

Underlag för beslut i landstingen

Avastin (bevacizumab)

Koncentrat till infusionsvätska, lösning 25 mg/ml

Utvärderad indikation

Platinumkänsliga:

Bevacizumab i kombination med karboplatin och gemcitabin är indicerat för behandling av vuxna patienter vid första återfall av platinumkänslig epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer som inte tidigare fått behandling med bevacizumab eller andra VEGF-hämmare eller läkemedel som riktar sig mot VEGF-receptorn.

Platinumresistenta:

Bevacizumab i kombination med paklitaxel, topotekan eller pegylerat liposomalt doxorubicin är indicerat för behandling av vuxna patienter vid platinumresistent recidiverande epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer som inte fått fler än två tidigare kemoterapiregimer och som inte tidigare fått behandling med bevacizumab eller andra VEGF-hämmare eller läkemedel som riktar sig mot VEGF-receptorn.

Datum för expediering av underlag: 2016-05-09

Klinikläkemedelsuppdraget

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) genomför hälsoekonomiska bedömningar av utvalda klinikläkemedel, läkemedel som används inom slutenvården. Inom ramen för uppdraget fattar TLV inte några beslut, utan tar fram hälsoekonomiska underlag för beslut i landstingen.

NT-rådet (Nya terapier) initierar vilka läkemedel som ska bedömas och ger rekommendationer till landstingen baserat på TLV:s underlag.

Under utredningens gång har TLV inhämtat synpunkter från Läkemedelsverket.

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



Sofia Wallström
Generaldirektör

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Anna Strömgren (medicinsk utredare) och Olof Lindgren (hälsoekonom)

Klinisk expert: Kjell Bergfeldt, Dr Med, överläkare, verksamhetsutvecklare, Regionalt Cancercentrum Stockholm Gotland, Hälso- och sjukvårdsförvaltningen Stockholms läns landsting. Han har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Företag: Roche AB

Diarienummer: 3079/2015

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm

Besöksadress: Fleminggatan 7, 4 trappor, Stockholm

Telefon: 08 568 420 50

www.tlv.se

TLV:s bedömning och sammanfattning

- *Platinumkänsliga:* Avastin (bevacizumab) i kombination med karboplatin och gemcitabin är avsett för behandling av vuxna patienter vid första återfall av platinumkänslig epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer som inte tidigare fått behandling med bevacizumab eller andra VEGF-hämmare eller läkemedel som riktar sig mot VEGF-receptorn.
- *Platinumresistent:* Avastin (bevacizumab) i kombination med paklitaxel, topotekan eller pegylerat liposomalt doxorubicin är avsett för behandling av vuxna patienter vid platinumresistent recidiverande epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer som inte fått fler än två tidigare kemoterapiregimer och som inte tidigare fått behandling med bevacizumab eller andra VEGF-hämmare eller läkemedel som riktar sig mot VEGF-receptorn.
- TLV bedömer svårighetsgraden som mycket hög vid återfall.
- *Platinumkänsliga:* TLV bedömer att karboplatin + gemcitabin är ett relevant jämförelsealternativ för bevacizumab + karboplatin + gemcitabin.
Platinumresistent: TLV bedömer att ett relevant jämförelsealternativ för bevacizumab + paklitaxel är paklitaxel.
- *Platinumkänsliga:* Behandling med Avastin i kombination med karboplatin och gemcitabin har jämförts mot karboplatin och gemcitabin i en randomiserad och dubbel-blind studie, benämnd OCEANS. Tillägg med Avastin till karboplatin och gemcitabin gav en statistiskt signifikant ökad progressionsfri överlevnad på 4 månader (12,4 versus 8,4 månader) ($HR^1 = 0,484$) och en 21 procent bättre ORR. Ingen statistiskt signifikant skillnad i OS har visats i studien.
Platinumresistent: Behandling med Avastin i kombination med kemoterapi har jämförts mot kemoterapi i en randomiserad och öppen studie, benämnd AURELIA. Avastin i kombination med kemoterapi gav en statistiskt signifikant ökad progressionsfri överlevnad på 3,3 månader jämfört med kemoterapi (6,7 versus 3,4 månader) ($HR = 0,379$) och en 15,7 procent bättre ORR. Ingen statistiskt signifikant skillnad i OS har visats i studien.
- Biverkningarna är i linje med tidigare Avastinstudier. Säkerhetsprofilen för Avastin anses vara acceptabel och hanterbar, i enighet med EMA:s bedömning.
- Viktiga faktorer för kostnadseffektiviteten:
 - Modellernas tidshorisont
 - Metod för extrapolering
 - Om patienter behandlas till progression eller avbryter behandling tidigare
 - Om ett antagande kring likvärdig effekt efter progression görs
- Priset som används för Avastin i modellerna är 12 067 kronor för en injektionsflaska á 16 ml och 3 331,50 kronor för en injektionsflaska á 4 ml.
- Osäkerheten i modellerna bedöms som hög och härstammar från den effekt Avastin kan tänkas ha bortom tidsperioden som omfattas av de kliniska studierna. Både OCEANS- och AURELIA-studierna tillät cross-over vilket gör det svårt att dra konkreta slutsatser kring den effekt Avastin kan tänkas ha på total överlevnad.
- Kostnaden per vunnet QALY för Avastin i kombination med gemcitabin och karboplatin jämfört med kombinationen gemcitabin och karboplatin hos platinumkänsliga patienter bedöms vara ungefär 1,43 miljoner kronor.
Kostnaden per vunnet QALY för Avastin i kombination med paklitaxel jämfört med paklitaxel hos platinumresistent patienter bedöms vara ungefär 580 000 kronor.

