

Caprelsa (vandetanib)

Hälsoekonomiskt kunskapsunderlag

Utvärderad indikation

Behandling av aggressiv och symtomatisk medullär tyreoideacancer, sköldkörtelcancer, (MTC) hos patienter med icke-resektabel lokalt avancerad eller metastaserande sjukdom.

Klinikläkemedelsprojektet

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har fått i uppdrag av regeringen att i form av en försöksverksamhet genomföra hälsoekonomiska bedömningar av utvalda läkemedel som används inom slutenvården. Inom ramen för uppdraget kommer TLV *inte* att fatta några beslut, utan ta fram hälsoekonomiska kunskapsunderlag.

NLT-gruppen (Nya Läkemedelsterapier) initierar vilka läkemedel som ska bedömas i klinikläkemedelsprojektet och ger rekommendationer till landstingen baserat på det hälsoekonomiska kunskapsunderlaget.

Uppdraget ingår som en del av den nationella läkemedelstrategin för att utveckla en långsiktigt hållbar prissättnings-, prioriterings- och finansieringsmodell för samtliga läkemedel.

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



Sofia Wallström
Generaldirektör, TLV

Projektgrupp:

Martin Johannsen (hälsoekonom), Jonathan Lind Martinsson (hälsoekonom), Magnus Köping-Höggård (medicinsk utredare) och Ulrika Ternby (jurist).

Vetenskaplig expert:

Vetenskaplig expert i ärendet har varit överläkare, docent Svante Jansson. Han har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av expertens ställningstagande, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

I kunskapsunderlaget används substansnamn främst i den medicinska delen eftersom den kliniska dokumentationen bygger på studier med den aktiva substansen. Varunamn används i den hälsoekonomiska delen eftersom man här jämför kostnaden för produkten och inte substansen.

Företag: AstraZeneca AB

Diarienummer: 604/2013

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

TLV:s bedömning och sammanfattning

- Caprelsa (vandetanib) är avsett för behandling av aggressiv och symtomatisk medullär sköldkörtelcancer (MTC) hos patienter där sjukdomen är inoperabel, lokalt framskriden eller har metastaserat. TLV bedömer att sjukdomens svårighetsgrad är hög.
- Vandetanib är en potent hämmare av vaskulär endotelial tillväxtfaktorreceptor-2 (VEGF-2), epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR) och RET-tyrosinkinaser.
- Behandling med vandetanib har jämförts mot placebo i en randomiserad och dubbelblind studie, benämnd ZETA. Hos patienter med en progressiv och symtomatisk sjukdom gav behandling med vandetanib en statistiskt signifikant ökning av progressionsfri överlevnad på 22,1 månader i median mot 8,3 månader för placebo-gruppen.
- Eventuell påverkan på totalöverlevnaden kunde inte utvärderas i ZETA-studien eftersom antalet patienter som avlidit vid analystillfället var få. Utvärdering av eventuella skillnader i överlevnad planeras när antalet individer i studien som avlidit uppgår till 50 procent.
- Mycket vanliga biverkningar ($\geq 1/10$) som rapporterats vid behandling med vandetanib är diarré, hudreaktioner, utslag, illamående, hypertoni, huvudvärk och förlängning av QTc-intervallet på EKG.
- Viktiga faktorer för kostnadseffektiviteten:
 - Läkemedelspriset
 - Skattning av total överlevnad
 - Tiden i progredierat hälsotillstånd
- TLV bedömer att det mest troliga scenariot för Caprelsa är en jämförelse med bästa möjliga omvårdnad för patienter med symtomatisk och aggressiv MTC.
- Kostnaden per vunnet QALY för Caprelsa+ bästa möjliga omvårdnad bedöms vara ungefär mellan 1,3–1,5 miljoner kronor jämfört med bästa möjliga omvårdnad. TLV bedömer att kostnaden per QALY är hög.
- Priset för Caprelsa som används i den hälsoekonomiska modellen är 41 960,50 kronor per förpackning (30 tabletter om 300 mg).
- Osäkerheten i resultaten är hög och beror främst av osäkerheten kring patienternas långtidsöverlevnad och livskvalitet.

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

Innehåll

1	Klinisk sammanfattning	1
1.1	Läkemedlet	1
1.1.1	Indikation	1
1.1.2	Verkningsmekanism	2
1.1.3	Dosering/administrering	2
1.2	Aktuella behandlingsrekommendationer och jämförelsealternativ	2
1.2.1	Aktuella behandlingsrekommendationer	2
1.2.2	Jämförelsealternativ	2
1.3	Klinisk dokumentation som ligger till grund för den hälsoekonomiska modellen	3
1.3.1	Metod	3
1.3.2	Resultat	3
1.3.3	Biverkningar	5
2	Hälsoekonomisk modell	8
2.1	Effektmått	9
2.1.1	Klinisk effekt	9
2.1.2	Hälsorelaterad livskvalitet	11
2.2	Kostnader och resursutnyttjande	13
2.2.1	Kostnader för läkemedlet	13
2.2.2	Vårdkostnader och resursutnyttjande	13
2.3	Biverkningar (oönskade händelser)	14
3	Resultat – Kostnad per vunnet QALY	15
3.1	TLV:s grundscenario	15
3.2	TLV:s känslighetsanalyser	16
3.3	Företagets grundscenario	16
3.4	Företagets känslighetsanalyser	17
3.5	Osäkerhet i resultaten	17
3.6	Samlad bedömning av resultaten	18
4	Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer	19

Referensförteckning

Bilaga 1 Introduktion till hälsoekonomisk utvärdering

1 Klinisk sammanfattning

Tyroideacancer (sköldkörtelcancer) är den vanligaste endokrina tumörformen. Incidensen i Sverige var 6,5 fall för kvinnor och 2,5 fall för män per 100 000 invånare år 2010.

Medullär sköldkörtelcancer (MTC) är en ovanlig form av sköldkörtelcancer. Den uppstår inte i själva sköldkörtelcellerna, utan istället i de specialiserade "C-celler" som finns mellan sköldkörtelcellerna. Dessa C-celler är vanligast i de övre och mellersta delarna av sköldkörteln, och de producerar ett ämne som kallas kalcitonin som kan ge diarré och flush (kraftig rodnad).

Omkring 25 procent av alla fall av medullär sköldkörtelcancer är ärftligt betingade och orsakas av en mutation i RET-proto-onkogenen. Sjukdomen kallas då familjär medullär sköldkörtelcancer, och brukar kunna diagnostiseras och komma under behandling tidigare. Om sjukdomen inte finns i släkten uppkommer medullär sköldkörtelcancer av sig själv, och kallas då sporadisk medullär sköldkörtelcancer.

De ärftliga fallen, men även i viss mån de sporadiska fallen, kännetecknas av en mutation som leder till en ständig aktivering av proto-onkogenen RET (re-arranged during transfection) som kodar för en tyrosinkinasreceptor [1]. Den sporadiska formen upptäcks vanligen i 40 till 50-års ålder medan den ärftliga formen diagnostiseras vanligtvis hos patienter yngre än 20 år. Alla patienter med medullär tyroideacancer ska utredas med analys av RET proto-onkogenen [2].

Debutsymtom vid MTC är vanligen knöl på halsen. Vi kvarvarande metastaser efter kirurgi kan dessa påvisas biokemiskt genom analys av kalcitonin. Många patienter med förhöjd halt av kalcitonin som tecken på metastaser är symptomfria under mycket lång tid. Vid avancerad spridning med stor tumörbörda tillstöter ofta diarré, flush, smärta, trötthet, andningsproblem samt viktförlust. Vid metastaserad cancer sprids ofta tumörer till regionala lymfnoder, lever, lungor och skelett. Medianöverlevnad är cirka 2-3 år för patienter med spridd metastatisk sjukdom [3]. Företaget uppskattar att max 10-15 patienter i Sverige årligen är aktuella för behandling med Caprelsa.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att sjukdomens svårighetsgrad är hög.

1.1 Läkemedlet

Caprelsa godkändes med s.k. "Conditional marketing authorisation", ett villkorat godkännande, vilket innebär att läkemedlets kliniska profil och effekt inte är fullständigt känd men att läkemedlet godkänts då det finns ett stort behov av behandlingsalternativ för sjukdomen. Företaget ska komma in med resultat från nya studier för att komplettera med information om förekomst av mutation i RET proto-onkogenen påverkar läkemedlets effekt.

1.1.1 Indikation

Caprelsa har indikation för behandling av aggressiv och symtomatisk medullär tyroideacancer (MTC) hos patienter med icke-resektabel (inoperabel) lokalt avancerad eller metastaserande sjukdom.

Vid ställningstagande till behandling hos patienter som är RET (Rearranged during Transfection)-mutationsnegativa, eller där förekomsten av RET-mutation inte är känd, ska man beakta att nyttan av behandlingen kan vara lägre än hos RET-positiva.

1.1.2 Verkningsmekanism

Vandetanib är en potent hämmare av vaskulär endotelial tillväxtfaktorreceptor-2 (VEGF-2), epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR) och RET-tyrosinkinaser.

Vid hämning av VEGF hämmas tillväxt av blodkärlens endotelceller, vilket hämmar tillväxten av nya blodkärl som försör tumörer med syre och näringsämnen. Vid hämning av EGFR bromsas celledelning och tillväxten genom intracellulär blockering av flera kinasmedierade signalvägar in till cellkärnan.

Vandetanib hämmar majoriteten av muterade, aktiverade former av RET vilket leder till hämmad tillväxt av MTC-celler.

Vandetanib har en lång halveringstid, 19 dagar.

1.1.3 Dosering/administrering

Den rekommenderade doseringen är en 300 mg-tablett dagligen.

