av och behandlingseffekt vid behandling med Jevtana	
Läkemedelskostnad	+ 175 390 kr
Övriga sjukvårdskostnader	+ 40 504 kr
Övriga direkta kostnader	-
Indirekta kostnader	+ 50 216 kr
Kostnader, totalt	+ 266 110 kr
Levnadsår (LY)	+ 0,33
QALYs	+ 0,23
Kostnad per vunnet levnadsår	797 348 kr
Kostnad per vunnet QALY	1 142 560 kr

TLV:s bedömning: Vi anser att företagets grundscenario inte ger en rättvisande bild av verkligheten. Enligt vår bedömning är det inte troligt med ett utfall som baseras på att allt läkemedel i en förpackning används och att ingenting kasseras.

3.4 Företagets subgruppsanalys

För subgruppen som består av patienter som initialt svarat på docetaxel men som progredierade inom 3 månader efter den tidigare docetaxelbehandlingen (se stycke 2.1.1) blir kostnaden per QALY 820 000 kronor i företagets analys (Tabell 5). I övrigt är analysen utförd på samma sätt som företagets grundscenario ovan.

Tabell 5 Resultat i företagets subgruppsanalys

Förändring av kostnader av och behandlingseffekt vid behandling med Jevtana	
Läkemedelskostnad	+ 171 219 kr
Övriga sjukvårdskostnader	+ 69 909 kr
Övriga direkta kostnader	-
Indirekta kostnader	+ 86 771 kr
Kostnader, totalt	+ 327 898 kr
Levnadsår (LY)	+ 0,58
QALYs	+ 0,40
Kostnad per vunnet levnadsår	569 400 kr
Kostnad per vunnet QALY	819 561 kr

TLV:s bedömning: I likhet med företagets grundscenario anser vi att företagets subgruppsanalys inte ger en rättvisande bild av verklighet. Enligt vår bedömning är det inte troligt med ett utfall som baseras på att allt läkemedel i en förpackning används och att ingenting kasseras.

3.5 Jämförelse med mitoxantron

Om Jevtana-behandling jämförs med mitoxantron istället för enbart prednison/prednisolon ökar kostnaden för läkemedel i jämförelsealternativet eftersom mitoxantron och prednison tillsammans av förklarliga skäl är dyrare än enbart prednison/prednisolon. Effektdata och andra kostnader är däremot de samma som i jämförelsen med prednison/prednisolon i huvudanalysen, vilket bygger på antagandet att det inte är någon skillnad i effekt mellan mitoxantron och prednison/prednisolon.

I TLV:s grundscenario, men jämfört med mitoxantron, blir kostnaden per vunnet QALY 1 113 000 – 1 341 000 kronor. Det lägre utfallet gäller om allt läkemedel i alla förpackningar kan utnyttjas och den högre om innehållet i förpackningarna inte kan fördelas på flera patienter.

För subgruppen blir motsvarande utfall 824 000 – 952 000 kronor per vunnet QALY.

Företagets grundscenario jämfört med mitoxantron ger ett resultat på 1 077 000 kronor per vunnet QALY. I likhet med sitt grundscenario ovan har företaget räknat på ett scenario helt utan svinn och med en högre livskvalitet för patienter efter progression än vad TLV räknat med. Motsvarande resultat för subgruppen blir 787 000 kr/QALY i företagets analys.

TLV:s bedömning: Eftersom TROPIC-studien jämförde den kliniska nyttan av Jevtana med mitoxantron är det relevantt att redovisa kostnad per vunnet QALY jämfört med mitoxantron som känslighetsanalys.

Vi ser emellertid inte mitoxantron som det mest relevanta jämförelsealternativet enligt stycke 1.4.2. I övrigt gäller samma bedömning av utfallet av företagets jämförelse med mitoxantron som i vår bedömning av företagets jämförelse med prednison i stycke 3.3 och 3.4.

3.6 Samlad bedömning av resultaten

Den bästa uppskattningen av kostnaden per vunnet QALY blir 1 180 000 – 1 440 000 kronor för hela patientpopulationen enligt TLV:s bedömning.

Kassationssvinn vid beredningen är en viktig faktor i modellen och det är okänt hur stort det är på nationell nivå. Större sjukhus med större möjlighet att samordna behandling av patienterna, och därmed utnyttja innehållet i förpackningarna bättre, hamnar troligtvis närmare 1 180 000 kr/QALY än mindre sjukhus som hamnar närmare 1 440 000 kr/QALY.