¹ HR = Riskkvot

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

Innehållsförteckning

1	Bakgrund.....	1
2	Medicinskt underlag Avastin (bevacizumab)	1
2.1	Ovarialcancer (äggstockscancer).....	1
2.2	Läkemedlet.....	1
2.3	Behandling och svårighetsgrad.....	3
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	5
3	Hälsoekonomi Avastin (bevacizumab)	14
3.1	Effektmått	16
3.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	19
4	Resultat	22
4.1	Företagets grundscenario.....	22
4.2	TLV:s grundscenario.....	23
4.3	Budgetpåverkan.....	26
4.4	Samlad bedömning av resultaten	26
5	Utvärdering från myndigheter i andra länder	27
6	Den etiska plattformen.....	27
7	Referenser.....	28

1 Bakgrund

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har inom Klinikläkemedelsprojektet under år 2013 gjort en hälsoekonomisk utvärdering av Avastin vid behandling i första linjen vid avancerad (International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stadium III B, III C och IV) epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer.

NT-rådet gav under 2014 en positiv rekommendation till landstingen att använda Avastin inom indikationen. TLV bedömde dock att osäkerheten i den hälsoekonomiska värderingen var hög, bland annat då den bygger på en subgruppsanalys i en öppen klinisk studie.

2 Medicinskt underlag Avastin (bevacizumab)

2.1 Ovarialcancer (äggstockscancer)

Delar av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad i sin helhet från Nationellt vårdprogram för Äggstockscancer, 2015.

Ovarialcancer definieras som en malign (elakartad) tumör som utgår från vävnaderna i en äggstock (en av de två kvinnliga reproduktiva körtlarna där äggen bildas). Majoriteten av all ovarialcancer är av typen epitelial cancer (tumör i det yttre cellagret av äggstockarna). Primär peritonealcancer (cancer i bukhinnan) och primär tubarcancer (äggledarcancer) är sällsynta tumörsjukdomar som behandlas på samma sätt som ovarialcancer.

I Sverige utgör ovarialcancer, inklusive tubarcancer, 3 procent av all kvinnlig cancer. År 2012 diagnostiserades 694 nya fall i Sverige.

Patienter med avancerad ovarialcancer, svarar i cirka 70 procent av fallen på första linjens cytostatikabehandling. Majoriteten får dock återfall inom två år. Fortsatt behandling ges i syfte att förlänga tiden till sjukdomsprogress, lindra symtomen och förbättra livskvaliteten. Recidivbehandling är vanligt vid ovarialcancer och kan ge god lindring och förlängd överlevnad, men möjligheten till bot är liten.

Patientgruppen som återfaller mer än 6 månader efter första linjens platinabehandling² benämns härefter: *Platinumkänsliga*. Patientgruppen som återfaller inom 6 månader efter platinabehandling benämns härefter: *Platinumresistent*a [1].

I detta underlag har båda patientgrupperna utvärderats, det vill säga två indikationer. Därmed har vissa avsnitt delats in i *Platinumkänsliga* respektive *Platinumresistent*a.