Vid utveckling av biverkningar (grad 3 eller högre) eller vid förlängning av QTc-intervallet¹ på EKG ska doseringen med vandetanib åtminstone tillfälligt avbrytas och återupptas med minskad dos när toxiciteten har avhjälpats eller förbättrats. Den dagliga dosen på 300 mg kan sänkas till 200 mg (två 100 mg-tabletter) och därefter till 100 mg om nödvändigt.

1.2 Aktuella behandlingsrekommendationer och jämförelsealternativ

1.2.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Det finns inga nationella behandlingsriktlinjer från Läkemedelsverket eller Socialstyrelsen gällande behandling av tyroideacancer.

Enligt Nationellt Vårdprogram för sköldkörtelcancer från år 2013 [2] nämns följande behandlingar till patienter med icke resektabel eller påvisade fjärrmetastaser/inoperabel medullär tyroideacancer:

- Tyrosinkinashämmare bör övervägas (evidensgrad B). Särskilt intresse knyts till tyrosinkinashämmare med hög affinitet till RET. Från våren 2012 finns det en tyrosinkinashämmare villkorligt registrerad för behandling av metastaserande medullär tyroideacancer, (dvs. det är vandetanib som åsyftas)
- Extern strålbehandling vid icke radikal kirurgi eller icke resektabel tumör. Erfarenheter av denna är baserade på små retrospektiva studier (evidensgrad C)
- Cytostatika kan prövas som palliativ behandling i vissa situationer vid högproliferativ medullär tyroideacancer (evidensgrad C)

1.2.2 Jämförelsealternativ

Företaget bedömer att bästa möjliga omvårdnad är relevant jämförelsealternativ. Även om det förekommer behandling med tyrosinkinashämmare som inte är godkända för behandling av medullär tyroideacancer, så saknas data för effekt och biverkningar med dessa tyrosinkinashämmare. Caprelsa är den första tyrosinkinashämmare som godkänts för behandling av MTC genom att visa sig vara en potent hämmare av bland annat RET.

¹ Centrum för kardiovaskulär genetik vid Norrlands universitetssjukhus beskriver QT-tiden såhär: intervallet mellan Q och T (som mäts med ett EKG) motsvarar den tid som det tar för hjärtats muskelceller att återuppladda sig efter ett hjärtslag. Vid förlängning av QT-intervallet så tar återuppladdningen längre tid än normalt vilket ökar risken för arytmier och plötslig död. QTc (corrected) innebär att QT-tiden är korrigerad för patientens hjärtfrekvens.

TLV:s bedömning: TLV delar företagets bedömning att bästa möjliga omvårdnad är det relevanta jämförelsealternativet.

1.3 Klinisk dokumentation som ligger till grund för den hälsoekonomiska modellen

1.3.1 Metod

Effekt och säkerhet av vandetanib utvärderades i en randomiserad, dubbel-blind, placebo-kontrollerad studie (benämnd ZETA) [4] hos patienter med inoperabelt lokalt avancerat eller metastaserande medullär tyroideacancer.

Totalt 331 patienter randomiserades (2:1) till att en gång dagligen antingen få

- vandetanib 300 mg (231 patienter)
- placebo (100 patienter)

Patienterna som inkluderades skulle ha kalcitonin > 500 pg/ml (> 146,3 pmol/l) och en PS status 0-2². Exklusionskriterier var funktionsnedsättning av hjärta, blodbildning, lever och njurar, samt behandling med cellgift eller strålterapi 4 veckor innan studiestart.

Primärt effektmått var progressionsfri överlevnad (PFS) enligt RECIST³ där progression bekräftats av en oberoende granskningsgrupp. Vid sjukdomsprogression, enligt provarens utvärdering, avbröts behandlingen med blindat studieläkemedel och patienterna erbjöds möjlighet att få öppen behandling med vandetanib. Sjukdomsprogression värderades sedan av en oberoende granskningsgrupp inom 4 veckor efter provarens bedömning.

Sekundära effektmått inkluderade bl.a. totalöverlevnad och objektiv respons⁴.

1.3.2 Resultat

Majoriteten av patienterna, 95 %, hade metastaserande sjukdom och cirka 90 % hade sporadisk form av medullär tyroideacancer. Knappt 60 % var män, fler patienter i vandetanib gruppen var yngre än 40 år (22 % jämfört med 10 % av patienterna i placebogruppen), en numeriskt högre andel av patienterna behandlade med vandetanib (67 %) hade PS status 0 jämfört med placebo (58 %) och en numeriskt högre andel av patienterna behandlade med vandetanib (12 %) hade ärftlig form av MTC jämfört med placebo (5 %). Även andelen patienter med positiv RET-mutationsstatus var numeriskt högre i vandetanib-gruppen (59 %) jämfört med placebo-gruppen (50 %).

RET-mutationsstatus var positiv hos 56,5 %, negativ hos 2,4 % och okänd hos 41,1 % av patienterna.

Resultatet från den primära analysen av PFS (efter 48 månader i median) samt en justerad analys som visar PFS hos patienterna före öppen behandling med vandetanib, som satts in av proverna innan den primära analysen, visas i tabell 1 [3]. I tabellen redovisas även en subgruppsanalys av 186 patienter med progressiv och symtomatisk sjukdom.

² Performance status (PS, funktionsstatus) är en skala framtagen av WHO som mäter patientens prestationsförmåga mellan 0 (fullt aktiv och kapabel att utföra alla sysslor som utfördes innan sjukdomen) och 4 (sängliggande och behöver ständig omvårdnad). 4 % av patienterna i studien hade en PS \geq 2.

³ RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) är ett verktyg för att definiera när cancerpatienter förbättras (svarar), förblir oförändrad (stabil) eller försämras (progredierar) av behandlingen.

⁴ En minst 50 procentig reducering av tumörmassan.

Tabell 1 Analys av progressionsfri överlevnad (PFS)

Primär PFS-analys*	Vandetanib 300 mg	Placebo
Antal patienter	231	100
Antal patienter med progression	73	51
Andel patienter med progression	31,6 %	51,0 %
Hazard ratio (95 % KI [†]), p-värde	0,46 (0,31;0,69), 0,0001	
Median PFS (95 % KI), månader	30,5 (25,5;36,5) [§]	19,3 (15,1;)
Medel PFS, månader	20,4	15,2
Justerad PFS-analys	Vandetanib 300 mg	Placebo
Antal patienter	231	100
Antal patienter med progression	101	62
Andel patienter med progression	43,7 %	62,0 %
Hazard ratio (95 % KI), p-värde	0,40 (0,27;0,58), <0,0001	
Median PFS (95 % KI), månader	22,3 (19,8;27,6)	8,3 (7,6;13,5)
Medel PFS, månader	19,7	12,7
Justerad PFS-analys: progressiva och symtomatiska patienter[^]	Vandetanib 300 mg	Placebo
Antal patienter	126	60
Antal patienter med progression	62	41
Andel patienter med progression	49,2 %	68,3 %
Hazard ratio (95 % KI), p-värde	0,33 (0,20;0,53), <0,0001	
Median PFS (95 % KI), månader	22,1 (17,4;25,1)	8,3 (5,5;11,1)
Medel PFS, månader	19,3	10,7

*Antalet patienter som fick öppen behandling med vandetanib innan progression bekräftats av en oberoende granskningsgrupp var 23 i vandetanib-armen (10 % av patienterna) och 28 i placebo-armen (28 % av patienterna).

[†]KI=Konfidensintervall

[§]I gruppen som behandlats med vandetanib var det för få fall av progression för att beräkna median PFS. Med en statistisk modellering av data förutsågs medianvärdet för PFS.

[^]Data från AstraZeneca

- Den primära analysen visade en statistiskt signifikant ökning av PFS för vandetanib-gruppen med ett predicerat värde på 30,5 månader i median mot 19,3 månader för placebo-gruppen (HR = 0,46, 95 % KI: 0,31–0,69). En analys justerad för progression innan öppen behandling med vandetanib gav en statistiskt signifikant ökning för vandetanib-gruppen på 22,3 månader i median mot 8,3 månader för placebo-gruppen (HR=0,40, 95 % KI: 0,27-0,58).
- Hos patienter med en progressiv och symtomatisk sjukdom gav behandling med vandetanib en statistiskt signifikant ökning av PFS på 22,1 månader i median mot 8,3 månader för placebo-gruppen (HR=0,33, 95 % KI: 0,20-0,53).

- 32 patienter (14 %) i vandetanib-armen och 16 patienter (16 %) i placebo-armen hade avlidit vid tidpunkten för den primära analysen. Ingen signifikant skillnad i totalöverlevnad sågs mellan behandlingsgrupperna (HR = 0,89; 99,98 % KI = 0,28–2,85; p=0,712).
- En överlevnadsanalys är planerad när hälften av patienterna har avlidit. Dock kommer analysen att begränsas av att 58 % av patienterna i placebo-gruppen under studiens gång gått över till behandling med vandetanib.
- En signifikant bättre objektiv svarsfrekvens (ORR) sågs hos de vandetanib-behandlade, 45 % jämfört med 13 % hos placebogruppen (OR 5,48, 2,99;10,79, p < 0,0001).
- En korrelation mellan effekt och mutationsstatus kunde inte göras då drygt 40 % av patienterna hade okänd mutationsstatus.

I den RET-muterade gruppen hade 34,3 % av patienterna behandlade med vandetanib jämfört med 54 % av patienterna av patienterna behandlade med placebo progredierat vid tolv månader. Motsvarande i den begränsade gruppen mutationsnegativa var 50,0 % (vandetanib) och 83,3 % (placebo), och 27,2 % (vandetanib) och 43,2 % (placebo) i gruppen med okänt RET-status.