För en subgrupp av patienter som initialt svarat på docetaxel men som progredierade inom 3 månader efter den tidigare docetaxelbehandlingen blir kostnaden per vunnet QALY 860 000 – 1 000 000 kronor enligt stycke 3.2.

Med samma resonemang som ovan hamnar troligtvis större sjukhus närmare 860 000 kr/QALY än mindre sjukhus som hamnar närmare 1 000 000 kr/QALY för subgruppen.

I grundanalysen jämförs Jevtana med behandling med endast symptomlindrande prednison/prednisolon.

3.7 Osäkerhet i resultaten

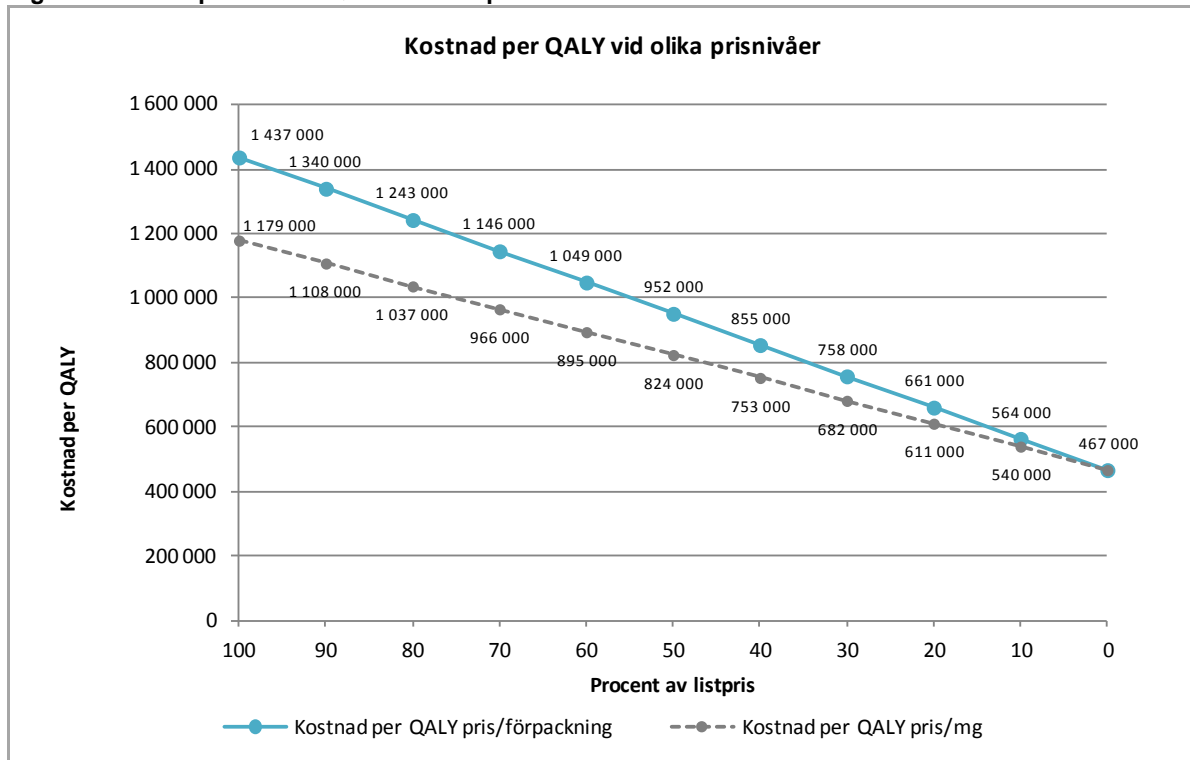
Osäkerheten i resultaten är medelhög och består främst på osäkerheten kring patienternas verkliga livskvalitet och hur mycket svinn av Jevtana som uppstår vid beredning av läkemedlet.

4 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

4.1 Alla patienter

Priset på Jevtana har en relativt stor inverkan på kostnadseffektiviteten. Den övre heldragna linjen i figur 5 visar vad som händer i ett scenario där inga förpackningar kan delas upp mellan flera patienter och den undre streckade linjen om allt läkemedel i varje förpackning kan utnyttjas och att ingenting kasseras. De flesta sjukhus hamnar troligtvis någonstans däremellan beroende vilka möjligheter som finns för att kunna samordna behandlingar av flera patienter.