I Sverige är ungefär --- patienter aktuella för andra linjens behandling med Avastin varje år enligt företaget, varav --- procent utgörs av platinumkänsliga och --- procent av platinumresistent. Utifrån den kunskap TLV:s expert bidragit med skulle endast ett fåtal patienter vara aktuella för behandling med Avastin i andra linjen.

2.2 Läkemedlet

Avastin godkändes i den centrala proceduren av EMA³ år 2011 för primärbehandling av vuxna patienter med avancerad (International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stadium III B, III C och IV) epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer i kombination med karboplatin och paklitaxel.

² Platina: ex karboplatin

³ European Medicines Agency

I september 2012 utökades Avastins indikation till att även omfatta andra linjens behandling av *platinumkänslig* epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer i kombination med karboplatin och gemcitabin som inte tidigare fått behandling med bevacizumab eller andra VEGF-hämmare eller läkemedel som riktar sig mot VEGF-receptorn.

I juni 2014 utökades Avastins indikation till att även omfatta andra linjens behandling av *platinumresistent* epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer i kombination med paklitaxel, topotekan eller pegylerat liposomalt doxorubicin som inte fått fler än två tidigare kemoterapiregimer och som inte tidigare fått behandling med bevacizumab eller andra VEGF-hämmare eller läkemedel som riktar sig mot VEGF-receptorn.

Indikation

2.2.1 Bevacizumab i kombination med karboplatin och gemcitabin är indicerat för behandling av vuxna patienter vid första återfall av platinumkänslig epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer som inte tidigare fått behandling med bevacizumab eller andra VEGF-hämmare eller läkemedel som riktar sig mot VEGF-receptorn.

Bevacizumab i kombination med paklitaxel, topotekan eller pegylerat liposomalt doxorubicin är indicerat för behandling av vuxna patienter vid platinumresistent recidiverande⁴ epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer som inte fått fler än två tidigare kemoterapiregimer och som inte tidigare fått behandling med bevacizumab eller andra VEGF-hämmare eller läkemedel som riktar sig mot VEGF-receptorn.

Verkningsmekanism

2.2.2 Bakgrund

Vaskulär endotel⁵ tillväxtfaktor A (VEGF-A) och B (VEGF-B) ingår i familjen käriltillväxtfaktorer VEGF och förekommer naturligt i kroppen. Normalt binder och stimulerar VEGF två olika receptorer som finns på endotelcellernas yta (VEGFR-1 och VEGFR-2). Kraftig stimulering av dessa kan leda till sjuklig kärlbildning och omfattande läckage från blodkärlen (vaskulär permeabilitet).

Så här fungerar bevacizumab

Bevacizumab är en monoklonal antikropp som binder VEGF-A och VEGF-B. Genom att bevacizumab binder upp VEGF hindras kroppens egna receptorer från att binda VEGF, vilket leder till en minskad tillväxt av blodkärlens endotelceller, minskad nybildning av blodkärl och minskat läckage från blodkärlen. Därmed hämmas tumörtillväxten.

Behandling vid återfall av platinumkänslig sjukdom: Avastin ges i kombination med karboplatin och gemcitabin i 6 upp till 10 cykler följt av fortsatt användning av Avastin som monoterapi tills sjukdomsprogress. Den rekommenderade dosen Avastin är 15 mg/kg kroppsvikt givet var tredje vecka som en intravenös infusion.

Behandling vid recidiverande platinumresistent sjukdom: Avastin ges i kombination med en av följande läkemedel – paklitaxel, topotekan (givet varje vecka) eller pegylerat liposomalt doxorubicin. Den rekommenderade dosen av Avastin är 10 mg/kg kroppsvikt givet varannan vecka som en intravenös infusion. När Avastin administreras i kombination med topotekan (givet på dag 1-5, var tredje vecka), är den rekommenderade dosen av Avastin 15 mg/kg kroppsvikt givet var tredje vecka som en intravenös infusion. Det rekommenderas att behandlingen fortgår tills sjukdomsprogress eller tills oacceptabel toxicitet uppstår.

⁴ Innebär att patienten inte får effekt av den platinabaserade läkemedelsgruppen och har fått återfall

⁵ Cellager som finns i hjärtat och blod-och lymfkärl.

2.3 Behandling och svårighetsgrad

Aktuella behandlingsrekommendationer

Det finns inga nationella riktlinjer för behandling av äggstockscancer från Socialstyrelsen eller Läkemedelsverket.