En post hoc-analys (tabell 2) gjordes för att bättre bedöma effekten av vandetanib hos patienter som är RET-mutationsnegativa. Patienter som retrospektivt (vid förnyad analys av tumörvävnad) saknade den vanligaste mutationen, M918T inkluderades i analysen. Sammanlagt 79 patienter tidigare bedömda som RET okänt eller negativt inkluderades.

Tabell 2 Resultat från en post-hoc analys hos ett segment patienter enligt RET-mutationsstatus som ingick i vandetanib-armen

	Patienter med dokumenterad RET-mutation (n=187)	Patienter utan M918T-mutation, och andra mutationer inte testade eller negativa (n=79)
Objektiv svarsfrekvens (vandetanibarmen)	52 %	35 %
Effektmaß PFS, HR (95 % KI)	0,45 (0,26;0,78)	0,57 (0,29;1,13)

Effekten i den RET-mutationsnegativa gruppen var mindre tydlig än hos de RET-mutationspositiva. Det fanns reservationer för om denna grupp kan ha mutationer i andra exoner samt att den exakta verkningsmekanismen för vandetanib inte är klarlagd. Detta resulterade i reservationen i indikationen för vandetanib samt ett villkorat godkännande tills studier som belyser detta är analyserade.

1.3.3 Biverkningar

ZETA-studien

28 av de 231 patienterna (12,1 %) som fått vandetanib och 3 av de 99 (3,0 %) som fått placebo i studien avbröt behandlingen på grund av biverkningar. Biverkningar som låg bakom avbrytande av behandling med vandetanib och som rapporterades hos mer än 1 % av patienterna var kraftlöshet (1,7 %) och hudsymtom (1,3 %).

Biverkningar som diarré, besvärande hudreaktioner, illamående och hypertension rapporterades hos mer än 30 % av patienterna som behandlades med vandetanib. Fler patienter

behandlade med vandetanib (35 %) behövde reducera dosen på grund av biverkningar eller QTc-förlängning jämfört med patienter behandlade med placebo (3 %).

Fem patienter behandlade med vandetanib dog under den randomiserade fasen till följd av oönskade händelser i form av lunginflammation, andningsstopp, nedsatt lungfunktion, blodförgiftning respektive akut hjärtsvikt.

Två patienter behandlade med placebo dog på grund av inflammation respektive blödning i magtarmkanalen.

Biverkningar enligt produktresumén

Mycket vanliga biverkningar ($\geq 1/10$) som rapporterats har varit diarré, utslag, illamående, hypertoni, huvudvärk och förlängning av QTc-intervallet.

Vid en dos på 300 mg associeras vandetanib med en betydande och koncentrationsberoende förlängning av QTc-intervallet (medelvärde 28 ms, median 35 ms). En sådan EKG förändring bedöms innebära risk för allvarlig hjärtrytmrubbning. De första QT-förlängningarna uppstod oftast under de 3 första månaderna av behandlingen, men fortsatte att debutera efter denna tid. Halveringstiden (19 dagar) för vandetanib gör denna QTc-förlängning särskilt problematisk. Med en dos på 300 mg per dag vid MTC observerades en QTc-förlängning till över 500 ms i EKG hos 11 % av patienterna i den pivotala fas III-studien.

Biverkningar som torsades de pointes⁵, Stevens-Johnsons syndrom⁶, erythema multiforme⁷, interstitiell lungsjukdom⁸ (ibland med dödlig utgång) och PRES⁹ har rapporterats hos patienter som fått monoterapibehandling med vandetanib.

Med anledning av riskerna med behandlingen är det viktigt att begränsa behandling med vandetanib till patienter som är i stort behov av behandlingen, dvs. med ett symtomatiskt aggressivt förlopp av sjukdomen och där alternativa behandlingsmöjligheter saknas.

TLV:s bedömning: Det skiljer i bakgrundskaraktistika mellan behandlingsgrupperna där gruppen behandlad med vandetanib var något yngre och hade en numeriskt större andel patienter med bättre funktionsstatus (PS 0). Även andelen patienter med positiv RET-mutationsstatus var numeriskt högre i vandetanib-gruppen jämfört med placebo-gruppen. TLV bedömer att det finns en risk för att behandlingseffekten i studien kan vara driven till fördel för vandetanib.

Behandling med vandetanib i ZETA-studien gav en statistiskt signifikant ökning i progressionsfri överlevnad på 11,2 månader i median utifrån den primära analysen (30,5 månader jämfört med 19,3 månader för placebo). Ingen skillnad i totalöverlevnad sågs, men utfallet är svårvärderat då antalet patienter som avlidit vid analysen var få. På grund av att 58 procent av patienterna i placebogrupperna gått över till behandling med vandetanib bedömer TLV att framtida överlevnadsanalyser troligtvis kommer vara behäftade med stor osäkerhet.

De patienter som ska behandlas med Caprelsa enligt den godkända indikationen är de med aggressiv och symtomatisk form av icke-resektabel (inoperabel) lokalt avancerad eller metastaserande MTC.

TLV bedömer att den patientgruppen bäst beskrivs av den subgrupp av 186 patienter som i studien definierades med symtomatisk och progressiv sjukdom. Behandling med vandetanib

⁵ Torsades de pointes är en ovanlig och allvarlig form av ventrikeltakykardi, en form av hjärtarytmi.

⁶ Stevens-Johnsons syndrom är sällsynt sjukdomstillstånd som kan liknas med en extremt kraftig allergisk reaktion i form av hudutslag som kan se ut som en brännskada, i kombination med angrepp på slemhinnor, vanligen i form av blåsor eller sår i munhåla och ögon.

⁷ Vid erythema multiforme förekommer mynstora fläckar på huden med violett centrum och rodnad perifert, "målavlatseende".

⁸ Interstitiell lungsjukdom innebär att vävnad mellan luftblåsor i lungorna, dvs. interstitiet, påverkas av fibros (ärrbildning).

⁹ Posteriort reversibelt encefalopati-syndrom, PRES (reversibelt posteriort leukoencefalopati syndrom, RPLS) är ett syndrom med subkortikalt vasogent ödem som diagnostiseras med magnetresonanstomografi (MRT) av hjärnan

gav en statistiskt signifikant ökning i progressionsfri överlevnad på 13,8 månader i median i denna patientgrupp (22,1 månader jämfört med 8,3 månader för placebo).

Enligt TLV:s expert kan många patienter med MTC leva symtomfria trots metastatisk sjukdom vilket kan mätas med tumörmarkörer i blod. Metastaserna kan vara små och svåra att påvisa med bildgivande teknik såsom röntgen. Dessa patienter torde inte definieras som aggressivt och symtomatiskt sjuka och borde inte uppfylla indikationen för behandling.

Patientgruppen med tumörprogression och sämre prognos definieras genom att man mäter den s.k. kalcitonin-dubblingstiden dvs. den tid tumörmarkören kalcitonin behöver för att dubblas i blodet. Om denna är kortare än 6-12 månader växer tumören snabbt. Likaså kan man mäta tumördiameter på röntgen enligt de s.k. RECIST-kriterierna för att fastställa progressiv växt. Här är det vanligt att kräva minst 25 % volymökning för att kunna ange progressiv växt. Symtomgivande tumörer kan orsaka diarre, smärtor etc. Om man ställer dessa krav på symtomgivande och progressiva tumörer kan man definiera den population där indikationen för behandling kan anses uppfyllda.

Majoriteten av patienterna i ZETA-studien, 95 procent, hade metastaserande sjukdom. Då antalet patienter med inoperabelt lokalt avancerad sjukdom (utan metastaser) är få så bedömer TLV att effekten av vandetanib för denna patientgrupp är svårbedömd.

Det råder osäkerhet kring om förekomst av mutation i RET proto-onkogenen påverkar behandlingseffekten av vandetanib. Företaget har ett villkor från EMA att göra kompletterande studier för att belysa denna frågeställning, vilket kan leda till att den patientgrupp som bäst svarar på behandling tydligare kan definieras.

En vanlig biverkning vid behandling med vandetanib är förlängning av QTc-intervallet, vilket ska föranleda behandlingsstopp och fortsatt behandling med en reducerad dos.

2 Hälsoekonomisk modell

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

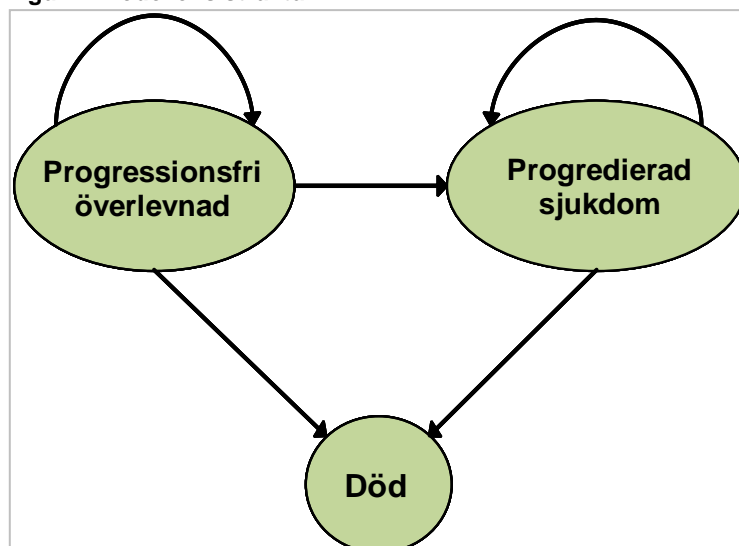
Syftet med hälsoekonomiska modeller är att möjliggöra utvärdering av kostnader och effekter på längre sikt än vad som är möjligt i en klinisk studie. Företaget använder sig av en Markovmodell för att kunna jämföra kostnader och effekter vid behandling av medullär tyroidea cancer (MTC) med Caprelsa + bästa möjliga omvårdnad gentemot placebo + bästa möjliga omvårdnad (kallad placebo i resten av texten).

