

# **Abraxane (nab-paklitaxel)**

## **Hälsoekonomiskt kunskapsunderlag**

### **Utvärderad indikation**

Abraxane i kombination med gemcitabin som första linjens behandling av vuxna patienter med metastaserande bukspottskörtelcancer.

## Klinikläkemedelsprojektet

---

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

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

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

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

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

Inger Erlandsson  
Ställföreträdande generaldirektör

### Projektgrupp:

Martin Johannsen (hälsoekonom), Kajsa Corcoran (medicinsk utredare) och Ulrika Ternby (jurist).

### Vetenskapliga experter:

Vetenskapliga experter i ärendet har varit Jan-Erik Frödin docent/överläkare, Karolinska sjukhuset, Stockholm och Gustav Ullenhag docent/överläkare onkologiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala. De har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Företag: Celgene AB

Diarienummer: 1317/2013

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

## TLV:s bedömning och sammanfattning

---

- Abraxane (nab-paklitaxel) i kombination med gemcitabin är godkänt att användas som *första linjens behandling* av vuxna patienter med metastaserande adenocarcinom i pankreas (spridd bukspottkörtelcancer). Paklitaxel hör till läkemedelsgruppen taxaner och är ett så kallat cellgift eller cytostatika.
- Vi bedömer att svårighetsgraden för tillståndet är hög (på en skala låg-medelhög-hög) eftersom patienterna har en låg livskvalitet och en kort förväntad överlevnad. Färre än fem procent av patienterna lever efter fem år och merparten av patienterna har dött två år efter diagnos.
- MPACT<sup>1</sup>-studien inkluderade 861 vuxna med tidigare obehandlad metastaserande bukspottkörtelcancer. Patienterna behandlades antingen med en kombination av Abraxane och gemcitabin eller med endast gemcitabin.
- Total överlevnad, progressionsfri överlevnad, tid till behandlingssvikt och total tumörrespons var signifikant bättre för patienter som behandlades med kombinationen Abraxane och gemcitabin. Total överlevnad var i median 2,1 månader längre för patienter som fick kombinationsbehandlingen.
- Priset för Abraxane som används i den hälsoekonomiska modellen är 3 548,50 kronor per 100 mg och 8870 kronor per 250 mg.
- Osäkerheten i resultaten är medelhög och ligger främst i osäkerheten kring patienternas verkliga livskvalitet.
- Kostnaden per vunnet QALY för Abraxane i kombination med gemcitabin bedöms vara 1 400 000 kronor jämfört med enbart gemcitabin.
- Vi bedömer att kostnaden per QALY till det angivna listpriset är hög (på en skala låg-medelhög-hög)

Prioriteringsbeslut som fattas inom hälso- och sjukvården ska inte enbart baseras på kostnad per QALY. En sammanvägning görs efter en etisk plattform med tre huvudprinciper: Människovärdesprincipen, behovs- och solidaritetsprincipen samt kostnadseffektivitetsprincipen.

Det är när sammanvägningen mellan de olika principerna görs som betalningsviljan fastställs för vårdbehovet som behandlingen tillgodoser, alltså vilken nivå på ökad kostnad per QALY som kan accepteras. För en hög svårighetsgrad eller om det finns få andra behandlingar att välja bland accepteras i regel en högre kostnad per QALY.

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.

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

---

<sup>1</sup> Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma Clinical Trial

# Innehåll

---

<b>1</b>	<b>Klinisk sammanfattning</b>	<b>1</b>
1.1	Bukspottkörtelcancer	1
1.2	Läkemedlet	1
1.2.1	Indikation och antal patienter	1
1.2.2	Verkningsmekanism	1
1.2.3	Dosering/administrering	1
1.3	Aktuella behandlingsrekommendationer, jämförelsealternativ samt svårighetsgrad	2
1.3.1	Aktuella behandlingsrekommendationer	2
1.3.2	Jämförelsealternativ	2
1.3.3	Svårighetsgrad	2
1.4	Relevant klinisk dokumentation	3
1.4.1	Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma Clinical Trial (MPACT)	3
1.4.2	Biverkningar (säkerhet)	5
<b>2</b>	<b>Hälsoekonomisk modell</b>	<b>7</b>
2.1	Effektmått	8
2.1.1	Klinisk effekt	8
2.1.2	Hälsorelaterad livskvalitet	10
2.2	Kostnader och resursutnyttjande	11
2.2.1	Kostnader för läkemedlet	11
2.2.2	Vårdkostnader och resursutnyttjande	12
2.2.3	Dosering	13
2.3	Biverkningar (oönskade händelser)	13
<b>3</b>	<b>Resultat – Kostnad per vunnet QALY</b>	<b>14</b>
3.1	TLV:s grundscenario	14
3.2	TLV:s känslighetsanalyser	15
3.3	Företagets grundscenario	16
3.4	Företagets känslighetsanalyser	16
3.5	Osäkerhet i resultaten	17
3.6	Samlad bedömning av resultaten	17
<b>4</b>	<b>Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer</b>	<b>18</b>
	<b>Referensförteckning</b>	<b>19</b>
	<b>Bilagor</b>	<b>20</b>
	Bilaga 1: Introduktion till hälsoekonomisk utvärdering	20

# 1 Klinisk sammanfattning

---

## 1.1 Bukspottkörtelcancer

Nedanstående text är hämtad från Nationellt vårdprogram för pankreascancer.[1]

Varje år insjuknar cirka 1400 patienter i cancer som utgår från bukspottkörteln eller området där gallgången och bukspottkörtelgången mynnar ut i tunntarmen. Sjukdomen har en dålig prognos och endast fem procent av patienterna lever mer än fem år efter diagnos trots behandling. Den enda möjligheten till bot av bukspottkörtelcancer är kirurgisk behandling<sup>2</sup>, men det är en tekniskt svår och komplikationsbelastad behandling.[1].

Sjukdomen har vaga och ospecifika symtom vilket bidrar till att huvuddelen av de drabbade främst blir aktuella för olika former av palliativ behandling, eftersom sjukdomen redan vid diagnos ofta är lokalt avancerad eller metastaserande<sup>3</sup>. [1].

## 1.2 Läkemedlet

### 1.2.1 Indikation och antal patienter

Abraxane (nab-paklitaxel) i kombination med gemcitabin är godkänt att användas som *första linjens behandling* av vuxna patienter med metastaserande bukspottkörtelcancer. Det vill säga till patienter där sjukdomen redan har metastaserat när den upptäcks, eller som utvecklar metastaser efter kirurgi och som inte tidigare fått behandling med cellgifter mot sin avancerade sjukdom [2].

Företaget bedömer att av de drygt 1000 fall av bukspottkörtelcancer som upptäcks varje år kan drygt 600 patienter vara lämpade för cytostatikabehandling, och då i första hand som palliativ (lindrande) behandling. Företaget uppskattar att högt räknat kan 150 patienter per år vara aktuella för behandling med Abraxane i kombination med gemcitabin.

**TLV:s bedömning:** De experter TLV anlitat bedömer att företagets prognos ligger under det som är möjligt i praktiken. En mer rimlig gissning är att drygt 300 patienter skulle kunna vara aktuella för behandling med Abraxane i kombination med gemcitabin.

### 1.2.2 Verkningsmekanism

Paklitaxel hör till läkemedelsgruppen taxaner och är ett cytotoxiskt läkemedel, ett så kallat cellgift eller cytostatika. Paklitaxel stoppar celldelning genom att förhindra att cellen delar sig i två dotterceller vilket leder till att cellen dör. Paklitaxel har funnits på marknaden sedan början av 1990-talet och använts mot olika cancerformer som till exempel bröstcancer och äggstockscancer.

Abraxane innehåller en ny formulering av paklitaxel; nano albumin-bundet paklitaxel (nab-paklitaxel). Molekylen är en nanopartikel kopplad till ett protein som finns naturligt i blodet (humant serumalbumin).

### 1.2.3 Dosering/administrering

Den rekommenderade dosen av Abraxane i kombination med gemcitabin är 125 mg/m<sup>2</sup> som ges som infusion under 30 minuter dag 1, 8 och 15 i varje 28-dagarscykel. Den rekommenderade dosen av gemcitabin är 1 000 mg/m<sup>2</sup> som ges som infusion under 30

---

<sup>2</sup> Operera bort hela eller delar av bukspottkörteln

<sup>3</sup> Spridd

minuter omedelbart efter avslutad infusion av Abraxane på dag 1, 8 och 15 i varje 28-dagarscykel [2].

### 1.3 Aktuella behandlingsrekommendationer, jämförelsealternativ samt svårighetsgrad

#### 1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Det saknas nationella riktlinjer från Socialstyrelsen och Läkemedelsverket. Däremot finns ett nationellt vårdprogram för bukspottkörtelcancer utfärdat av Regionala cancercentrum i samverkan: "Pankreascancer inklusive periampullär cancer" [1]. Vårdprogrammet publicerades första gången 2012 och reviderades i mars 2014.

Behandling med cellgifter i palliativt syfte<sup>4</sup> är rutin vid lokalt avancerad eller metastaserande bukspottkörtelcancer. Om patienten uppfyller kraven för att kunna delta i en pågående studie av ett nytt läkemedel bör behandlingen i första hand vara att låta patienten ingå i studien. Om det inte är möjligt är rekommendationen att använda gemcitabin, 5-Fu/lv<sup>5</sup> eller capecitabin. [1].