^{2,3} Regionalt cancercentrum publicerade i juni 2015 ett vårdprogram för behandling av Äggstockscancer[1]. Där beskrivs att för närvarande består den optimala primärbehandlingen av avancerad ovarialcancer (stadium II-III) av kombinationen kirurgi och läkemedel. Målet med kirurgin är att dels kunna optimera stadiindelningen och dels att ta bort så mycket tumör som möjligt. Cytostatika ges därefter för att behandla de tumördelar som inte kunnat tas bort eller är för små för att synas. Vid senare stadier (IIIC–IV) kan cytostatika ges före kirurgin (så kallad neoadjuvant cytostatikabehandling) i syfte att krympa cancern och ge bättre förutsättningar för att kunna avlägsna all tumör.

Nedan anges aktuella rekommendationer vid läkemedelsbehandling av återfall av äggstockscancer. Utifrån evidensstyrkan har behandlings- och åtgärdsrekommendationer angetts för respektive åtgärd med gradering +/++/+++ /++++⁶.

Platinumkänsliga:

Vid recidiv med platinumfritt intervall ≥ 6 månader rekommenderas i första hand platinumbaserad kombinationsbehandling (++++), i form av:

- karboplatin + paklitaxel (++++) alternativt
- karboplatin + pegylerat liposomalt doxyrubicin (PLD) (++++)

Om dessa behandlingar bedöms olämpliga av medicinska skäl rekommenderas

- karboplatin + gemcitabin (+++)
- Vid första recidiv, om bevacizumab inte getts primärt samt om behandling med olaparib ej är indicerad bör tillägg av bevacizumab (dos 15 mg/kg) övervägas till karboplatin + gemcitabin (++)

Patienter som svarat (partiellt eller komplett) på ovanstående platinuminnehållande cytostatikabehandling och som har BRCA-muterad (ärfilig eller förvärvad) ovarial- tubar- eller primär peritonealcancer rekommenderas underhållsbehandling av

- olaparib

Platinumresistenta:

Vid recidiv med platinumfritt intervall < 6 månader bör icke-platinumpreparat erbjudas i första hand till exempel behandling med

- paklitaxel
- pegylerat liposomalt doxorubicin (PLD)
- topotekan
- gemcitabin
- vinorelbin
- oralt cyklofosfamid
- oralt etoposid

⁶ (++++) Starkt vetenskapligt underlag: Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

(+++)⁶ Måttligt starkt vetenskapligt underlag: Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med enstaka försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

(++) Begränsat vetenskapligt underlag: Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med flera försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

(+) Otillräckligt vetenskapligt underlag: När vetenskapligt underlag saknas, tillgängliga studier har låg kvalitet eller där studier av likartad kvalitet är motsägande anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

- metronomisk cyklofosamid (+++)

Vid veckovis behandling med paklitaxel (80 mg/m² dag 1, 8, 15 och 22 var fjärde vecka) alternativt pegylerat liposomalt doxorubicin (40 mg/m² dag 1 var fjärde vecka) rekommenderas tillägg med bevacizumab (10 mg/kg varannan vecka), under förutsättning att patienten inte tidigare fått bevacizumab och om inga kontraindikationer finns såsom ökad risk för gastrointestinala performanceer (+++).

Enligt en expert TLV har talat med används i praktiken

- "Platinumkänsliga recidiv behandlas generellt enligt vårdprogrammets rekommendationer med kombinationen karboplatin-paklitaxel, då stödet för denna behandling trots allt är starkare, dessutom finns en tämligen spridd uppfattning att det är bättre att spara med Bev tills patienten får ett recidiv som är platinumresistent då nyttan med tillägg av BEV kan antas vara större. De som ändå behandlas gör det enligt min erfarenhet enligt dosen i studien, men det är sannolikt en högre andel än i studierna som bryter på grund av biverkan (patienterna i verkligheten som regel sjukare än i studierna).*
- Det sistnämnda gäller även platinumresistent recidiv. Förstahandsalternativet är i de flesta fall redan veckovis paklitaxel och med det förbättrade resultat som studien visar är tillägg med BEV till denna behandling det naturliga valet om patienten inte fått det tidigare. Övriga rekommenderade alternativ är mindre vanliga men utifrån patientens behandlingshistoria används både liposomalt doxorubicin och per oralt cyklofosamid. Andra varianter mindre vanliga."*

Jämförelsealternativ

2.3.2

Platinumkänsliga:

Företaget har i den kliniska studien OCEANS jämfört bevacizumab + karboplatin + gemcitabin mot karboplatin + gemcitabin.