Markovmodellen består av tre olika hälsotillstånd; progressionsfri överlevnad, progredierad sjukdom och död. Vid ingång i modellen befinner sig samtliga patienter i hälsotillståndet progressionsfri överlevnad. Vid varje cykel (som varar en månad) kan patienterna antingen vara kvar i stadiet progressionsfri överlevnad, progrediera eller dö med olika sannolikheter. Patienter som har progredierat antas vara i detta hälsotillstånd tills de dör. Övergångssannolikheterna mellan de olika hälsotillstånden bygger på effektmått progressionsfri överlevnad och total överlevnad från den kliniska studien [4]. Modellens struktur visas i figur 1.

I modellen är varje cykel associerad med en kostnad och en hälsoeffekt. Dessa kostnader och hälsoeffekter summeras sedan för båda behandlingsgrupperna över samtliga cykler. Detta ger en möjlighet att utföra en kostnadseffektanalys. I modellen har kostnader och hälsoeffekter diskonterats med tre procent och den valda tidshorisonten är 60 år vilket innebär livstid. I den hälsoekonomiska modellen kan tidshorisonten ställas om till tre, fem och tio år. Tidshorisonten är av intresse i hälsoekonomiska modeller eftersom en patient kan ackumulera sin hälsorelaterade livskvalitet vid längre tidshorisonter.

Företaget har hämtat patientkaraktäristika från ZETA-studien. Initialt vid modellgången var populationens medelålder 51,5 år. 57 procent var män och 43 procent var kvinnor. Noterbart är att 21,6 procent av patienterna i Caprelsa-gruppen var under 40 år medan motsvarande andel för patienterna i placebo-gruppen endast var 10 procent.

Figur 1. Modellens struktur



TLV:s bedömning: Modellstrukturen som företaget använt är vanligen använd när det gäller cancerläkemedel och vi bedömer att den fångar de flesta relevanta kostnader och effekter i modellen.

2.1 Effektmått

2.1.1 Klinisk effekt

De viktigaste effektmåtten i modellen är progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS). Progressionsfri överlevnad baseras på data från ZETA-studien. Total överlevnad i modellen har inte baserats på data från ZETA-studien eftersom endast 15 procent av patienterna hade avlidit vid tidpunkten för den primära analysen.

I den hälsoekonomiska modellen har total överlevnad för placebogrupperna beräknats genom att kombinera relativa överlevnadsandelar för MTC-patienter från en amerikansk cancerdatabas (SEER)¹⁰ [9] med överlevnadsstatistik från Statistiska Centralbyrån (SCB). Detta är gjort under antagandena att SEER-databasen är representativ för svenska patienter samt att MTC inte har någon inverkan på den naturliga överlevnaden.

Total överlevnad (OS) för Caprelsagrupperna har därefter beräknats genom att addera överlevnadsvinsten från progressionsfri överlevnad till den skattade totalöverlevnaden för placebogrupperna. Detta har gjorts under antagandet att Caprelsagrupperna överlevnadsvinst under den progressionsfria överlevnaden leder till en förlängning av total överlevnad.

För att kunna dra slutsatser om överlevnad bortom den kliniska studien har företaget extrapolerat PFS och OS med hjälp av olika sannolikhetsfördelningar¹¹. Företaget valde Weibullfördelningen eftersom denna hade lägst AIC och BIC¹² samt bäst visuell passform. Företaget anger även att den log-logistiska och log-normala fördelningen har ”tjockare svansar” vilket innebär att dessa fördelningar leder till en högre andel överlevande jämfört med Weibullfördelningen. Den log-logistiska och log-normala fördelningen har dock inkluderats i modellen som känslighetsanalyser. Figur 2 illustrerar extrapolering av progressionsfri överlevnad medan figur 3 illustrerar extrapolering av total överlevnad.

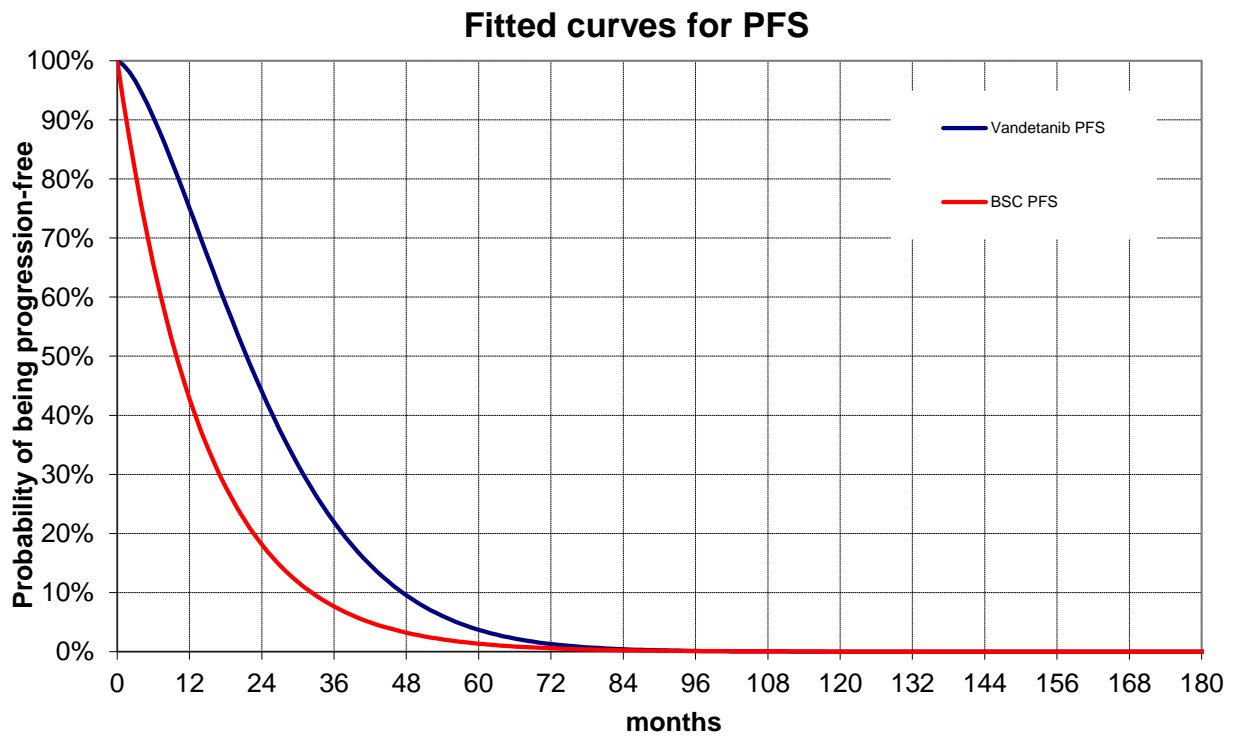
I företagets grundscenario räknar den hälsoekonomiska modellen fram att en patient som behandlas med Caprelsa i genomsnitt lever 0,67 år längre än patienter som fått placebo. Överlevnadsvinsten vid behandling med Caprelsa består enbart av progressionsfri överlevnad. I företagets grundscenario befinner sig Caprelsagrupperna något kortare tid i progredierat tillstånd jämfört med placebogrupperna.

¹⁰ Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) är en databas som administreras av det amerikanska nationella cancerregistret. Registret syftar till att samla statistik för olika cancersjukdomar i USA.

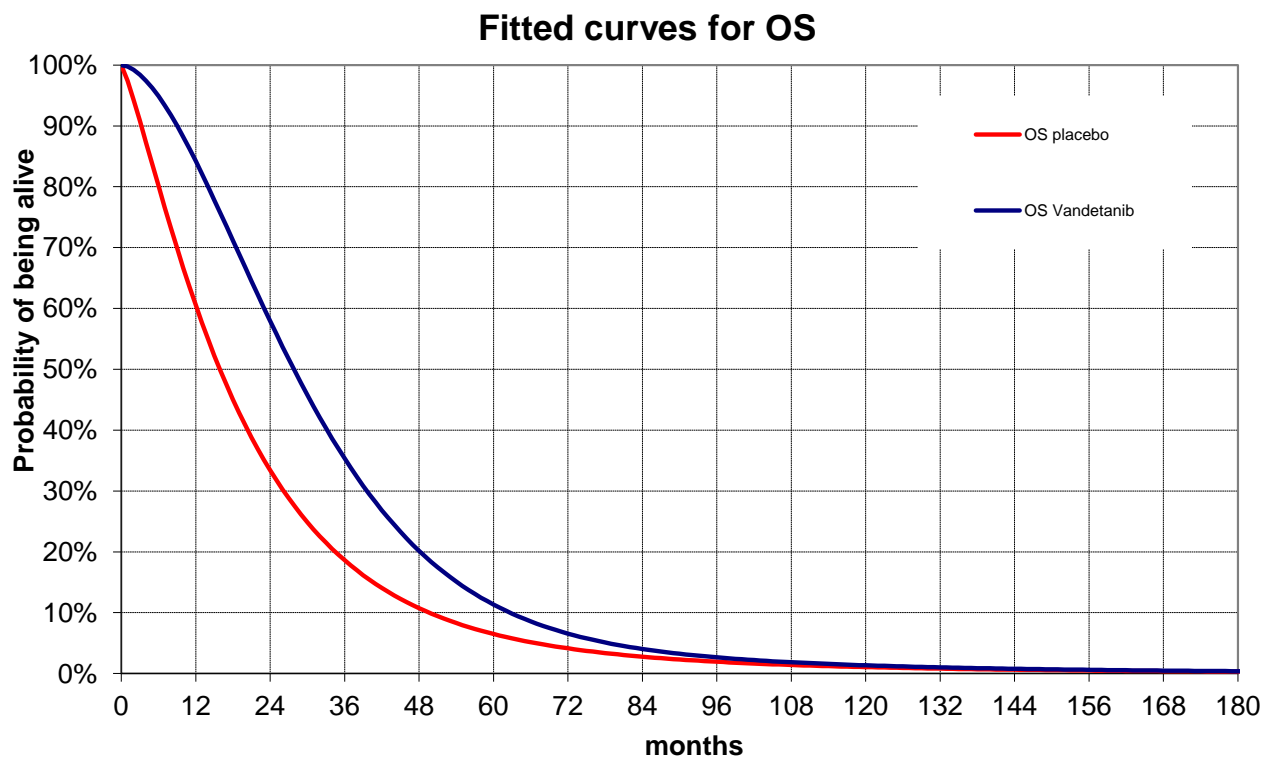
¹¹ Exempel på olika typer av sannolikhetsfördelningar är Weibull, log-normal och log-logistisk fördelning.