Alla patienter med bukspottkörtelcancer ska registreras i det nationella kvalitetsregistret<sup>6</sup>. Patienter som får palliativa insatser bör även registreras i det svenska palliativregistret. [1].

#### 1.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget bedömer att det är relevant att jämföra behandling med Abraxane i kombination med gemcitabin mot behandling med enbart gemcitabin som första linjens behandling vid metastaserande bukspottkörtelcancer.

Som tidigare nämnts har paklitaxel varit tillgängligt för cancerbehandling sedan början av 1990-talet. Kostnaden för läkemedlet har sjunkit avsevärt efter att patentet gått ut och öppnat för generisk konkurrens. Paklitaxel har dock inte tidigare använts vid bukspottkörtelcancer, främst för att det saknas godkänd indikation för detta.

**TLV:s bedömning:** Vi delar företagets uppfattning om relevant jämförelsealternativ då detta stämmer överens med rekommendationerna i det nationella vårdprogrammet samt bekräftas av de kliniska experter som TLV anlitat.

Vi anser att tidigare formulering av paklitaxel i kombination med gemcitabin inte är ett relevant jämförelsealternativ. När det nu finns nab-paklitaxel som är godkänt för behandling av bukspottkörtelcancer bedömer vi att det inte är troligt att man i vården börjar använda den tidigare formuleringen av paklitaxel, trots en avsevärt lägre läkemedelskostnad. Denna bedömning gör också de av TLV anlitate experterna.

#### 1.3.3 Svårighetsgrad

**TLV:s bedömning:** Vi bedömer att svårighetsgraden för tillståndet metastaserande bukspottkörtelcancer är hög<sup>7</sup> eftersom patienterna har en låg livskvalitet och en kort förväntad överlevnad. Färre än fem procent av patienterna lever efter fem år och merparten av patienterna har dött två år efter diagnos.

<sup>4</sup> Lindrande behandling

<sup>5</sup> En kombination av 5-fluorouracil och leucovorin

<sup>6</sup> <http://www.cancercentrum.se/INCA/kvalitetsregister/pankreascancer/>

<sup>7</sup> På en skala låg-medelhög-hög

## 1.4 Relevant klinisk dokumentation

### 1.4.1 Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma Clinical Trial (MPACT)

MPACT-studien inkluderade 861 vuxna på 151 kliniker med tidigare obehandlad metastaserande bukspottkörtelcancer. Både mindre sjukhus samt universitetssjukhus deltog i studien [3].

Primärt effektmått var total överlevnad (overall survival, OS). Sekundära effektmått var progressionsfri överlevnad (progression-free survival, PFS), tid till behandlingssvikt och total tumörrespons [3].

Patienter kunde ingå i studien om de uppfyllde följande kriterier:

- över 18 år
- diagnostiserad med metastaserande bukspottkörtelcancer inom sex veckor före studien startade
- inte tidigare fått cellgiftsbehandling för metastaserande sjukdom
- Karnofsky Performance status (KPS)<sup>8</sup>  $\geq 70$  (på en skala mellan 0-100 där högre värde innebär bättre funktionsförmåga)
- tillfredsställande lever- och njurfunktion och blodvärden

Patienter som fått gemcitabin eller annan cytostatika mot avancerad sjukdom, eller som diagnostiserades med lokalt avancerad bukspottkörtelcancer uteslöts från studien [3].

Fördelningen av patienter var väl avvägd och det var inga större skillnader mellan de två studiegrupperna. Medianåldern var 63 år i båda grupperna och 40 procent hade ett funktionsstatus enligt KPS på 70-80. 46 procent av patienterna hade metastaser på tre eller fler ställen och levern var den vanligaste platsen för metastaser. 52 procent av patienterna hade ett CA19-9 värde<sup>9</sup>  $\geq 59$ , det övre referensvärdet.

Patienterna slumpades till att antingen få behandling med

- nab-paklitaxel 125 mg/m<sup>2</sup> följt av gemcitabin 1000 mg/m<sup>2</sup> på dag 1, 8 och 15 i en cykel om fyra veckor eller
- enbart gemcitabin 1000 mg/m<sup>2</sup> varje vecka i sju veckor och därefter på dag 1, 8 och 15 i en cykel om fyra veckor.

---

<sup>8</sup> Karnofsky Performance status (KPS) och Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) mäter allmäntillstånd hos cancerpatienter. KPS 70-80% kan beskrivas som en ECOG funktionsstatus 1-2, där KPS 70% faller inom kategorin ECOG 2 och KPS 80% inom den lägre kategorin av ECOG 1 (ju lägre ECOG desto bättre allmäntillstånd). [4] F. Roila, M. Lupattelli, M. Sassi, C. Basurto, S. Bracarda, M. Picciafuoco, *et al.*, "Intra and interobserver variability in cancer patients' performance status assessed according to Karnofsky and ECOG scales," *Ann Oncol*, vol. 2, pp. 437-9, Jun 1991.

<sup>9</sup> Ett ämne som visar förekomst av bukspottkörtelcancer (Carbohydrate antigen 19-9)

Total överlevnad, progressionsfri överlevnad, tid till behandlingssvikt och total tumörrespons var signifikant bättre för patienter som behandlades med kombinationen nab-paklitaxel och gemcitabin (Tabell 1).

Vid tidpunkten för den första analysen hade cirka 80 procent av patienterna dött. Vid den tidpunkten var skillnaden i totalöverlevnad mellan behandlingsgrupperna i median 1,8 månader (8,5 månader jämfört med 6,7 månader) Liknande, statistiskt signifikanta resultat för kombinationsgruppen kunde man se i analysen för progressionsfri överlevnad (5,5 jämfört med 3,7 månader, HR 0,69, P=0,00024) och i total tumörrespons (23% jämfört med 7%, P=  $1.1 \times 10^{-10}$ ). [3], [5].

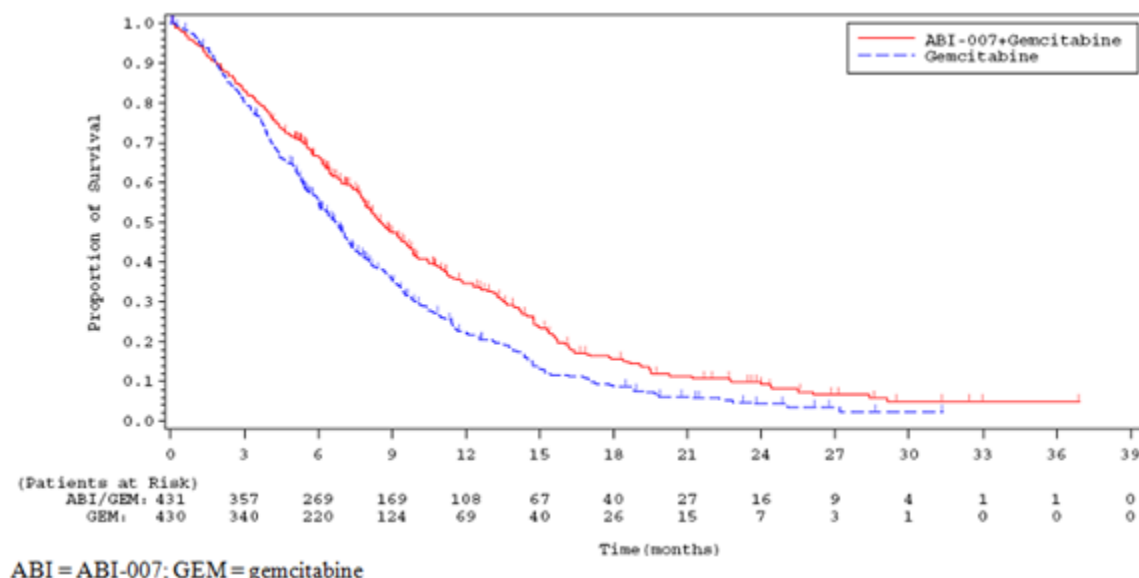
**Tabell 1 Resultat från MPACT-studien, primär analys**

	<b>Abraxane + gemcitabin n=431</b>	<b>gemcitabin n=430</b>
Total överlevnad (månader, median)	<b>8.5</b> (7.89, 9.53)	<b>6.7</b> (6.01, 7.23)
Hazard Ratio (HR)	<b>0.72</b> (0.617, 0.835)	
p-värde	<0.0001	
Progressionsfri överlevnad (månader, median)	<b>5.5</b> (4.47, 5.95)	<b>3.7</b> (3.61, 4.04)
Hazard Ratio (HR)	<b>0.69</b> (0.581, 0.821)	
p-värde	<0.0001	
Total respons (antal patienter (%))	<b>99 (23%)</b> (19.1, 27.2)	<b>31 (7%)</b> (5.0, 10.1)
Respons Rate Ratio	<b>3.19</b> (2.178, 4.662)	
p-värde	<0.0001	

Den 75:e percentilen representerar populationen när 25 procent av patienterna fortfarande är vid liv. Denna grupp representerar de patienter som svarat väl på behandling i båda grupperna och som lever längre än medianen. För denna grupp är skillnaden i överlevnad större; 3,4 månader (14,8 jämfört med 11,4 månader) [3].