I den hälsoekonomiska modellen har samma jämförelsealternativ använts.

Platinumresistent:

Företaget har i den kliniska studien AURELIA jämfört bevacizumab + kemoterapi mot kemoterapi, där kemoterapin antingen bestod av paklitaxel, topotekan eller PLD.

I den hälsoekonomiska modellen har företaget valt ut subgruppen som fick paklitaxel och därmed för platinumresistent patienter kommit in med jämförelser av bevacizumab + paklitaxel mot endast paklitaxel. TLV har bett företaget om en motivering till valet av subgrupp och fått in följande svar: *"Paklitaxel valdes som base case i modellen för att den kombinationen gav bättre resultat (PFS samt ORR) och således antogs vara den kombination flest läkare skulle välja."* Företaget menar även att detta antagande återspeglar den svenska behandlingssituationen, detta bekräftades vid konsultation med kliniska experter.

TLV:s bedömning:

Platinumkänsliga:

Karboplatin + gemcitabin ingår som ett av alternativen i Vårdprogrammet för ovarialcancer. Denna kombination ingår även i indikationen för läkemedlet och har använts som jämförelsealternativ i den kliniska studien. TLV accepterar därmed valet av detta jämförelsealternativ i den hälsoekonomiska analysen. Eftersom det inte är det mest använda alternativet för denna patientgrupp i Sverige, ger det en viss osäkerhet. Detta alternativ används vid behandling av cirka 30 procent enligt TLV:s expert. Ungefär 60 procent av patienterna får karboplatin + paklitaxel.

Platinumresistent:

I Vårdprogrammet nämns flera alternativa behandlingar för den här patientgruppen. Enligt TLV:s expert används paklitaxel mest i Sverige för den här gruppen. Subgruppen som fått paklitaxel är inte fördefinierad i protokollet utan resultaten baseras på en explorativ analys av effektdata. Detta bidrar till en viss osäkerhet i resultaten. TLV bedömer att det skulle kunna vara relevant att välja den här subgruppen eftersom paklitaxel är den mest aktuella behandlingen i Sverige. Däremot finns en osäkerhet i att inte de andra behandlingsalternativen redovisats.

Svårighetsgrad för tillståndet

Ovarialcancer har högst dödlighet (mortalitet) bland gynekologiska maligna tumörer. Sannolikt beror detta på svårigheterna att upptäcka sjukdomen tidigt. Ovarialcancer upptäcks i regel i ett sent skede (majoriteten av fallen diagnostiseras i FIGO-stadium III–IV) [1]. Patienter med en platinumresistent ovarialcancer har en dålig prognos med median-PFS mellan 2 - 5 månader och medianöverlevnad under ett år.

TLV:s bedömning: TLV bedömer svårighetsgraden hos patienter med återfall av platinumkänslig respektive resistent epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer som mycket hög då tillståndet är svårbehandlat, fortskridande (progredierande), saknar bot och leder till en förtidig död.

2.4 Klinisk effekt och säkerhet

Kliniska studier

2.4.1 Platinumkänsliga:

Metod [2]

Effekt och säkerhet av bevacizumab utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebo-kontrollerad fas 3-studie (OCEANS= AVF4095g) hos patienter med återfall av platinumkänslig epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer.

Totalt 484 patienter randomiserades (1:1) till att antingen få:

- Bevacizumab (15 mg/kg dag 1 var 3:e vecka) + karboplatin (upp till 4x150 mg mg), dag 1, var 3:e vecka) + gemcitabin (1000 mg/m², dag 1 och dag 8, var 3:e vecka (n= 242) (Bv + KG) eller
- Placebo + karboplatin (upp till 4x150 mg mg), dag 1, dag 8, var 3:e vecka + gemcitabin (1000 mg/ m², dag 1, dag 8, var 3:e vecka (Pl + KG) (n= 242)

Patienterna fick 6 (upp till 10 ifall svar på behandlingen kvarstod) cykler av karboplatin och gemcitabin tillsammans med antingen bevacizumab eller placebo. Patienterna fortsatte sedan med monoterapi av antingen bevacizumab eller placebo till sjukdomsprogression eller toxicitet uppkom.