¹² AIC och BIC är statistiska verktyg som undersöker hur väl modellen passar underliggande data.

Figur 2. Extrapolering av progressionsfri överlevnad.



Figur 3. Extrapolering av total överlevnad.



TLV:s bedömning: Skattningen av total överlevnad och valet av tidshorisont är av central betydelse i modellen. Företaget har tillämpat en livstidssimulering i den hälsoekonomiska modellen, vilket innebär att modellen pågår tills samtliga patienter har avlidit. I praktiken innebär livstidsmodellering en tidshorisont på mellan 25 och 30 år. TLV bedömer att detta kan vara väl optimistiskt för MTC-patienter med symtomatisk och aggressiv sjukdom.

Osäkerheten i överlevnadsanalysen beror främst av att externa data från SEER-databasen använts för att skatta total överlevnad. Den största invändningen mot att använda SEER-databasen är att den inkluderar samtliga MTC-patienter och inte uteslutande de med symtomatiska och aggressiva symptom. Därmed bedömer vi att det är troligt att den relativa överlevnaden från SEER-databasen inte nödvändigtvis är representativ för svenska MTC-patienter med symtomatisk och aggressiv sjukdom. Vi anser dock i enlighet med företaget att SEER-databasen förmodligen är den bästa tillgängliga externa datakällan till att skatta total överlevnad.

Vår bedömning är att modellen överskattar långtidsöverlevnaden även om skillnaden i överlevnad mellan behandlingsalternativen är rimlig. Med bakgrund av detta har vi ökat mortalitetsrisken i modellen och därigenom skattat nya överlevnadskurvor. Denna justering leder till att långtidsöverlevnaden i modellen kortas ned till ungefär tio år. Även TLV:s kliniska expert anger att en långtidsöverlevnad på tio år är mer trolig än en långtidsöverlevnad på 25-30 år för MTC-patienter med symtomatisk och aggressiv sjukdom. Överlevnadsvinsten som fås för Caprelsagruppen baseras fortfarande uteslutande på förlängningen av progressionsfri överlevnad. Skillnaden är att tiden i progredierat tillstånd nu är lika lång för båda grupperna, vilket vi bedömer vara troligt.

I vårt grundscenario tillämpar vi därför en livstidssimulering men med ökad mortalitetsrisk som genererar lika lång tid i progredierat hälsotillstånd för båda grupperna. I olika känslighetsanalyser varierar vi dock tidshorisonten i modellen.

Vad gäller extrapolering av överlevnad anser vi att företagets val av Weibullfördelningen är rimligt både baserat på visuell och statistisk passform. Att extrapolera utifrån den log-logistiska eller log-normala fördelningen har en mindre påverkan på resultaten.

2.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

I den kliniska studien användes formuläret FACT-G¹³ som instrument för att mäta livskvalitet. Instrumentet består av 27 frågor som är uppdelade inom fyra dimensioner: fysiskt välbefinnande, socialt välbefinnande, känslomässigt välbefinnande och funktionellt välbefinnande. Varje fråga i formuläret består av fem olika svarsalternativ som sträcker sig från "inte alls" till "våldigt mycket". Poängskalan för FACT-G är utformad så att en högre poäng innebär en bättre livskvalitet. Det finns ingen validerad metod att estimerar nyttovikter direkt från FACT-G till EQ-5D [4]. Därför har företaget använt en algoritm¹⁴ till att omvandla resultat från FACT-G till EQ-5D.

Algoritmen bygger på direkt framkallade nyttovikter från ett stort urval av cancerpatienter som också genomförde FACT-G formuläret. Multipel linjär regressionsanalys har använts för att omvandla resultat från FACT-G till EQ-5D.

Företaget har istället hämtat nyttovikter för progredieringsstadiet från en extern studie¹⁵. I denna studie har den generella befolkningen i Storbritannien och Australien skattat livskvalitetsvikter vid olika grader av avancerad melanom. Syftet med studien var att ta fram nyttovikter för universella hälsotillstånd för patienter med avancerad cancer. Personerna i

¹³ Functional Assessment of Cancer Therapy-General är ett av de mest använda cancerspecifika instrumenten vid mätning av hälsorelaterad livskvalitet [14].

¹⁴ Dobrez et al (2007) [9] har tagit fram en algoritm som konverterar svar från FACT-G till time trade off nyttovikter.

¹⁵ Beusterien et al (2009) [5].

studien intervjuades med standard gamble¹⁶.

I företagets grundscenario används nyttovikter för den progressionsfria överlevnaden från ZETA-studien. Nyttovikter för progredieringsstadiet har därefter beräknats genom att subtrahera differensen i livskvalitet mellan de olika stadierna i Beusterien et al 2009 [5] från den progressionsfria överlevnadsfasen i ZETA-studien. Företaget har även utforskat hur livskvalitetsvikter varierar mellan progressionsfri överlevnad och progredierat hälsotillstånd för andra cancersjukdomar¹⁷. I känslighetsanalyser används nyttovikter från ZETA-studien respektive Beusterien separat. Nyttovikterna anges i tabell 3 nedan.

Tabell 3. Nyttovikter från olika studier.

Hälsostadium	ZETA och Beusterien	ZETA-studien	Beusterien
Progressionsfri	0,84	0,84	0,77
Progredierad	0,66	0,83	0,59

TLV:s bedömning: Det hade varit bättre att använda ett generellt instrument (EQ-5D eller TTO) istället för ett sjukdomsspecifikt instrument för att skatta livskvalitetsvikter i den kliniska studien.

Valet av livskvalitetsvikter har en viss påverkan på kostnadseffektiviteten. Metoden att omvända FACT-G till EQ-5D med hjälp av algoritmen från Dobrez et al (2007) har inte validerats. Ett flertal studier anger en viss problematik med att konvertera svar från cancer-specifika instrument till EQ-5D nyttovikter med hjälp av olika algoritmer¹⁸. Prickard et al (2012) [12] jämförde nyttovikter genererade med algoritmer från cancerspecifika instrument med nyttovikter skattade från EQ-5D. Prickard et al (2012) fann att den maximalt skattade nyttan med Dobrez [9] algoritm var över ett, vilket är orimligt eftersom skalan går från noll till ett.

Med bakgrund av detta bedömer TLV att osäkerheten i nyttovikterna som har konverterats med algoritmen är hög och att det därmed finns en risk att livskvaliteten i den hälsoekonomiska modellen överskattas i bägge hälsotillstånden. Detta styrks även av Dobrez själv som anger att algoritmen i de flesta fall överskattar livskvaliteten. Vi har därför valt livskvalitetsvikter från Beusterien et al (2009) i vårt grundscenario, främst på grund av hälsotillstånden i denna studie var universella och därmed kan appliceras på andra avancerade cancerformer.

Nackdelen med att använda nyttovikter från Beusterien et al (2009) är att den generella befolkningen värderar sjukdomsstadier de får beskrivna för sig annorlunda än patienter som upplever dessa sjukdomsstadier samt att TLV i sina allmänna råd rekommenderar att QALY-vikter baseras på värderingar av personer med det aktuella hälsotillståndet. Nyttovikter från Beusterien et al (2009) förefaller dock vara det mest lämpliga alternativet baserat på grund av problematiken med algoritmen samt bristen på studier med skattad livskvalitet för patienter med MTC.

Vi bedömer dock att det råder osäkerhet i patienternas verkliga livskvalitet oavsett vilka nyttovikter som används. Därför presenteras kostnaden per QALY med nyttovikter från respektive studie i avsnitt 4.

¹⁶ Standard-Gamble är en metod som används för att skatta livskvaliteten vid olika hälsotillstånd. Kortfattat så skattar respondenterna sin vilja att genomgå behandling som kan göra dem friska men som samtidigt medför en risk att avlida.

¹⁷ Guest et al (2013)[10] och Nafees et al (2008)[11].

¹⁸ En oberoende expertgrupp från National Institute of Clinical Healthcare and excellence (NICE) [12] kom också fram till att Dobrez algoritm var metodologiskt valid men att det inte är lämpligt att använda att använda eftersom den enbart baseras på cancerpatienter och att det kan vara ett fel i algoritmen som leder till högre livskvalitetsvikter.

2.2 Kostnader och resursutnyttjande

2.2.1 Kostnader för läkemedlet

Läkemedelspriset för Caprelsa har hämtats från Apoteket AB:s hemsida¹⁹. Caprelsa finns i två styrkor. En förpackning med 30 stycken tabletter om 100 mg kostar 21 064 kronor. En förpackning med 30 stycken tabletter om 300 mg kostar 41 960,50 kronor. I den hälsoekonomiska modellen är den genomsnittliga behandlingstiden på 21,6 månader, vilket genererar en behandlingstid på ungefär 872 000 kronor. Behandlingstiden för den genomsnittliga behandlingstiden tar hänsyn till att knappt hälften av patienterna avbröt behandlingen under en kortare tid för att sedan fortsätta samt att ungefär 13 procent av patienterna reducerade dosen till 100 mg. Dessa siffror baseras på den kliniska studien. I modellen antas genomsnittstiden till dosavbrott och dosreducering vara åtta månader.