I studien var överlevnaden bättre för patienter som behandlas med kombinationen Abraxane+gemcitabin från månad tre och framåt. (Figur 1)[3].

**Figur 1 Kaplan-Meier kurva för total överlevnad, ITT population**





En senare analys av total överlevnad som nyligen presenterades på ASCO GI<sup>10</sup> visade att skillnaden mellan de två grupperna i total medianöverlevnad är 2,1 månader (8,7 månader jämfört med 6,6 månader). I analysen kunde man även visa en 3-års överlevnad på 4% [6].

Totalöverlevnad vid ett år ökade från 22% till 35% (P = 0.0002) (Tabell 2) för patienter som behandlades med kombinationen nab-paklitaxel och gemcitabin.

**Tabell 2: Totalöverlevnad vid olika tidpunkter**

	<b>Abraxane + gemcitabin</b>	<b>gemcitabin</b>			
<b>Tid (månad)</b>	<b>Överlevnad (%)</b>	<b>Överlevnad (%)</b>	<b>Relativ ökning(%)</b>	<b>p-värde (relativ ökning)</b>	<b>Absolut ökning (%)</b>
6	67	55	22	0.00074	12
9	48	36	33	0.00067	12
12	35	22	59	0.00020	13
18	16	9	78	0.00803	7
24	9	4	125	0.02123	5

Subgruppsanalysen av totalöverlevnad visade en trend till fördel för patienter med lägst KPS, patienter med levermetastaser, patienter med fler än 3 platser för metastaser och för patienter med ett högre startvärde av CA19-9 [5]. För patienter som var  $\geq 75$  år och för patienter med normala CA19-9 nivåer vid studiestart var överlevnaden likvärdig mellan de två behandlingarna [7].

Andelen patienter som behandlades med någon form av andra-linjes behandling var relativt jämnt fördelat mellan grupperna (38% och 42% för nab-paklitaxel och gemcitabin respektive endast gemcitabin). Överlevnaden för patienter som behandlats med nab-paklitaxel och gemcitabin och efterföljande andra-linjes behandling var längre än för motsvarande grupp patienter i kontrollgruppen (9,4 månader jämfört med 6,8 månader).[3, 5].

#### **1.4.2 Biverkningar (säkerhet)**

Biverkningar utvärderades hos 421 patienter som behandlades med Abraxane i kombination med gemcitabin och 402 patienter som behandlades med gemcitabin i monoterapi och fick första linjens behandling för metastaserande bukspottkörtelcancer i MPACT-studien.

Säkerhetsprofilen var överensstämmande med vad som observerats i andra studier som studerat nab-paklitaxel-innehållande behandlingar och man såg inga nya biverkningar för nab-paklitaxel [2].

Vid tidigare användning av Abraxane vid bröstcancer har man sett att några av de vanligaste biverkningarna är benmärgspåverkan<sup>11</sup>, neuropati<sup>12</sup>, anorexi och gastrointestinal toxicitet<sup>13</sup> samt utmattning (fatigue) [7].

<sup>10</sup> American Society of Clinical Oncology, Gastro Intestinal

<sup>11</sup> neutropeni, anemi, leukopeni, trombocytopeni och lymfopeni.

De vanligaste grad  $\geq 3$  biverkningarna i gruppen med kombinationsbehandling jämfört med de som endast fick gemcitabin var neutropeni (38% för kombinationsbehandlade jämfört med 27% för gemcitabin), fatigue (17% jmf 7%) och neuropati (17% jmf 1%) [3].

Nedan följer en kort summering av några av de allvarligaste biverkningarna.

Mediantiden till den första förekomsten av perifer neuropati<sup>14</sup> av grad tre var 140 dagar för patienter som behandlades med Abraxane i kombination med gemcitabin. Inga patienter hade perifer neuropati av grad fyra. 44 procent av patienterna (31/70 patienter) som avbröt behandlingen på grund av perifer neuropati kunde återuppta behandling med Abraxane i lägre dos.[2, 3].

Sepsis<sup>15</sup> rapporterades i en frekvens av 5 % hos patienter med eller utan neutropeni<sup>16</sup> som fick Abraxane i kombination med gemcitabin. Komplikationer på grund av bakomliggande bukspottkörtelcancer fastställdes som signifikanta bidragande faktorer.[2, 3].

Pneumonit<sup>17</sup> rapporterades i en frekvens av 4 procent med användning av Abraxane i kombination med gemcitabin. Av de 17 fallen som rapporterades ledde två till döden.[2, 3].

**TLV:s bedömning:** MPACT-studien är en stor studie där man inte har blandat olika stadier av sjukdomen (patienter med lokalt avancerad sjukdom uteslöts) vilket talar för dess fördel. Dock hade de flesta patienterna ett relativt gott allmäntillstånd vid studiestart (KPS 90-100 motsvarande ECOG 0-1) vilket minskar användbarheten. Annat som kan påverka användbarheten av en studie genomförd i Europa är om en stor grupp patienter i studien kommer från Östeuropa som oftast har andra behandlingstraditioner. I MPACT var det dock cirka 15% vilket får anses relativt lågt och troligen inte påverkar resultatet i så stor utsträckning. En annan aspekt som gör att andelen patienter från Östeuropa troligen inte påverkar användbarheten i just det här specifika fallet är att patienterna har en sjukdom som inte går att operera, och att behandlingsalternativen är mycket begränsade.

Enligt de experter vi anlitat kan en studie där hazard ratio (HR) för total överlevnad är lägre än 0,8 vara intressant ur ett kliniskt perspektiv. HR används dock aldrig ensamt utan man väger samman flera komponenter såsom vinsten i medianöverlevnad och effekten på långtidsöverlevnad. Ur det perspektivet är MPACT-studien en intressant studie då det utöver ett kliniskt relevant HR även gett signifikanta resultat på övriga effektmått.

Enligt de experter vi anlitat brukar man i Sverige inte ge filgrastim i den palliativa situationen, vilket gjordes i studien. Det var 11 procentenheter fler patienter i gruppen som behandlades med kombinationen Abraxane och gemcitabin som fick filgrastim, vilket gör att behandlingsvinsten med nab-paklitaxel troligen inte blir lika hög som i studien om regimen börjar användas i rutinsjukvården.

<sup>12</sup> Perifer neuropati, hypoastesi, parestesi

<sup>13</sup> Illamående, kräkningar, förstoppning, diarré, stomatit

<sup>14</sup> Perifer neuropati är en nervsjukdom som kännetecknas av konstiga sinnesförmimmelser, kittlingar, krypningar, domningar, smärtor eller funktionsnedsättning; t.ex. svaghet och känslösbortfall i armar, ben, händer och fötter.

<sup>15</sup> inflammatorisk reaktion orsakad av mikroorganismer, t.ex. bakterier eller svamp varvid det föreligger en överstimulering av det primära infektionssvaret.

<sup>16</sup> brist på neutrofila granulocyter i blodet

<sup>17</sup> typ av lunginflammation, vanligen orsakad av virus eller inandning av gaser och rök.

## 2 Hälsoekonomisk modell

---

En introduktion till hälsoekonomi och hälsoekonomiska bedömningar finns i bilaga 1.

Hälsoekonomiska modeller används för att kunna utvärdera kostnader och effekter på längre sikt än vad som är möjligt i en klinisk studie. Företaget har skapat en Markovmodell som jämför kostnader och effekter för kombinationsbehandling med Abraxane jämfört med monoterapibehandling med gemcitabin.