Patienterna som inkluderades skulle ha en funktionsstatus mellan 0-1 på ECOG⁷-skalan samt mätbarhet av sjukdom enligt RECIST⁸-kriterierna.

Exklusionskriterier var bland andra: tidigare kemoterapi vid återfall, tidigare användning av bevacizumab eller VEGF⁹-hämmare, annan cancerform 5 år innan randomisering

⁷ ECOG (The Eastern Cooperative Oncology Group) performance status (funktionsstatus) är en skala som mäter prestationsförmågan mellan 0 (fullt aktiv och kapabel att utföra alla sysslor som utfördes innan sjukdomen) och 5 (död)

⁸ Response Evaluation Criteria In Solid Tumors [RECIST], version 1.1

⁹ VEGF: vaskulära endoteliala tillväxtfaktorer

Primärt effektmått var progressionsfri överlevnad (progression free survival, PFS¹⁰) utvärderad av prövare

Sekundära effektmått inkluderade bland andra:

- objektiv respons: komplett svar eller partiellt svar enligt RECIST-kriterierna
- durationen av objektiv respons: tid från initialt komplett eller partiellt svar till sjukdomsprogression eller död.
- total överlevnad (overall survival, OS¹¹)

Grupperna stratifierades via ett centraliserat system utifrån tid från senaste behandlingen med platinum till återfall (6 till 12 månader versus >12 månader) och utifrån om de hade erhållit tumörreducerande kirurgi för återfall (ja versus nej).

Patienterna tilläts inte reducera doserna av bevacizumab i studien.

En översikt över patientkaraktäristika i studien visas nedan i Tabell 1:

Tabell 1. Översikt av patientkaraktäristika från registreringsstudien OCEANS [2]

	(Bv + KG) (n = 242)	(PI + KG) (n = 242)
Ålder (median)	60,5	61,6
ECOG PS 0 (%)	75,2	76,4
ECOG PS 1 (%)	24,4	23,6
ECOG PS 2 (%)	0,4	0,0
Ovarialcancer (%)	82,6	85,5
Tubarcancer (%)	5,8	6,2
Primär Peritoneal cancer (%)	11,6	8,3
Tid från senaste behandlingen med platinum till återfall (%) månader		
6-12 månader	41,3	42,1
>12 månader	58,7	57,9
Tumörreducerande kirurgi ¹² för återfall		
Ja	12,4	9,9
nej	87,6	90,1

Vid progression upphörde blindningen av studien. Patienterna i bevacizumabgruppen och som fortfarande fick studieläkemedel tilläts delta i en öppen del av studien där patienten fick monoterapi med bevacizumab. Behandlingen skedde fram till sjukdomsprogression, oacceptabel toxicitet, prövarbeslut, patientens önskan eller död.

Det fanns möjlighet för patienterna i placebogruppen att få behandling med bevacizumab efter progression, så kallad cross-over.

Resultat[2]

Bevacizumab i kombination med karboplatin och gemcitabin gav en statistiskt signifikant ökad progressionsfri överlevnad på 4 månader jämfört med placebo plus karboplatin och gemcitabin vid prövarens bedömning av resultaten (12,4 versus 8,4 månader) (HR = 0,484; 95% KI: 0,388, 0,605; p-värde: < 0,0001).