I företagets grundscenario exkluderas kostnader för svinn, d.v.s. kostnader som uppstår till följd av att inga förpackningar med tabletter kan delas mellan patienter. Kostnaden för svinn per patient räknat på modellens genomsnittliga behandlingstid blir ungefär 23 000 kronor vilket genererar en läkemedelskostnad per patient på 895 000 kronor.

TLV:s bedömning: Läkemedelskostnaden för Caprelsa är drivande i den hälsoekonomiska modellen. Då vi inte känner till några rabattsatser utgår vi i enlighet med företaget från listpriset för Caprelsa i vårt grundscenario.

Då det råder en viss osäkerhet gällande hur stor svinnkostnaden blir i form av kasserade tabletter presenterar TLV ett scenario som redovisar kostnaden per QALY med respektive utan kostnader för svinn. Detta redovisas i avsnitt 4 där det framgår att inklusionen av kostnader för svinn marginellt påverkar kostnadseffektkvoten.

TLV bedömer att det inte är troligt att Caprelsatabletter delas mellan patienter eftersom läkemedlet troligen förskrivs på recept till varje enskild patient samt det är väldigt få patienter som blir aktuella för behandling varje år. TLV:s kliniska expert anger dock att det skulle kunna bli aktuellt om sjukhuskliniker rekviderar och distribuerar läkemedel till patienter och att sjukvårdspersonal därigenom kan dela ut ett antal tabletter ur en förpackning till en patient och ett antal tabletter till en annan patient.

TLV:s kliniska expert anser att den genomsnittliga behandlingstiden på 21,6 månader i modellen inte är orimlig. Han tror inte att behandlingstiden blir påtagligt längre för MTC-patienter med progressiva och symtomatiska symptom. Om indikationen skulle vidgas och även inkludera patienter i stabil sjukdomsfas skulle behandlingstiden eventuellt bli längre.

2.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Företaget anger att det finns begränsad information över hur mycket sjukvård patienter med medullär tyroidea cancer konsumerar vid olika hälsostadier. Förutom läkemedelskostnader inkluderas kostnader för olika typer av ingrepp och läkarbesök²⁰. Dessa kostnader har räknats fram som ett genomsnitt från olika regionala prislistor 2013 (Skåne, Sydöstra, Uppsala-Örebro, Norrlandstingen, Västra Götaland, Stockholm-Gotland). I modellen antas kostnader för bästa möjliga omvårdnad vara lika i båda grupperna.

I den hälsoekonomiska modellen antas EKG undersökas åtta gånger under det första året och sedan antas 20 procent av patienterna undersökas fyra gånger om året under efterföljande år. I modellen antar företaget i samråd med en expert att olika typer av läkarbesök blir mer frekvent under progredieringsstadiet.

¹⁹ Apotekets utförsäljningspris (AUP)

²⁰ Onkologbesök, sjuksköterskebesök, Magnetrontgen (MR) och Elektrokardiografi (EKG).

TLV:s bedömning: Vårdkostnader är inte drivande i modellen och det finns därmed ingen anledning till att justera företagets uppgifter. Att använda genomsnittspriser från regionala prislistor från olika sjukvårdsregioner är vanligt och ger en bra bild av sjukvårdskostnader i Sverige. TLV:s kliniska expert bedömer i enlighet med företaget att frekvensen av olika läkarbesök under behandlingen kan variera en hel del mellan olika patienter och att det kan vara svårt att göra en rimlig uppskattning. Dock skulle en ökning av besöksfrekvensen inte ha någon avgörande inverkan på kostnadseffektiviteten.

2.3 Biverkningar (oönskade händelser)

I den hälsoekonomiska modellen har endast svårare biverkningar (av grad 3 och 4) inkluderats. Eftersom inga nyttoavdrag vid biverkningar har samlats in i ZETA-studien har företaget hämtat nyttoavdrag från Beusterien et al (2009). I företagets modell används ett medelvärde av nyttoavdragen från Beusterien som hamnar på 0,11. I den hälsoekonomiska modellen antog företaget att biverkningarna inträffade under den första behandlingscykeln och att de varade under en månad. I tabell 4 anges andelen patienter som drabbats av biverkningar i ZETA-studien.

Tabell 4. Andelen patienter som fick biverkningar i respektive behandlingsgrupp.

Typ av biverkning	Caprelsa	Placebo
Diareé	11	2,0
EKG förändringar	7,8	1,0
Hypertension	6,9	0,0
Trötthet	5,6	1,0
Aptitnedsättning	3,9	0,0
Hudreaktioner	3,5	0,0
Asteni	2,6	1,0
Dyspnea	1,3	3,0
Synkope	0,0	2,0
Ryggsmärtor	0,4	3,0

Kostnader

I den hälsoekonomiska modellen är varje biverkning associerad med en kostnad. Företaget anger dock att dessa biverkningar normalt inte behöver innebära sjukhusinläggning utan kan istället behandlas med billiga mediciner eller hembesök. I företagets grundscenario antas varje biverkning medföra ett extra läkarbesök på en kostnad av 1729 kronor. Denna kostnad har beräknats som ett genomsnitt från olika regionala prislistor för år 2013²¹. Biverkningskostnaderna har sedan multiplicerats med andelen patienter som drabbats av respektive biverkning för båda grupperna i den kliniska studien.

TLV:s bedömning: Eftersom Caprelsa har en relativt omfattande biverkningsprofil är det rimligt att räkna med minskad livskvalitet samt medicineringskostnader på grund av biverkningar. I modellen har dock varken kostnaderna eller nyttoavdragen för biverkningar någon större inverkan på kostnadseffektkvoten. Däremot har biverkningarnas varaktighet en viss betydelse för utfallet. Valet av biverkningarnas längd baseras på resultaten från ZETA-studien som indikerar att biverkningarna varade under en kort period.

²¹ Regionala prislistor för år 2013 (Skåne, Sydöstra, Uppsala-Örebro, Norrlandstingen, Västra Götaland, Stockholm-Gotland)

3 Resultat – Kostnad per vunnet QALY

Enligt TLV:s bedömning hamnar kostnaden per vunnet QALY mellan 1,3–1,5 miljoner kronor per QALY beroende på vilka nyttovikter som används. I vårt grundscenari används livskvalitetsvikter från Beusterien et al (2012) och då hamnar kostnaden per vunnet QALY på ungefär 1 450 000 kronor. Om nyttovikter istället kombineras från både ZETA-studien och Beusterien hamnar kostnaden per vunnet QALY på ungefär 1 350 000 kronor. Eftersom vi bedömer att osäkerheten är hög oavsett vilka livskvalitetsvikter som används presenterar vi kostnaden per vunnet QALY för samtliga scenarion i avsnitt 4.

Den viktigaste faktorn i modellen är läkemedelspriset för Caprelsa, vilket i TLV:s grundscenari uppgår till ungefär 895 000 kronor per patient, vilket inkluderar kostnader för svinn. I TLV:s grundscenari jämförs kostnader och effekter för Caprelsa med placebo.

TLV:s grundscenari redovisas i stycke 3.1 och känslighetsanalyserna redovisas i stycke 3.2.

Företagets grundscenari redovisas i stycke 3.3 och företagets känslighetsanalyser finns i stycke 3.4.

3.1 TLV:s grundscenari

Resultaten från TLV:s grundscenari presenteras i tabell 5. Jämfört med placebo leder behandling med Caprelsa till en ökad kostnad på ungefär 917 000 kronor. Skillnaderna i kostnader mellan grupperna drivs nästintill uteslutande av läkemedelskostnaden som uppgår till 895 000 kronor. Caprelsa är dock även associerat med en bättre effekt i form av en QALY-vinst på 0,64. Kostnaden per vunnet QALY för Caprelsa blir då ungefär 1 446 000 kronor per vunnet QALY.

I vårt grundscenari inkluderas kostnader för kassation under antagandet att det inte sker någon delning av tabletter mellan patienter. Kostnader för svinn har ingen större inverkan på kostnadseffektiviteten i modellen. Om kostnader för svinn exkluderas blir kostnaden per vunnet QALY 1 418 000 kronor, vilket indikerar att svinnkostnader inte har någon avgörande inverkan på kostnadseffektiviteten.

Sjukvårdskostnaderna är lägre i vårt grundscenari jämfört med företagets. Detta beror på att vi har antagit en lägre långtidsöverlevnad för patienter med aggressiv och symtomatisk MTC än vad företaget gjort. Denna justering har emellertid en mindre betydelse för utfallet då skillnaden i sjukvårdskostnader mellan behandlingsgrupperna är snarlik i båda scenariorna. Skillnaden i inkrementella QALY:s mellan vårt och företagets grundscenari beror av att vi antar lika lång tid i progredierat hälsotillstånd för båda behandlingsgrupperna.

Viktiga antaganden i TLV:s grundscenari:

- Livskvalitetsvikter från Beusterien et al (2009) används.
- Inga förpackningar med tabletter delas mellan patienter.
- Lika lång tid i progrediering för båda behandlingsgrupperna.