Figur 5 Kostnad per vunnet QALY för alla patienter



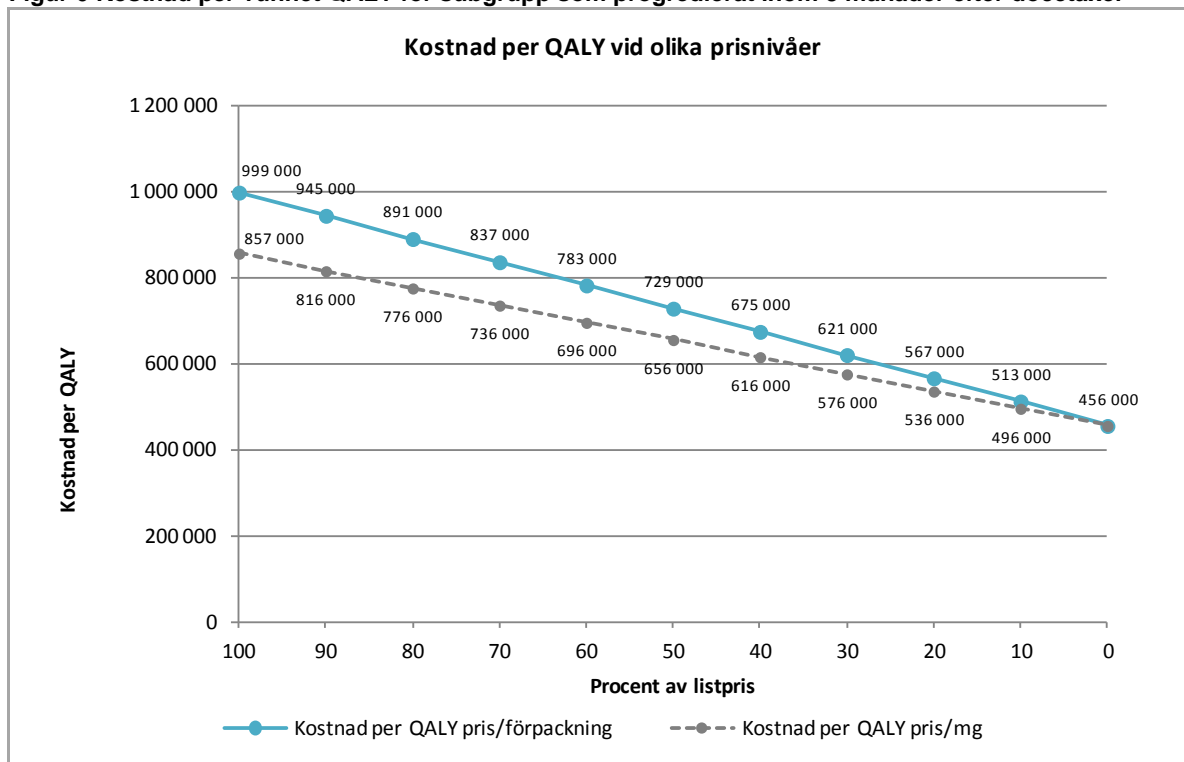
Även om Jevtana skulle tillhandahållas helt utan kostnad kvarstår mer än 400 000 kronor per QALY. Det beror på att det är en hög andel indirekta kostnader och att övriga vårdkostnader finns kvar även när läkemedlet i sig inte kostar något.

4.2 Subgruppen

Även för subgruppen som svarat initialt på docetaxel men som progredierat inom 3 månader efter sista dosen docetaxel påverkar prisbilden på Jevtana kostnadseffektiviteten relativt mycket.

Precis som i ovanstående avsnitt visar den övre heldragna linjen i figur 6 vad som händer i ett scenario där inga förpackningar kan delas upp mellan flera patienter och den undre streckade linjen om allt läkemedel i varje förpackning kan utnyttjas och att ingenting kasseras. De flesta sjukhus hamnar någonstans däremellan beroende vilka möjligheter som finns för att kunna samordna behandlingar av flera patienter.

Figur 6 Kostnad per vunnet QALY för subgrupp som progredierat inom 3 månader efter docetaxel



Även om Jevtana skulle tillhandahållas helt utan kostnad kvarstår mer än 400 000 kronor per QALY. Det beror på att det är en hög andel indirekta kostnader och att övriga vårdkostnader finns kvar även när läkemedlet i sig inte kostar något.

5 Kommentarer från vetenskapliga experter och myndigheter

I syfte att kvalitetsgranska materialet skickar TLV sitt kunskapsunderlag till de vetenskapliga experterna i utredningen samt till Läkemedelsverket, SBU och Socialstyrelsen för synpunkter.

Synpunkter från SBU:

”Vår generella bedömning är att TLV:s bedömning av klinisk användning, kostnader och effekter har presenterats på ett tydligt sätt och verkar rimlig men vi har några kommentarer.