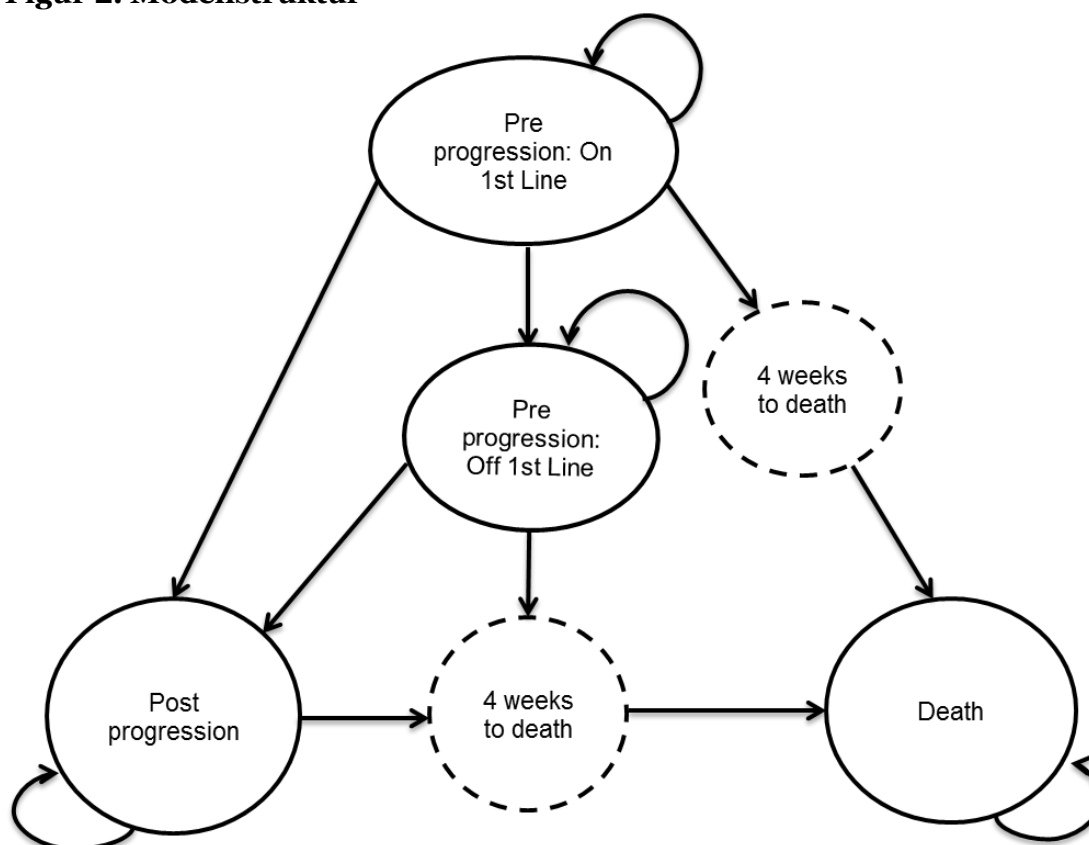
Modellen består av tre olika hälsotillstånd: progressionsfri överlevnad, sjukdomsprogress och död. Modellstrukturen visas i figur 2. Varje hälsotillstånd är associerat med en kostnad och en hälsoeffekt. Samtliga patienter träder in i modellen i stadiet progressionsfri överlevnad vid första linjens behandling. Därefter kan patienterna vid varje modellcykel (vecka) antingen vara kvar i stadiet progressionsfri överlevnad, progrediera eller dö med olika sannolikheter. Övergångssannolikheterna mellan de olika stadierna baseras på effektmått progressionsfri och total överlevnad från den kliniska studien [3].

I modellen kan patienterna även avsluta första linjens behandling utan att ha progredierat. Detta kan bero på behandlingsrelaterad toxicitet eller andra hälsorelaterade orsaker. Dessa patienter är kvar i hälsotillståndet progressionsfri överlevnad fast utan första linjens behandling. I modellen antas patienter i detta hälsotillstånd få samma behandling som patienter i progredierat tillstånd.

Patienter som har progredierat antas befinna sig i det hälsotillståndet tills de dör. I modellen finns även ett temporärt tillstånd, ”fyra veckor före död” som används för att fånga ökade sjukvårdskostnader vid livets slutskede. Patienterna lämnar modellen vid död eller när tidshorisonten som valts i modellen är uppnådd. I modellen har tidshorisonten satts till tio år och kostnader och effekter har diskonterats med tre procent.

I modellen utgår företaget från patientkaraktäristika från MPACT-studien där medianåldern var 63 år i båda grupperna. I modellen var 58 procent män och 42 procent kvinnor.

**Figur 2. Modellstruktur**



**TLV:s bedömning:** Den hälsoekonomiska modellen bedöms fånga de flesta relevanta kostnaderna och effekterna. Vi och våra kliniska experter bedömer att den illustrerar de viktigaste faktorerna som skiljer sig åt mellan jämförelsealternativen på ett tillfredsställande sätt. Valet av cykellängd är motiverad med tanke på att behandling sker veckovis.

## 2.1 Effektmått

### 2.1.1 Klinisk effekt

De viktigaste kliniska effektmåtten i modellen är progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS) som är hämtade från MPACT-studien [3]. Patienterna i MPACT-studien följdes tills 50 procent av patienterna i respektive grupp avlidit (tidpunkt för primär analys). Vid denna tidpunkt var medianöverlevnaden 1,8 månader längre för patientgruppen som behandlats med Abraxane i kombination med gemcitabin jämfört med de patienter som endast behandlats med gemcitabin. Detta motsvarar en hazard ratio<sup>18</sup> på 0,72. När endast 25 procent av patienterna i respektive grupp fortfarande var i livet noterades 3,4 månaders längre medianöverlevnad för patienter som kombinationsbehandlats med Abraxane.

För att kunna dra slutsatser om överlevnad bortom den kliniska studien har företaget extrapolerat PFS och OS med olika sannolikhetsfördelningar<sup>19</sup>. Sannolikhetsfördelningar används istället för Kaplan-Meier kurvor från studien redan från cykel ett i modellen. I företagets grundscenario används gammafördelningen baserat på statistisk passform<sup>20</sup> och

<sup>18</sup> Hazard ratio relaterar riskerna att avlida med respektive behandling vid en given tidpunkt.

<sup>19</sup> Exempel på olika typer av sannolikhetsfördelningar är Weibull, gamma, log-normal, log-logistisk och gompertzfördelning.

<sup>20</sup> Med statistisk passform avses AIC och BIC som är statistiska verktyg som undersöker hur väl modellen passar underliggande data. Gammafördelningen hade lägst AIC och BIC för total överlevnad vilket indikerar bäst statistisk passform. Den log-

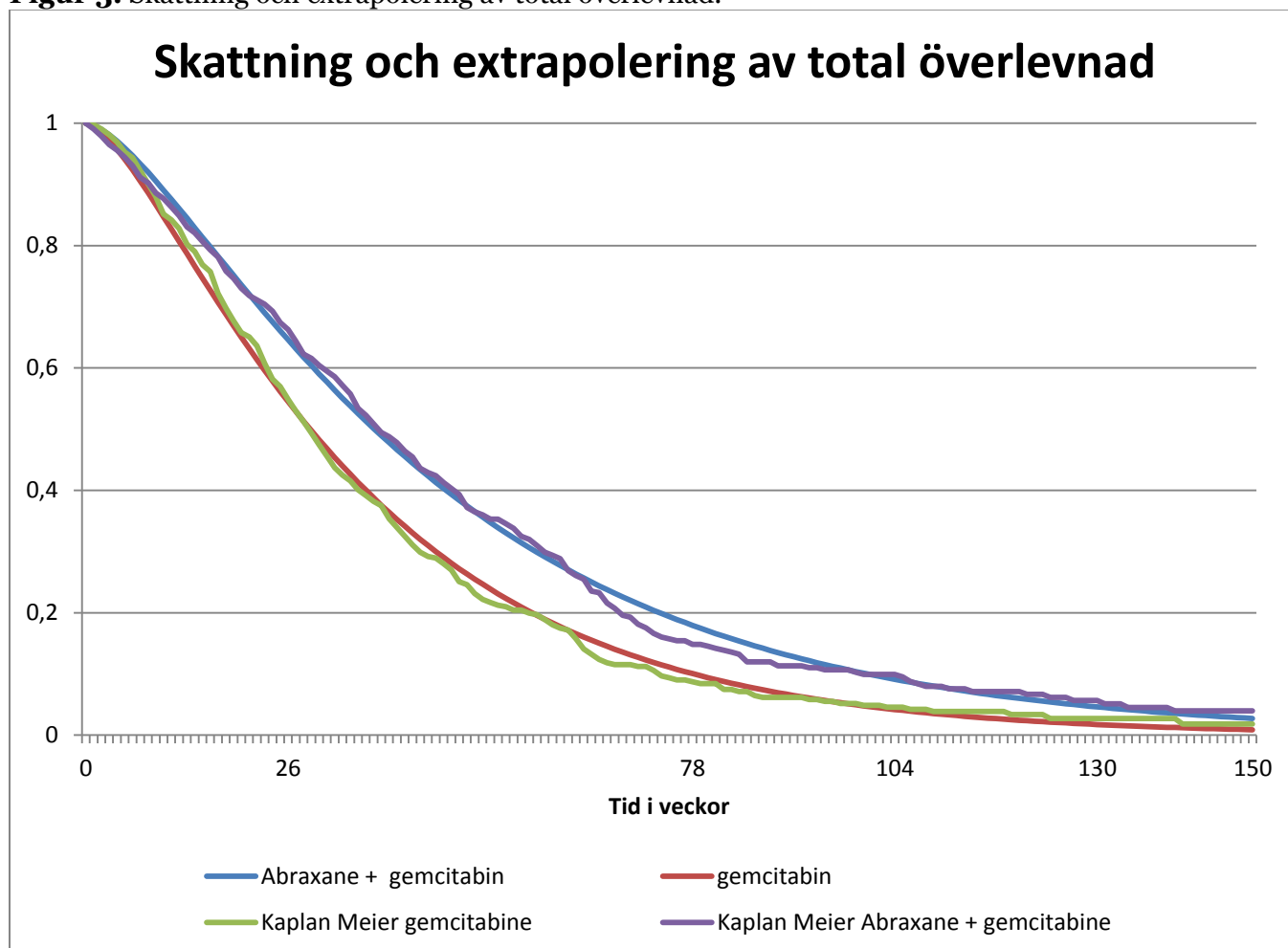
klinisk relevans. Modellen kan dock ställas om till att extrapolera total överlevnad med gompertzfördelningen. Figur 3 illustrerar de skattade Kaplan-Meier kurvorna från MPACT-studien samt de extrapolerade överlevnadskurvorna för respektive behandlingsgrupp.