Tabell 5. Resultat i TLV:s grundscenari

	Caprelsa	Placebo	Differens
Läkemedelskostnad	895 084 kr	- kr	895 084 kr
Övriga sjukvårdskostnader	59 592 kr	28 599 kr	30 993 kr
Kostnader, totalt	954 683 kr	28 599 kr	926 084 kr
Levnadsår (LY)	2,71	1,88	0,84
QALYs	1,96	1,32	0,64
Kostnad per vunnet levnadsår för Caprelsa			1 101 882 kr
Kostnad per vunnet QALY för Caprelsa			1 446 220 kr

3.2 TLV:s känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser på TLV:s grundscenari presenteras i tabell 6. I tabellen framgår att utfallet är relativt robust mot förändringar av olika parametrar. Tidshorisonten har en marginell påverkan på utfallet eftersom vår skattade överlevnad speglar en tidshorisont på ungefär tio år.

Från tabellen framgår att variation av livskvalitetsvikter, biverkningarnas längd, tid till dosreduktion och val av sannolikhetsfördelning vid extrapolering av total överlevnad har en mindre inverkan på kostnadseffektiviteten. Även kostnader för läkemedelssvinn har en marginell påverkan på utfallet.

Tabell 6. Känslighetsanalyser på TLV:s grundscenari.

Känslighetsanalyser	Kostnad per QALY
Grundscenari	1 446 220 kr
Tidshorisont på 10 år	1 463 192 kr
Alla patienter får full dosering tills progrediering	1 490 359 kr
Inget svinn	1 418 242 kr
Nyttovikter från ZETA och Beuerstein	1 341 422 kr
Biverkningar pågick under 6 månader	1 492 873 kr
Biverkningar pågick under 12 månader	1 517 346 kr
Dosavbrott och dosreducering efter en månad	1 397 678 kr
Dosavbrott och dosreducering efter 12 månader	1 445 684 kr
Extrapolering av OS med Lognormal fördelning	1 445 973 kr

3.3 Företagets grundscenari

I företagets grundscenari antas allt innehåll i varje förpackning som bryts kunna användas vilket innebär att kostnader för svinn exkluderats från modellen. Till skillnad från TLV använder företaget en tidshorisont på livstid samt att nyttovikter för progressionsfri överlevnad hämtas från ZETA-studien. Resultatet från företagets grundscenari resulterar i en förlängd progressionsfri överlevnad och därigenom fler vunna levnadsår. Tabell 7 nedan redovisar resultaten från företagets grundscenari. Behandlingsgruppen vinner 5,08 kvalitetsjusterade levnadsår medan placebogruppen vinner 4,49 kvalitetsjusterade levnadsår. Kostnaden per vunnet QALY hamnar i företagets grundscenari på 1 500 00 kronor.

Viktiga antaganden i företagets grundscenario:

- Kombinerade livskvalitetsvikter från ZETA-studien inklusive Beusterien et al (2009).
- Inget svinn.
- Överlevnadsvinst i progrediering för placebogruppen.

Tabell 7. Resultat från företagets grundscenario

	Caprelsa	Placebo	Differens
Läkemedelskostnad	861 378 kr	- kr	861 378 kr
Övriga sjukvårdskostnader	232 500 kr	207 480 kr	25 020 kr
Kostnader, totalt	1 093 878 kr	207 480 kr	886 398 kr
Levnadsår (LY)	7,17	6,50	0,67
QALYs	5,08	4,49	0,59
Kostnad per vunnet levnadsår för Caprelsa			1 322 982 kr
Kostnad per vunnet QALY för Caprelsa			1 501 352 kr

3.4 Företagets känslighetsanalyser

I företagets grundscenario är det läkemedelspriset som driver kostnaden per QALY. I tabell 8 redovisas företagets känslighetsanalyser. I tabellen framgår att resultaten är känsliga för antagandet att Caprelsagruppens överlevnadsvinst från progresionsfri överlevnad håller i sig över total överlevnad samt valet av tidshorisont. Om tidshorisonten minskas till tio år ökar kostnaden per vunnet QALY med ungefär 180 000 kronor. Från tabellen framgår att resultaten är mindre känsliga för valet av nyttovikter, vårdkostnader samt valet av sannolikhetsfördelning vid extrapolering av total överlevnad. Att enbart använda nyttovikter från Beusterien et al (2009) ökar kostnaden per vunnet QALY med ungefär 130 000 kronor jämfört med att kombinera livskvalitetsvikter från båda studierna.

Tabell 8. Resultat från företagets känslighetsanalyser.

Känslighetsanalyser	Kostnad per QALY
Grundscenario	1 501 239 kr
Tidshorisont på 10 år	1 679 829 kr
Tidshorisont på 5 år	1 996 305 kr
Extrapolering av OS med Lognormal fördelning	1 529 806 kr
Nyttovikter från ZETA-studien	1 581 314 kr
Nyttovikter från Beusterien et al	1 630 435 kr

3.5 Osäkerhet i resultaten

Osäkerheten i resultaten från TLV:s grundscenarier bedöms som hög, främst på grund av att total överlevnad inte är skattad med data från den kliniska studien. Den externa datakällan som används bedöms överskatta långtidsöverlevnaden i modellen men dock inte överlevnadsvinsten för Caprelsagruppen. Resultatens osäkerhet beror även på osäkerheten kring patienternas genomsnittliga livskvalitet.

3.6 Samlad bedömning av resultaten

TLV bedömer att det troliga scenariot i klinisk praxis är att MTC-patienter med symtomatisk och aggressiv sjukdom behandlas med Caprelsa + bästa möjliga omvårdnad. Det relevanta jämförelsealternativet bedömer vi vara bästa möjliga omvårdnad. Givet detta landar kostnaden per vunnet QALY på ungefär 1,3-1,5 miljoner kronor.

TLV bedömer att sjukdomens svårighetsgrad är hög.

TLV bedömer att kostnaden per QALY är hög.

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

- Människovärdesprincipen: Alla människor har lika värde och samma rätt oberoende av personliga egenskaper och funktioner i samhället.
- Behovs-och solidaritetsprincipen: Resurserna bör i första hand fördelas till de områden där behoven är störst.
- Kostnadseffektivitetsprincipen: 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.

Människovärdesprincipen innebär att betalningsviljan inte får vara olika för olika grupper i samhället. Den får alltså inte skilja sig åt beroende på till exempel ålder och kön.

Sammanvägningen innebär också att behandlingar för lindriga besvär ibland prioriteras bort från den gemensamma skattefinansierade sjukvården för att få utrymme för mer angelägna behandlingar.

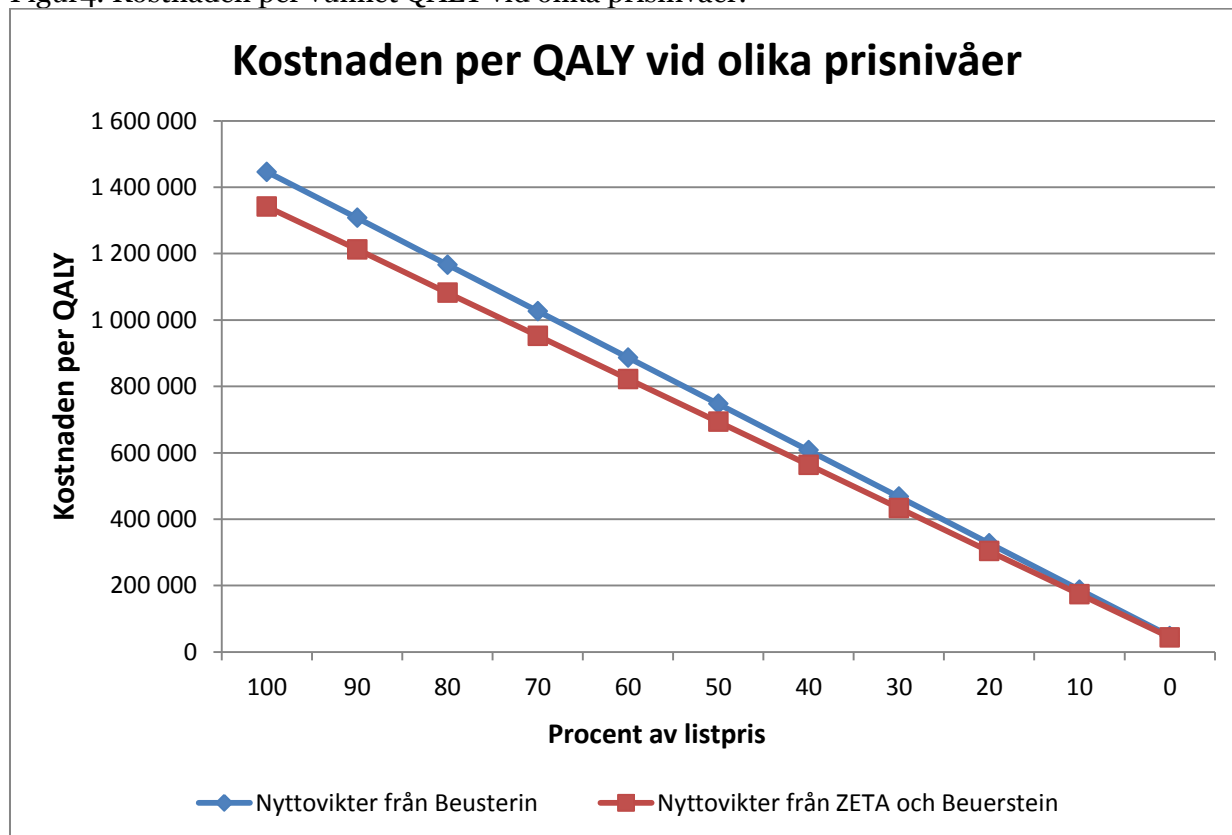
4 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

Priset på Caprelsa har en stor inverkan på kostnadseffektiviteten. I figur 4 nedan redovisas hur kostnaden per QALY påverkas när listpriset för Caprelsa minskar. I diagrammet jämförs kostnaden per QALY med olika val av livskvalitetsvikter på grund av osäkerheten kring patienternas livskvalitet. I diagrammet visas kostnaden per QALY när livskvalitetsvikter hämtats från Beusterien et al (2009) (blå linje) och kombinerats från Beusterien och den kliniska studien (röd linje).