Specifika kommentarer:

- Cabazitaxel, som är en taxan, är ett cytostatikum med betydande biverkningar, ffa hematologiska, med stor risk för allvarlig neutropeni varför det är viktigt att kostnaderna för biverkningar inte underskattas i den hälsoekonomiska modellen. Kostnaderna för biverkningar framgår inte av underlaget.
- Såsom TLV framhåller finns en viss osäkerhet när prednisolon eller prednison används som jämförelsebehandling i den hälsoekonomiska analysen eftersom mitoxantron var kontrollen i TROPIC studien. Antagandet att mitoxantron, som andra linjens behandling vid metastaserande hormonrefraktär prostatacancer, inte skulle ge överlevnadsvinst jämfört med prednisolon eller prednison förefaller dock rimlig. Vid metastaserande hormonrefraktär prostatacancer har däremot vissa livskvalitetsvinster visats med mitoxantron + steroider.”

Synpunkter från Läkemedelsverket:

- Abirateron (Zytiga) har liksom cabazitaxel visat överlevnadsvinst och torde ur ett medicinskt perspektiv utgöra ett bättre jämförelsealternativ än prednison/prednisolon.
- Noteras under 2.1.2 att ”Riskerna för biverkningar har hämtats från förekomsten i respektive behandlingsarm i TROPIC och även här har riskerna som noterats för mitoxantron använts för patienterna i modellen som behandlas med endast prednisolon...”. Förutsatt att min tolkning av meningen är korrekt, torde detta medföra en påtaglig överskattning av riskerna med prednisolon.

TLV:s kommentar: Precis som SBU skriver är biverkningar mycket viktiga för den här typen av läkemedel. Det framgår av stycke 2.3 att företaget tagit hänsyn till kostnader i modellen. Däremot är de inte redovisade i detalj i texten, men enligt vår bedömning har kostnader och förluster av livskvalitet på grund av biverkningar hanterats på ett tillfredställande sätt i företagets modell.

Som både SBU och Läkemedelsverket påpekar kan bedömningen bli skev när jämförelsealternativet byts ut till prednisolon istället för mitoxantron. Det kan gälla både överskattade biverkningar i jämförelsealternativet som Läkemedelsverket påpekar och underskattad livskvalitet som SBU skriver. I stycke 3.5 har vi därför valt att redovisa kostnad per vunnet QALY även gentemot mitoxantron.

I övrigt hänvisar vi till stycke 1.4.2 för vårt resonemang kring relevant jämförelsealternativ. Där nämns även varför vi inte jämför med Zytiga även om det är avsett för samma patientgrupp.

Referensförteckning

- [1] J. S. de Bono, S. Oudard, S. Hansen, J. Machiels, I. Kocak, G. Gravis, *et al.*, "Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel: a randomised open-label trial " *The lancet*, vol. 376, pp. 1147-1154, 2010.
- [2] A. Heidenreich, H. J. Scholz, S. Rogenhofer, C. Arsov, M. Retz, S. C. Muller, *et al.*, "Cabazitaxel Plus Prednisone for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Progressing After Docetaxel: Results from the German Compassionate-use Programme," *Eur Urol*, Sep 3 2012.
- [3] "Regionalt vårdprogram för prostatacancer," Sydöstsvenska Prostatacancergruppen och Regionalt cancercentrum Sydöst2011.
- [4] "Vårdprogram för prostatacancer," Uppsala/Örebroregionen2011.
- [5] I. F. Tannock, D. Osoba, M. R. Stockler, D. S. Ernst, A. J. Neville, M. J. Moore, *et al.*, "Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points," *J Clin Oncol*, vol. 14, pp. 1756-64, Jun 1996.
- [6] B. Nafees, M. Stafford, S. Gavriel, S. Bhalla, and J. Watkins, "Health state utilities for non small cell lung cancer," *Health Qual Life Outcomes*, vol. 6, p. 84, 2008.
- [7] 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.

6 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 Indelning av biverkningsgrad enligt National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Effects version 3.0 (CTCAE)

Grad 1 = mild

Grad 2 = måttlig

Grad 3 = svår

Grad 4 = livshotande eller handikappande

Grad 5 = död som kan kopplas till biverkningen

För mer information se <http://ctep.cancer.gov/> eller

http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf

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 av TLV. För en hög svårighetsgrad eller om det finns få andra behandlingar att välja bland accepteras i regel en högre kostnad per QALY i samband med TLV:s beslut för läkemedel inom läkemedelsförmånerna. Sammanvägningen innebär också att behandlingar för lindriga besvär ibland prioriteras bort från den gemensamma skattefinansierade sjukvården för att få utrymme för mer angelägna behandlingar.