I företagets grundscenario räknar den hälsoekonomiska modellen fram att en patient som behandlats med Abraxane i kombination med gemcitabin i genomsnitt lever 0,2 år längre jämfört med de som endast behandlats med gemcitabin.

I den hälsoekonomiska modellen förlängs tiden både i progressionsfri överlevnad och i progredierat hälsotillstånd för de patienter som behandlats med Abraxane i kombination med gemcitabin. Överlevnadsvinsten är dock längst för progressionsfri överlevnad.

Företaget anger att överlevnadsvinsten vid progredieringsstadiet beror av att patienter som förlänger den progressionsfria överlevnaden hinner förbättra sitt allmäntillstånd och klarar därmed progressionen på ett bättre sätt jämfört med de patienter som tillbringat en kortare tid i progressionsfri överlevnad. Detta motiverar företaget med att andelen patienter med objektiv respons<sup>21</sup> var högre i Abraxanegruppen jämfört med gemcitabingruppen (27 procent mot 7 procent).

**Figur 3.** Skattning och extrapolering av total överlevnad.



logistiska fördelningen hade lägre AIC och BIC för progressionsfri överlevnad men kliniska experter ansåg att gammafördelningen var mer realistisk ur sjukdomsförloppet.

<sup>21</sup> Objektiv respons innebär att tumörmassan har minskat med minst 50 procent.

### **TLV:s bedömning:**

Det centrala i överlevnadsanalysen är tiden i progredierat hälsotillstånd för de båda patientgrupperna. I företagets hälsoekonomiska modell skattas en överlevnadsvinst i samtliga hälsotillstånd ( däribland progredierat hälsotillstånd) för de som behandlats med Abraxane. Förlängningen av det progredierade tillståndet motsvarar ungefär en halv månad. TLV:s kliniska experter anger att det inte är rimligt att anta en överlevnadsvinst för de kombinationsbehandlade patienterna i progredierat stadium, då förlängningen av totalöverlevnad till största del drivs av förlängd progressionsfri överlevnad. Från MPACT-studien framgår även att majoriteten av patienterna i studien inte hade en objektiv respons (73 procent respektive 93 procent) vilket tyder på att de flesta patienterna går in i progredierat hälsotillstånd med liknande allmäntillstånd och tumörbörda. Vi bedömer därmed att det rimliga är att räkna på lika lång tid i progredierat tillstånd för respektive behandlingsgrupp. Det leder till en ökad kostnad per vunnet QALY med ungefär 300 000 kronor.

Valet av tidshorisont i modellen har inte någon avgörande betydelse för kostnadseffektkvoten. Företaget tillämpar en tidshorisont på tio år och det finns ingen anledning att justera denna då i princip samtliga patienter är döda inom fem år. TLV:s kliniska experter anger att den förväntade överlevnaden för patienter med pankreascancer är kort och att mätningar av överlevnad bortom tre år är tveksamt då de flesta patienterna har dött inom denna tidsram. Eftersom långtidsöverlevnaden i den hälsoekonomiska modellen är i linje med klinisk praxis minskar betydelsen av tidshorisonten.

Vi bedömer att företaget gjort rimliga val vid extrapolering av överlevnad då Kaplan-Meier kurvorna från studien verkar passa de parametriska kurvorna i modellen. Företagets känslighetsanalys visar att gompertzfördelningen skattar en något högre andel överlevande och därmed ökar kostnaden per QALY något. Vi bedömer dock i enlighet med företaget att gammafördelningen är mer lämplig att använda än gompertzfördelningen. Vi anser dock att fler sannolikhetsfördelningar bör jämföras med avseende på visuell passform. Det hade inte varit orimligt att inkludera Weibullfördelningen i en känslighetsanalys då den är flexibel och hade näst bäst statistisk passform.

### **2.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet**

Den hälsorelaterade livskvaliteten förändras över tid för patienter som drabbas av pankreascancer. I den hälsoekonomiska modellen antas dock att det inte är någon skillnad i livskvalitet mellan de båda jämförelsealternativen vid respektive hälsotillstånd.

Den hälsoekonomiska modellen bygger till stor del på data från MPACT-studien [3]. Eftersom det inte utfördes någon livskvalitetsmätning i MPACT har företaget hämtat livskvalitetsvikter från externa studier [8-10]. I dessa studier utfördes livskvalitetsmätningar på patienter med avancerad pankreascancer med hjälp av mätinstrumentet EQ-5D<sup>22</sup>. Svaren från EQ-5D översätts till QALY-vikter med hjälp av tariffer<sup>23</sup> skapade i populationsbaserade studier. Skillnaderna mellan de olika studierna är att de använder sig av olika tariffer för att skatta QALY-vikter.

I företagets grundscenario hämtas livskvalitetsvikter för progressionsfri överlevnad från Muller-Nordhorn et al (2006) [9] som rapporterade hälsorelaterad livskvalitet för 45 patienter med avancerad pankreascancer i Tyskland. I denna studie skattades QALY-vikter med den brittiska tariffen [10]. Eftersom Muller-Nordhorn inte inhämtade information om

<sup>22</sup> EQ-5D är ett livskvalitetsinstrument innehållande fem frågor med vardera tre svarsalternativ. De fem frågorna är rörlighet, hygien, huvudsakliga aktiviteter, smärtor/besvär, oro/nedstämdhet. De tre svarsalternativen är: inga problem/svårigheter, vissa problem/svårigheter och stora problem/svårigheter.

<sup>23</sup> Tariffer skapas genom att ett stort antal människor skattar olika svarskombinationer till EQ-5D med TTO (Time trade off). TTO innebär att patienterna får välja mellan att leva ett visst antal år i nuvarande hälsotillstånd eller att leva ett mindre antal år i fullt friskt tillstånd.

hälsorelaterad livskvalitet vid progredierat hälsotillstånd har nyttovikter för progredieringsstadiet beräknats genom att subtrahera differensen i livskvalitet mellan de bägge hälsotillstånden från en annan studie, Romanus et al (2012) [10]. I Romanus mättes livskvalitet hos 186 amerikanska patienter med avancerad pankreascancer. I denna studie användes en amerikansk tariff för att konvertera svaren från EQ-5D till nyttovikter.

Johnson et al (2005) [11] jämförde den brittiska och amerikanska tariffen och fann att de amerikanska nyttovikterna i genomsnitt är 0,11 högre än de brittiska för samma hälsotillstånd. De amerikanska livskvalitetsvikterna är i nivå med nyttovikter för en åldersmatchad svensk befolkning som inte lider av pankreascancer. Med bakgrund av detta anser företaget att den brittiska tariffen är mest lämplig att använda i en svensk kontext. Nyttovikter från de övriga studierna används i företagets känslighetsanalyser.

**Tabell 3: Nyttovikter**

Studie	Progressionsfri	Progredierad sjukdom
Romanus et al (2012)	0,78	0,74
Buanes & Heiberg (2012)	0,71	0,67
Muller & Nordhorn (2006)	0,65	0,61

### **TLV:s bedömning:**

Ur hälsoekonomisk synvinkel är det en brist att det inte utfördes livskvalitetsmätningar i MPACT-studien som kan användas som nyttovikter för att beräkna kostnadseffektiviteten. Detta leder till en ökad osäkerhet kring patienternas genomsnittliga hälsa. Valet av nyttovikter är dock inte drivande i den hälsoekonomiska modellen.

Den största nackdelen med att hämta livskvalitetsvikter från externa studier är att det kan vara svårt att avgöra om livskvalitetsmätningen är utförd på rätt patientgrupp och vid rätt tidpunkt i sjukdomsförloppet. I detta fall är dock livskvalitetsvikterna hämtade från relevant patientgrupp. Det är även positivt att de externa studierna använt sig av EQ-5D för att skatta QALY-vikter.

TLV bedömer i enlighet med företaget att nyttovikter från Muller-Nordhorn [9] är det mest lämpliga alternativt eftersom de använder sig av den brittiska tariffen som troligen är mer applicerbar på svenska förhållanden. Fördelen med den brittiska tariffen jämfört med den amerikanska är att den amerikanska anger en livskvalitet som är i linje med en åldersmatchad svensk population som inte lider av pankreascancer. Svagheter med Muller-Nordhorn är dock att studien utfördes på ett relativt litet urval av patienter samt att ingen information om livskvaliteten inhämtades under progredieringsfasen.

Vi bedömer att användandet av skillnaden i livskvalitet mellan de bägge hälsotillstånden från Romanus är en rimlig metod till att skatta livskvaliteten för det progredierade stadiet, även om den amerikanska tariffen anger en högre livskvalitet. Vi anser att det är okej att anta samma skillnad i livskvalitet mellan den amerikanska och brittiska tariffen vid progressionsfri överlevnad och progrediering i avsaknad av bättre tillgängliga skattningar.