I figuren framgår att vid 100 procent av listpriset varierar kostnaden per QALY mellan 1,3 och 1,5 miljoner kronor per QALY beroende på vilka nyttovikter som används. Diagrammet illustrerar att kostnaden per QALY inte påverkas i så stor utsträckning av valet av nyttovikter. Om nyttovikterna däremot kombineras från båda studierna minskar kostnaden per QALY med mellan 140 000 och 170 000 kronor.

I figuren framgår det att varje steg nedåt med 10 procent minskar kostnaden per QALY med ungefär 130 000 – 140 000 kronor. Om livskvalitetsvikter hämtas från ZETA-studien måste priset på Caprelsa sänkas med knappt 30 procent för att kostnaden per vunnet QALY ska hamna under en miljon kronor. Om nyttovikterna istället hämtas från Beusterien måste priset på Caprelsa sänkas med drygt 30 procent för att kostnaden per vunnet QALY ska hamna under en miljon kronor. Om läkemedlet tillhandahålls helt utan kostnad hamnar kostnaden per vunnet QALY på ungefär 40-50 000 kronor.

Figur4. Kostnaden per vunnet QALY vid olika prisnivåer.



Referensförteckning

- [1] Läkemedelsverket, "Läkemedelsmonografi Caprelsa", *Information från Läkemedelsverket*. Vol 23(6): pp. 67-68, 2012.
- [2] Nationellt vårdprogram-Sköldkörtelcancer, uppdaterad 2013.
http://www.cancercentrum.se/Global/RCC%20Samverkan/Dokument/V%C3%A5rdprogram/NatVP_Tyroidea_final%5B2%5D_21jan13.pdf
- [3] EMA, "Vandetanib Assessment Report," EMA, 2012.
- [4] S. A. Wells SA, B. G. Robinson, R. F. Gagel, H. Dralle, J. A. Fagin, *et al.*, "Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial," *J Clin Oncol*. Vol. 30(2): pp. 34-41, 2012.
- [5] Beusterien KM, Szabo SM, Kotapati S, Mukherjee J, Hoos A, Hersey P, *et al.* (2009). Societal preference values for advanced melanoma health states in the United Kingdom and Australia. *British Journal of Cancer* 101:387-389.
- [6] Bowater RJ, Bridge LJ, Lilford RJ. (2008). The relationship between progression-free and post-progression survival in treating four types of metastatic cancer. *Cancer Letters* 262:48-53.
- [7] Bowater RJ, Lilford PE, Lilford RJ. (2011). Estimating changes in overall survival using progression-free survival in metastatic breast and colorectal cancer. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 27(3):207-214.
- [8] Cella, D.F., Tulsky, D.S., Gray, G. *et al.* The Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) scale: Development and validation of the general measure. *Journal of Clinical Oncology* 11(3): 570-579, 1993.
- [9] Dobrez D, Cella D, Pickard AS, Lai JS, Nickolov A. Estimation of patient preference-based utility weights from the functional assessment of cancer therapy - general. *Value Health* 2007 Jul-Aug;10(4):266-72
- [10] Guest JF, Sladkevicius E, Gough N, Linch M, Grimer R. Utility values for advanced soft tissue sarcoma health states from the general public in the United Kingdom. *Sarcoma* 2013; 201:864056.
- [11] Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla, S, Watkins, J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2008;6:84.
- [12] Prickard AS, Ray S, Ganguil A, Cella D. Comparison of FACT- and EQ-5D based utility scores in cancer. *Value health* 2012; 15(2): 305-11.
- [13] Surveillance Research Program, National Cancer Institute SEER*Stat software (www.seer.cancer.gov/seerstat) version 7.0.4.
- [14] Teckle P, McTaggart-Cowan, H, Van der Hoek K, *et al.* Mapping the FACT-G cancer specific quality of life instrument to EQ-5D and SF-6D. *Health and quality of life outcomes* 2013, 11:203.

[15] National Institute of Clinical Healthcare and Excellence (NICE)
<http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=article&o=44091>

Bilagor

Bilaga 1 Introduktion till hälsoekonomisk utvärdering

Vad är hälsoekonomi?

Hälsoekonomi används för att analysera hälsa och sjukvård ur ett nationalekonomiskt perspektiv. Nationalekonomins utgångspunkt är att resurserna i samhället är begränsade och att man därför inte kan tillfredsställa alla behov och önskemål. Inom vården blir detta allt mer tydligt i takt med att medicinska teknologier blir mer avancerade och därmed också mer resurskrävande, samtidigt som efterfrågan på vård ökar. Med hjälp av ekonomiska metoder kan man utvärdera olika hälsoinsatser och på så sätt få ett bättre underlag för att prioritera mellan alternativen.

Vad är hälsoekonomisk utvärdering?

Hälsoekonomisk utvärdering är ett verktyg för att bedöma kostnader och hälsoeffekter i samband med resursanvändning inom hälso- och sjukvården. Vanligtvis vill man genom hälsoekonomiska utvärderingar få reda på om en medicinsk behandling är kostnadseffektiv eller inte, det vill säga om behandlingen kostar en för samhället rimlig summa pengar i förhållande till de hälsovinster som den ger. Målet är dock inte att spara pengar, utan att använda de resurser som finns tillgängliga på ett sätt som ger så mycket hälsa som möjligt åt befolkningen. Detta brukar avgöras genom en så kallad kostnadseffektivitetsanalys, där kostnader som är förknippade med en insats vägs mot dess effekter.

Kostnadseffektivitet är ett relativt begrepp och för att kunna uttala sig om huruvida en behandling är kostnadseffektiv eller inte krävs ett alternativ att jämföra med. Jämförelsealternativet kan till exempel vara en läkemedelsbehandling, annan sjukvård eller ingen behandling alls. Med hjälp av en kostnadseffektivitetsanalys kan man på så sätt jämföra en ny, dyrare och effektivare behandlingsform med en traditionell behandling och därigenom få svar på frågan om den nya metoden är värd den ökade kostnaden jämfört med den traditionella behandlingen, och även jämfört med andra insatser i vården.

Livskvalitet och överlevnad ställs mot kostnader

Vanligtvis skiljer man mellan fyra olika typer av hälsoekonomiska utvärderingar. Samtliga mäter kostnader i kronor och ören, medan hälsoeffekter kan mätas på olika sätt. Vilken metod som är lämpligast att använda styrs av frågeställningen för analysen och av tillgången på data.

Kostnadsintäktsanalysen är den enda av de fyra metoderna som mäter både kostnader och effekter i kronor och ören. Den används dock i relativt liten utsträckning, på grund av de praktiska svårigheterna att värdera hälsoeffekter i pengar.

De tre övriga analysmetoderna är egentligen varianter på samma metodik. I *kostnadseffektanalysen* värderas hälsoeffekter i till exempel antal besvärspria 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 behoven 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.

Tolkning av ICER

Kostnaden per QALY för en ny behandling jämfört med befintlig behandling räknas ut genom en inkrementell kostnadseffektivkvot (incremental cost-effectiveness ratio, ICER), vilken jämför kostnader och effekter för två behandlingar:

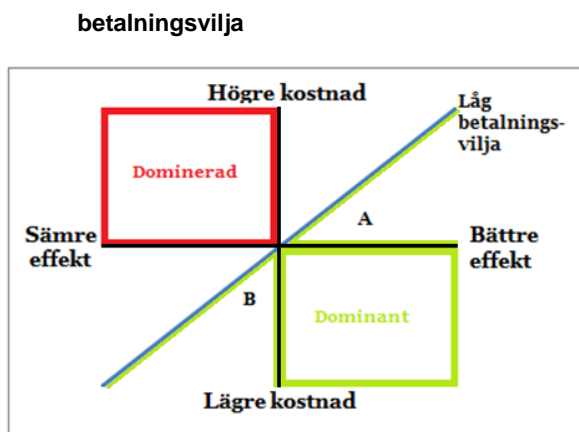
$$ICER = \frac{Kostnad_1 - Kostnad_0}{Effekt_1 - Effekt_0}$$

Tolkningen av ICER kan underlättas med hjälp av en kostnadseffektivitetsplan (se Graf 1 och 2).

I fall där en ny behandling har en lägre kostnad och en bättre effekt (sydöstra kvadranten) är den nya behandlingen dominant och kostnadseffektiv och i fall där den nya behandlingen har en högre kostnad och sämre effekt (nordvästra kvadranten) är behandlingen dominerad (ej kostnadseffektiv). Om ICER:n däremot hamnar i någon av de två återstående kvadranterna, antingen den nordöstra där ny behandlingen har bättre effekt till en högre kostnad eller den sydvästra med sämre effekt till en lägre kostnad, är kostnadseffektiviteten inte lika självklar. Den eventuella kostnadseffektiviteten beror då på betalningsviljan för behandling. I Graf 1 och 2 illustreras två olika betalningsviljor, vilket är de linjer som går igenom den sydvästra och den nordöstra kvadranten. Betalningsviljan i Figur 2 är högre än i figur 1 vilket resulterar i en skarpare lutning på kurvan.

Om ICER värdet hamnar i area A är den nya behandlingen ansedd kostnadseffektiv, men den eventuella kostnadseffektiviteten är inte lika uppenbar i area B eftersom den nya behandlingen då har en sämre effekt. Resultaten från ICER-ekvationen ska istället för att tolkas som kostnad per vunnet QALY tolkas som en besparing per förlorat QALY.

Graf 1 Kostnadseffektivitetsplan med låg betalningsvilja



Graf 2 Kostnadseffektivitetsplan med hög betalningsvilja