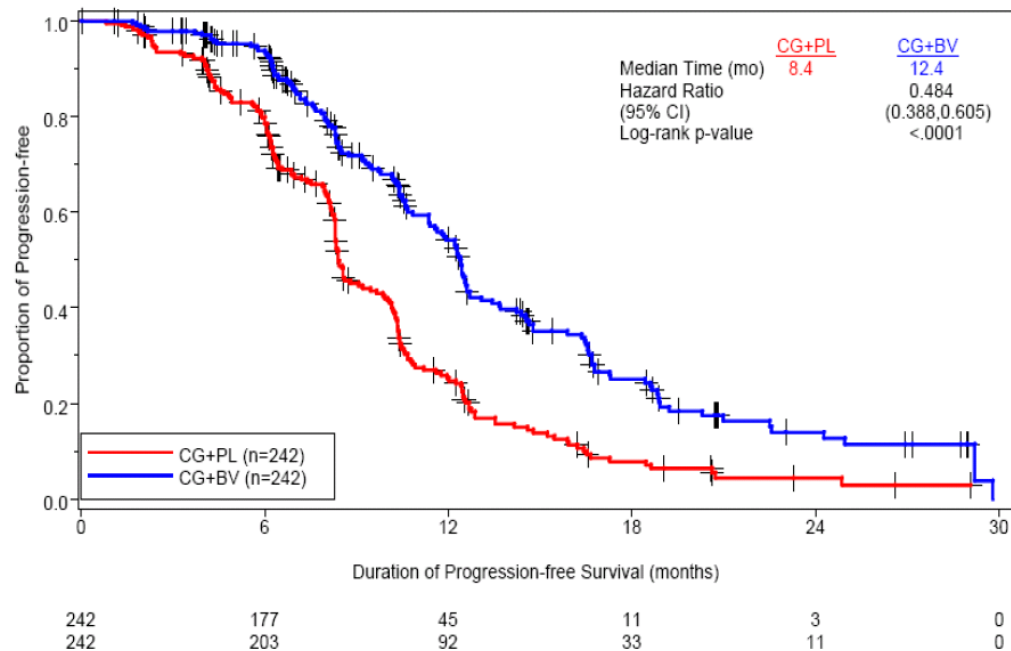
I Figur 2 nedan visas progressionsfri överlevnad bedömd av prövare där Bv= bevacizumab och KG= karboplatin + gemcitabin.

¹⁰ PFS: definierat som tiden från randomisering till sjukdomsprogression eller död

¹¹ OS: definierat som tid från randomisering till död av vilken orsak som helst

¹² Tumörreducerande kirurgi för återfall skulle kunna ha förbättrande effekt på PFS och OS enligt retrospektiva data och metaanalyser från kliniska studier. Enligt TLV:s expert genomgår ungefär samma andel patienter denna typ av operation i Sverige, vilket kompenserar för eventuell bias i studien.

Figur 1. Progressionsfri överlevnad censurerad¹³ för icke protokollspecifierad antineoplastisk terapi bedömd av prövare från registreringsstudien OCEANS [2]



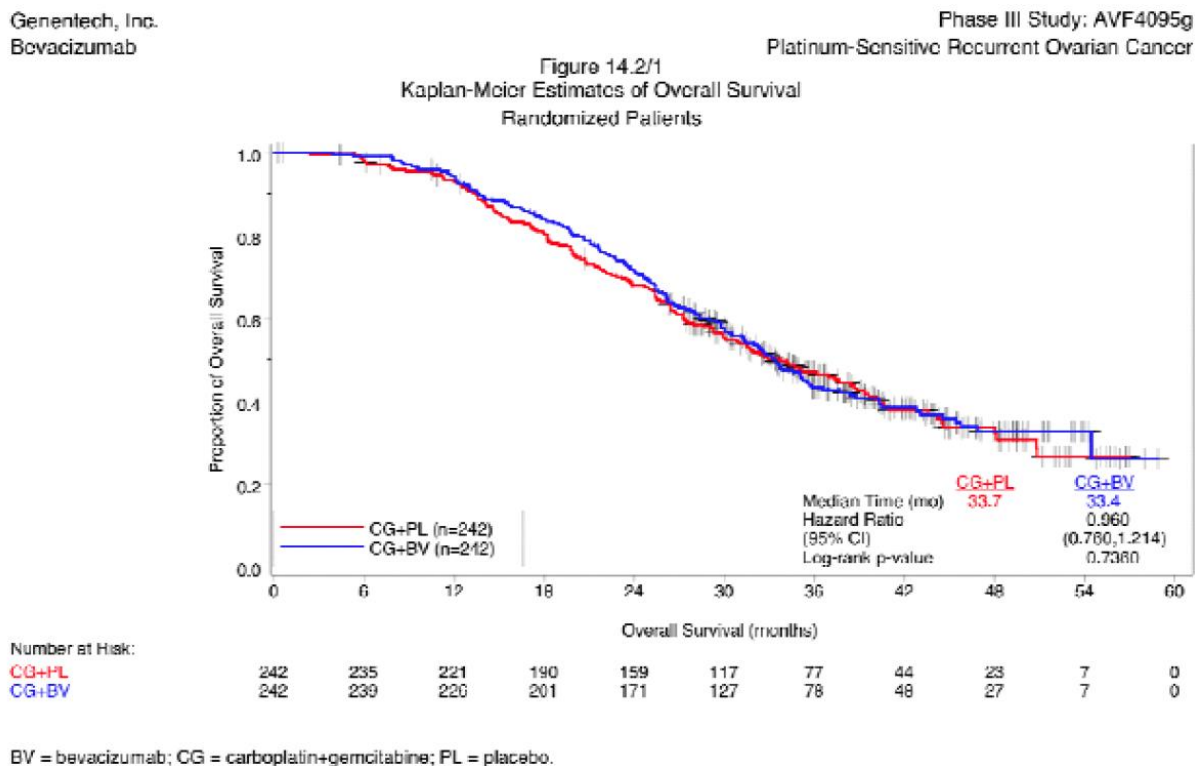
Vid en oberoende bedömning av PFS som även den censurerats för icke protokollspecifierad antineoplastisk terapi blev resultaten: (12,3 versus 8,6 månader) (HR = 0,451; 95% KI: 0,351, 0,580; p-värde: < 0,0001).