## **2.2 Kostnader och resursutnyttjande**

### **2.2.1 Kostnader för läkemedlet**

Läkemedelspriset för Abraxane och gemcitabin har hämtats från Apoteket AB:s hemsida<sup>24</sup>. Ampuller med Abraxane finns i två storlekar. Abraxane kostar 3548,50 kronor per flaska om 100 mg och 8870 kronor per flaska om 250 mg. Gemcitabin kostar 237,50 kronor per flaska

<sup>24</sup> Apotekets utförsäljningspris (AUP)

om 200 mg och 1015 kronor per flaska om 1000 mg. Den totala läkemedelskostnaden för Abraxane i kombination med gemcitabin hamnar på ungefär 121 000 kronor per patient medan kostnaden för monoterapibehandling med gemcitabin hamnar på ungefär 20 000 kronor. I modellen är den genomsnittliga behandlingstiden ungefär fyra månader för de kombinationsbehandlade och drygt tre månader för de som endast får gemcitabin vid första linjen.

Vidare har företaget i sitt grundscenario inkluderat kostnader för kassation, eftersom det inte är troligt att det sker någon delning av Abraxaneampuller i Sverige. Detta baseras på att det sannolikt kommer att vara väldigt få patienter som behandlas samtidigt samt att ampullerna måste konsumeras inom åtta timmar efter att de har preparerats. I modellen beräknas kostnaden för svinn vara ungefär 15 000 kronor per patient. Därmed hamnar den läkemedelskostnaden på ungefär 106 000 kronor per patient om kostnader för svinn exkluderas.

**TLV:s bedömning:** Vi utgår från listpriset för Abraxane och gemcitabin i vårt grundscenario. Priset för Abraxane är drivande i den hälsoekonomiska modellen. Kostnaden per QALY vid olika prisnivåer i avsnitt 4.

Av naturliga skäl påverkas läkemedelskostnaden av behandlingstiden. TLV:s kliniska experter bedömer modellens genomsnittliga behandlingstid som fullt rimlig.

Vidare bedömer vi i enlighet med företaget att det inte är troligt att Abraxaneampuller delas mellan olika patienter i Sverige. I avsnitt 4 redovisas ett alternativt scenario där vi antar att alla Abraxaneampuller delas mellan olika patienter. Inklusionen av kassation har dock ingen avgörande betydelse för utfallet.

### 2.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Företagets modell inkluderar även vårdkostnader som bl.a. utgörs av administreringskostnader i samband med behandling. I modellen antas att administreringskostnaden är densamma vid kombinationsbehandling av Abraxane och gemcitabin respektive monoterapibehandling med gemcitabin.

I modellen inkluderas även kostnader för omvårdnad före respektive under första linjens behandling. Företaget har diskuterat resursutnyttjandet av dessa kostnader med en klinisk expert för att kunna tillämpa applicerbarhet på svenska förhållanden. I modellen antas samma resursanvändning av olika kemoterapier för respektive behandlingsgrupp. Behandlings- och administreringskostnader har hämtats från Södra Sjukvårdsregionen för år 2013 [12]. I modellen ingår även kostnader för progredierat stadium, vilket avser kostnader för palliativ vård<sup>25</sup>. Palliativ vård kan antingen ske i patientens hem eller på sjukhus. I modellen antas att palliativ vård sker i lika stor utsträckning i båda behandlingsgrupperna. Även dessa kostnader är inhämtade från Södra Sjukvårdsregionen för år 2013 [12].

I MPACT-studien fick vissa av patienterna en andra linjens behandling. Andelen patienter som fick andra linjens behandling var snarlik i båda behandlingsgrupperna (38 procent för Abraxane + gemcitabin och 42 procent för gemcitabin). Kostnader för en andralinjens behandling har inte inkluderats i den hälsoekonomiska modellen eftersom företaget antagit att denna kostnadspost är lika stor för båda behandlingsgrupperna.

<sup>25</sup> Palliativ vård avser smärtlindrande vård som sker i livets slutskede för att den sista tiden i livet ska bli så bra som möjligt.



**TLV:s bedömning:** Vårdkostnader är inte avgörande för kostnadseffektiviteten. Vi bedömer att företaget inhämtat kostnadsuppgifter från källor som är representativa ur ett svenskt perspektiv. Vi anser dock att administreringskostnaden för Abraxane i kombination med gemcitabin borde vara högre än administreringskostnaden för endast gemcitabin eftersom det är två ampuller som behöver förberedas.

TLV godtar antagandet att patientkostnader i samband med en andralinjes behandling är jämnt fördelad mellan båda patientgrupperna. Även TLV:s kliniska experter anger att det är ett rimligt antagande.

### 2.2.3 Dosering

Dosmängden som varje patient får baseras på den genomsnittliga kroppsytan (Body Surface Area) för en svensk patient med pankreascancer, vilket i företagets grundscenario antas vara 1,7 m<sup>2</sup>.

Planerade doseringar av Abraxane och gemcitabin kan utebli på grund av toxicitet och andra hälsorelaterade orsaker. Företaget har därför inkluderat information över antalet uteblivna doser och doseringsintensitet i den hälsoekonomiska modellen, som baseras på kliniska data från MPACT-studien. Antalet uteblivna doser har beräknats som andelen uteblivna doser av antalet administrerade doser. Doseringsintensitet anger hur väl patienternas genomsnittliga dos motsvarar deras totala dos. Modellen kan ställas om till att räkna med 100 procent dosintensitet och inga uteblivna doser.

**TLV:s bedömning:** Patientföljsamheten i MPACT-studien bedöms vara god då patienterna träffar läkare för dosering varje vecka. Doseringsintensiteten och antalet uteblivna doser har en viss inverkan på kostnadseffektiviteten. Om modellen ställs om till 100 procent dosintensitet och inga uteblivna doser skulle kostnaden per vunnet QALY öka med ungefär 200 000 kronor. Vi anser dock i enlighet med våra kliniska experter att det är rimligt att basera på doseringsintensiteten och antalet uteblivna doser på studiedata från MPACT-studien. Även valet av genomsnittlig kroppsytan på 1,7 m<sup>2</sup> stöds av våra kliniska experter.

## 2.3 Biverkningar (oönskade händelser)

### Livskvalitet

Behandling med Abraxane och gemcitabin kan resultera i ett flertal biverkningar som kan påverka patienternas livskvalitet. För att fånga biverkningarnas påverkan på livskvaliteten har nyttoavdrag för samtliga biverkningar inkluderats i modellen. Nyttoavdragen har hämtats från ett flertal studier. Nyttoavdragen har viktats med den genomsnittliga tidslängden för en biverkning, som är hämtade ur MPACT-studien för att ge nyttoavdrag per vecka. Biverkningarna varar mellan 8 och 52 dagar. Nyttoavdraget per vecka multipliceras sedan med sannolikheten (per vecka) för en viss biverkning och summeras över respektive behandlingsgrupp för att erhålla det totala genomsnittliga nyttoavdraget per vecka till följd av biverkningar, vilket är -0,008 för Abraxane & gemcitabin och -0,006 för gemcitabin som monoterapi. I genomsnitt drabbas patienter som kombinationsbehandlats av biverkningar i större utsträckning och under en längre tid än patienter som endast behandlats med monoterapi.

### Kostnader

Biverkningar kan även leda till läkarbesök som leder till ökade kostnader. I den hälsoekonomiska modellen har grad 3 och 4 biverkningar från MPACT-studien inkluderats. Kostnader för biverkningar har hämtats från den Södra sjukvårdsregionens prislista för år 2013 [12]. DRG (Diagnosis Related Groups)-koder har använts för att diagnosticera biverkningarna i prislisan. Modellen beräknar cykelkostnader för varje biverkning genom att multiplicera sannolikheten att drabbas med kostnaden för biverkningen. Alla biverkningskostnader har därefter summerats över alla modellens cykler.

**TLV:s bedömning:** Biverkningarna har en viss betydelse för utfallet. Biverkningarna ökar kostnaden per vunnet QALY med ungefär 160 000 kronor. Justeringar av nyttoavdragen har dock en ytterst liten påverkan på utfallet.

### **3 Resultat – Kostnad per vunnet QALY**

Den bästa skattningen av kostnaden per vunnet QALY hamnar på ungefär 1 400 000 kronor enligt TLV:s bedömning. Den viktigaste faktorn i modellen är priset för Abraxane, vilket i TLV:s grundscenario uppgår till 121 000 kronor per patient. Detta baseras på en behandlingslängd på ungefär fyra månader.

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

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

#### **3.1 TLV:s grundscenario**

Resultaten från TLV:s grundscenario presenteras i tabell 5. Jämfört med gemcitabin leder kombinationsbehandling av Abraxane och gemcitabin till en ökad kostnad på ungefär 100 000 kronor per patient. Skillnaderna i kostnader mellan grupperna drivs till stor del av läkemedelskostnaden som uppgår till ungefär 121 000 kronor. Kombinationsbehandlingen är dock även associerat med en bättre effekt i form av en QALY-vinst på 0,093 jämfört med monoterapibehandling med gemcitabin.

I vårt grundscenario inkluderas kostnader för kassation, vilket leder till en kostnad per vunnet QALY på ungefär 1 400 000 kronor (Tabell 4). Om kassation exkluderas blir kostnaden per vunnet QALY ungefär 1 230 000 kronor per vunnet QALY.

Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario:

- Listpriset på Abraxane uppgår till 3548,50 kronor per 100 mg och listpriset för gemcitabin är 1015 kronor per gram.
- Tiden i progredierat tillstånd antas vara lika för båda behandlingsgrupperna.

**Tabell 4: Resultat i TLV:s grundscenario**

	<b>Abraxane + Gemcitabin</b>	<b>Gemcitabin</b>	<b>Differens</b>
Läkemedelskostnad	120 697 kr	20 373 kr	100 324 kr
Övriga sjukvårdskostnader	262 216 kr	233 412 kr	28 804 kr
Kostnader, totalt	382 913 kr	253 785 kr	129 128 kr
Levnadsår (LY)	0,92	0,78	0,14
QALYs	0,59	0,49	0,09
Kostnad per vunnet levnadsår för Abraxane			915 801 kr
<b>Kostnad per vunnet QALY för Abraxane</b>			<b>1 388 473 kr</b>

### 3.2 TLV:s känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser på TLV:s grundscenario presenteras i tabell 6. Känslighetsanalyserna visar att extrapolering av överlevnad med gompertzfördelningen samt antagandet om inga uteblivna doser ökar kostnaden per vunnet QALY med ungefär 150 000 kronor. Nyttovikter från Romanus skulle generera en minskning av kostnaden per vunnet QALY med drygt 200 000 kronor.

I vårt grundscenario inkluderas kostnader för kassation. Om kassation exkluderas från modellen skulle kostnaden per vunnet QALY minska med ungefär 150 000 kronor. I tabell 5 framgår att tidshorisont samt biverkningar har en marginell betydelse för utfallet.

**Tabell 5: Resultat av TLV:s känslighetsanalyser**

<b>Känslighetsanalyser</b>	<b>Kostnad per QALY</b>
Grundscenario	1 388 473 kr
Tidshorisont på 3 år	1 375 806 kr
Inget svinn	1 226 548 kr
100 procent dosintensitet	1 489 140 kr
Inga uteblivna doser	1 540 495 kr
Extrapolering av total överlevnad med Gompertz	1 555 581 kr
Nyttovikter från Romanus et al (2012)	1 173 882 kr
Nyttovikter från Buanes et al (2012)	1 291 270 kr
Minskning i livskvalitet från 0,7 (PFS) till 0,5 (PDS)	1 304 313 kr
Nyttoavdrag på 0,5 för biverkningar	1 403 554 kr
Inga biverkningar	1 224 928 kr

### 3.3 Företagets grundscenario

I företagets grundscenario hämtas läkemedelspriset för Abraxane från Celegene och priset för gemcitabin hämtas från Läkemedelsavtalet från Region Skåne<sup>26</sup>. I företagets grundscenario kostar Abraxane 3433 kronor per flaska om 100 mg och 8582,50 kronor per flaska om 250 mg. Enligt läkemedelsavtalet från region Skåne kostar gemcitabin 120,11 kronor per flaska om 1000 mg och 46,20 kronor per flaska om 200 mg. I företagets grundscenario hamnar den totala läkemedelskostnaden för Abraxane i kombination med gemcitabin på ungefär 100 000 kronor per patient medan kostnaden för monoterapibehandling med gemcitabin hamnar på ungefär 3 000 kronor. I detta scenario inkluderas kostnader för läkemedelssvinn.

Från företagets grundscenario framgår att de som kombinationsbehandlats med Abraxane och gemcitabin förlänger den totala överlevnaden med ungefär 0,2 vunna levnadsår vilket resulterar i 0,13 kvalitetsjusterade levnadsår. Det som skiljer företagets respektive TLV:s grundscenario är tiden i progredierat tillstånd. Företaget räknar med en överlevnadsvinst i progredierat tillstånd för Abraxanegruppen med ungefär 0,06 levnadsår vilket resulterar i en vinst på 0,04 QALY:s i progredieringsstadiet. I deras grundscenario hamnar kostnaden per vunnet QALY på 1 090 000 kronor.

Viktiga antaganden i företagets grundscenario:

- Priset på Abraxane uppgår till 3433 kronor per 100 mg och priset för gemcitabin är 120,11 kronor per gram.
- Överlevnadsvinst i progredierat tillstånd för de kombinationsbehandlade.

Tabell 6: Resultat av företagets grundscenario

	Abraxane + Gemcitabin	Gemcitabin	Differens
Läkemedelskostnad	99 868 kr	2 898 kr	96 970 kr
Övriga sjukvårdskostnader	263 435 kr	221 524 kr	41 911 kr
Kostnader, totalt	363 303 kr	224 422 kr	138 881 kr
Levnadsår (LY)	0,92	0,72	0,20
QALYs	0,59	0,46	0,13
<b>Kostnad per vunnet levnadsår för Abraxane</b>			697 894 kr
<b>Kostnad per vunnet QALY för Abraxane</b>			1 089 796 kr

### 3.4 Företagets känslighetsanalyser

I tabell 7 presenteras företagets känslighetsanalyser. Det som ökar kostnaden per vunnet QALY mest är antagandet att inga doser uteblir samt att överlevnaden extrapolerades med gompertzfördelningen. Det som minskar kostnaden per QALY mest är valet av nyttovikter.

<sup>26</sup> Region Skåne, Läkemedelsavtal för region Skåne 2013.

**Tabell 7: Resultat från företagets känslighetsanalyser**

Känslighetsanalyser	Kostnad per QALY
Grundscenariot	1 089 796 kr
Inget svinn	975 255 kr
100 procent dosintensitet	1 152 270 kr
Inga uteblivna doser	1 194 414 kr
Extrapolering av total överlevnad med Gompertz	1 159 212 kr
Nyttovikter från Romanus et al (2012)	885 380 kr
Nyttovikter från Buanes et al (2012)	974 299 kr

### 3.5 Osäkerhet i resultaten

Osäkerheten i resultaten från TLV:s grundscenarier bedöms som medelhög, främst på grund av osäkerhet kring patienternas verkliga livskvalitet.

### 3.6 Samlad bedömning av resultaten

TLV bedömer att det troliga scenariot i klinisk praxis är att patienter med avancerad pankreascancer kombinationsbehandlas med Abraxane + gemcitabin. Det relevanta jämförelsealternativet bedömer vi vara monoterapibehandling med gemcitabin. Givet detta landar kostnaden per vunnet QALY på ungefär 1,4 miljoner kronor.

TLV bedömer att tillståndets 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.

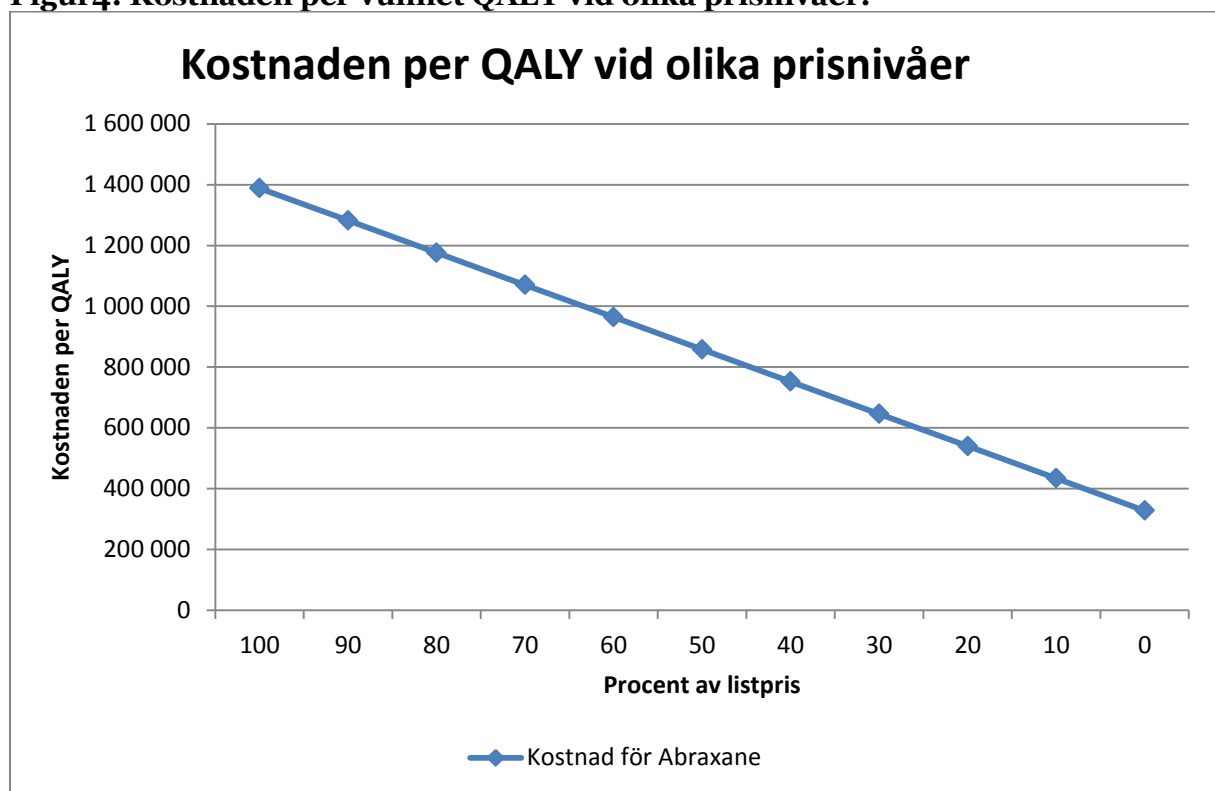
Sammanvägningen innebär också att behandlingar för lindriga besvär ibland prioriteras bort från den gemensamma skattefinansierade sjukvården för att få utrymme för mer angelägna behandlingar.

## 4 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

Priset på Abraxane har en stor inverkan på kostnadseffektiviteten. I figur 4 nedan redovisas hur kostnaden per QALY påverkas av att listpriset minskar för Abraxane.

De aktuella listpriserna resulterar i en kostnad per vunnet QALY på ungefär 1,4 miljoner. För varje steg nedåt i kurvan (minskning av listpris med 10 procent) minskar kostnaden per vunnet QALY med ungefär 100 000 kronor. Om listpriset för Abraxane sänks med 50 procent hamnar kostnaden per vunnet QALY på ungefär 800 000 kronor. Även om Abraxane tillhandahålls helt utan kostnad hamnar kostnaden per vunnet QALY på ungefär 300 000 kronor.

**Figur4: Kostnaden per vunnet QALY vid olika prisnivåer.**



## Referensförteckning

---

- [1] Regionala Cancercentrum. i. samverkan. (2012). *Pankreascancer inklusive periampullär cancer, Nationellt vårdprogram.* Available: [http://www.cancercentrum.se/Global/RCC%20Samverkan/Dokument/V%c3%a5rdprogram/NatVP\\_pankreascancer\\_20121030\\_final.pdf](http://www.cancercentrum.se/Global/RCC%20Samverkan/Dokument/V%c3%a5rdprogram/NatVP_pankreascancer_20121030_final.pdf)
- [2] FASS. (2014). *Produktresumé Abraxane.* Available: [http://www.fass.se/LIF/produktfakta/artikel\\_produk.jsp?NplID=20061018000011&DocTypeID=6](http://www.fass.se/LIF/produktfakta/artikel_produk.jsp?NplID=20061018000011&DocTypeID=6)
- [3] D. D. Von Hoff, T. Ervin, F. P. Arena, E. G. Chiorean, J. Infante, M. Moore, *et al.*, "Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine," *New England Journal of Medicine*, vol. 369, pp. 1691-1703, 2013.
- [4] F. Roila, M. Lupattelli, M. Sassi, C. Basurto, S. Bracarda, M. Picciafuoco, *et al.*, "Intra and interobserver variability in cancer patients' performance status assessed according to Karnofsky and ECOG scales," *Ann Oncol*, vol. 2, pp. 437-9, Jun 1991.
- [5] D. D. e. a. Von Hoff. (2012) Randomized phase III study of weekly nab-paclitaxel plus gemcitabine versus gemcitabine alone in patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas (MPACT). (suppl 34; abstr LBA148). *J Clin Oncol*.
- [6] D. Goldstein, Hammel, P., Heinemann, V. et al "Updated survival from a randomized phase III trial (MPACT) of nab-Paclitaxel plus gemcitabine versus gemcitabine alone for patients (pts) with metastatic adenocarcinoma of the pancreas. ," *J Clin Oncol*, vol. 32, 2014.
- [7] "Abraxane Assessment Report," ed, 2013.
- [8] T. Buanes, Heiberg, T., "Changes over two months in quality of life measures in patients with pancreatic cancer. A comparison between patients with and without surgery. P-221," presented at the AHPBA Annual Meeting, Buenos Aires, Argentina, 2010.
- [9] J. Muller-Nordhorn, S. Roll, M. Bohmig, M. Nocon, A. Reich, C. Braun, *et al.*, "Health-related quality of life in patients with pancreatic cancer," *Digestion*, vol. 74, pp. 118-25, 2006.
- [10] D. Romanus, H. L. Kindler, L. Archer, E. Basch, D. Niedzwiecki, J. Weeks, *et al.*, "Does health-related quality of life improve for advanced pancreatic cancer patients who respond to gemcitabine? Analysis of a randomized phase III trial of the cancer and leukemia group B (CALGB 80303)," *J Pain Symptom Manage*, vol. 43, pp. 205-17, Feb 2012.
- [11] J. A. Johnson, N. Luo, J. W. Shaw, P. Kind, and S. J. Coons, "Valuations of EQ-5D health states: are the United States and United Kingdom different?," *Med Care*, vol. 43, pp. 221-8, Mar 2005.
- [12] Region Skåne, "Läkemedelsavtal för Region Skåne " 2013.

# 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 besvärsfria dagar eller antal vunna levnadsår. Två problem är dock förknippade med den här typen av metod. För det första kan vårdinsatser påverka hälsa i flera dimensioner samtidigt, och ett mått som antalet vunna levnadsår eller antalet dagar utan oro eller ångest mäter hälsa kvantitativt, men säger lite om patientens upplevda livskvalitet. Dessutom är det i kostnadseffektanalysen svårt att jämföra behandlingar från olika terapiområden med varandra. Till exempel är det inte självklart hur man värderar hälsovinsten av en förhindrad hjärtinfarkt i förhållande till hälsovinsten av ett år utan smärta för en reumatiker.

*Kostnadsminimeringsanalysen* är en version av kostnadseffektanalysen som kan användas då de behandlingar man vill jämföra har samma effekt. Kvar blir en kostnadsjämförelse, där den behandling som har lägst kostnad är den som anses vara mest kostnadseffektiv.



*Kostnadsnyttoanalysen*, som idag är den dominerande typen av hälsoekonomisk utvärdering och den metod som resten av det här dokumentet syftar till, liknar kostnadseffektanalysen men inkluderar både livslängd och livskvalitet som effektmått. Resultatet ger därför en mer heltäckande bild av den totala hälsoeffekten av en behandling.

### **QALYs mäter hälsoeffekter i kostnadsnyttoanalysen**

I kostnadsnyttoanalysen är det vanligast förekommande måttet på vårdens effekter livskvalitetsjusterade levnadsår, QALYs (från engelskans Quality Adjusted Life Years). Måttet är konstruerat så att ett levnadsår multipliceras med en livskvalitetsvikt mellan noll och ett, där noll motsvarar död och ett motsvarar full hälsa. Om man t ex lever fem år med full hälsa motsvarar det fem QALYs. Lever man däremot fem år med 50 procent livskvalitet motsvarar det 2,5 QALYs. På detta sätt fångas både livslängd och livskvalitet i ett generellt mått, som också gör det möjligt att jämföra behandlingar från olika terapiområden.

Kostnadsnyttoanalysen resulterar i en kostnadseffektkvot, även kallad ICER (från engelskans Incremental Cost-Effectiveness Ratio), som är beräknad utifrån skillnaden i kostnader i relation till skillnaden i hälsoutfall. Kvoten uttrycks i kostnad per QALY. Detta kan tolkas som det pris till vilket samhället köper ett levnadsår som fullt frisk till en av sina medborgare, ett levnadsår som medborgaren inte hade fått uppleva utan behandling.

### **Samhällets perspektiv önskvärt**

Det finns en mängd kostnader och hälsoeffekter för insatser och för sjuklighet som kan vägas in i hälsoekonomiska utvärderingar. Vilka man tar med bestäms av vilket perspektiv som valts för analysen. Ett hälso- och sjukvårdsperspektiv inkluderar bara kostnader och effekter som är relevanta för hälso- och sjukvården, medan man i ett samhällsekonomiskt perspektiv inkluderar alla kostnader och effekter, oavsett vem de faller på (landsting, stat, patient, anhörig). För läkemedel innebär detta bland annat att analysen utöver direkta kostnader såsom läkemedelskostnader, även ska ta hänsyn till indirekta kostnader och vinster som t ex produktionsbortfall vid sjukskrivningar, eller en ökad produktivitet då patienten tack vare de hälsovinster som en behandling ger kan börja arbeta igen.

I Sverige eftersträvas i allmänhet ett samhällsperspektiv i hälsoekonomiska utvärderingar. En fördel med samhällsperspektivet är att man kan väga nyttan av en insats inom vården mot potentiella insatser i andra samhällssektorer.

### **Modeller underlättar beräkningarna**

Hälsoekonomiska utvärderingar bygger på data för kostnader och effekter av sjukvårdens behandlingar. Ofta saknas dock önskvärt dataunderlag, t ex då utvärderingen gäller en ny metod eller då man vill inkludera kostnader och effekter på längre sikt än vad som är möjligt att ta från en klinisk studie. För att kunna uttala sig om kostnadseffektiviteten i dessa fall så tillämpas ofta en så kallad modellanalys. Baserat på de data som finns tillgängliga gör man antaganden om framtida händelseförlopp och konstruerar sedan en matematisk modell som bygger på dessa antaganden. Syftet med modellanalyser är inte att ersätta empiriska studier, utan att utifrån bästa tillgängliga information belysa ett beslutsproblem. TLV rekommenderar i sina "Allmänna råd om ekonomiska utvärderingar" att modellanalys skall användas för att försöka prognostisera förloppet efter den tidpunkt där den kliniska uppföljningen avslutats.

### **Att fatta beslut med kostnad per QALY som underlag**

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

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