En signifikant bättre objektiv svarsfrekvens (ORR) sågs hos patienter som erhöll bevacizumab i kombination med karboplatin och gemcitabin jämfört med dem som erhöll placebo i kombination med karboplatin och gemcitabin (78,5 procent jämfört med 57,4 procent). Skillnaden i ORR var 21,1 procent (95% KI: 13,0; 29,2) p-värde: < 0,0001.

Bevacizumab i kombination med karboplatin och gemcitabin visade ingen statistiskt signifikant skillnad i total överlevnad jämfört med dem som erhöll placebo i kombination med karboplatin och gemcitabin; (33,4 versus 33,7 månader) HR = 0,960; (95% KI: 0,760, 1,214); p-värde: 0,736).

¹³ Ett visst antal patienter hade i studien fått läkemedel som inte var fördefinierade i protokollet. För att inte resultatet skulle påverkas, plockades dessa resultat bort i analysen av PFS. Vid en känslighetsanalys då alla patienter ingick i analysen av PFS var resultaten liknande.

Figur 2. Total överlevnad vid senaste interimanalysen (2012-03-30) från registreringsstudien OCEANS [2]



Cirka 40 procent av patienterna bytte behandlingsarm från placebo till bevacizumab (så kallad crossover).

Oönskade händelser i den kliniska studien OCEANS[2]

Alla patienterna i båda behandlingsgrupperna hade behandlingsrelaterade biverkningar. Fler patienter i bevacizumab-gruppen hade en biverkning grad 3-5 (89,5 procent) versus jämförelsegruppen (82,4 procent).

Fler allvarliga biverkningar skedde i bevacizumab-gruppen (34,8 procent versus 24,9) procent, men majoriteten var inte livshotande.

Biverkningar med störst skillnader mellan behandlingsgrupperna var högt blodtryck (40,5 procent versus 8,6 procent), näsblod (54,3 procent versus 14,2 procent), huvudvärk (48,6 procent versus 30 procent) och protein i urinen (16,6 procent versus 3,9 procent).

19,8 procent versus 4,7 procent avbröt behandlingen på grund av biverkningar. De vanligaste biverkningarna som låg bakom avbrytande var högt blodtryck (3,6 procent) och proteinuri (2,4 procent).

Biverkningar enligt produktresumén [4]

Den övergripande säkerhetsprofilen för bevacizumab baseras på data från över 5200 patienter med olika maligniteter och som framförallt behandlats med bevacizumab i kombination med kemoterapi i kliniska studier.

De allvarligaste biverkningarna var: Gastrointestinala perforationer, blödningar, inkluderande lungblödning, som är mer vanligt förekommande hos patienter med icke-småcellig lungcancer och arteriell tromboemboli.

De biverkningar som observerades mest frekvent hos patienter som fick bevacizumab i kliniska studier var hypertension, trötthet eller asteni, diarré och buksmärta.

Analyser av kliniska säkerhetsdata tyder på att förekomsten av hypertension och proteinuri vid behandling med bevacizumab troligtvis är dosberoende.

TLV:s bedömning: Sammanfattningsvis visade OCEANS-studien att bevacizumab i kombination med karboplatin och gemcitabin gav en statistiskt signifikant ökad progressionsfri överlevnad på 4 månader och 21 procent bättre ORR. Ingen statistiskt signifikant skillnad i OS har visats i studien. EMA framhåller att överlevnaden i studien efter progression var lång och ingen försämrade effekt på OS har visats. Patienterna fick flera typer av behandlingar efter progression vilket gör det svårt att tolka OS-resultaten. Vid den senaste interimanalysen (30 mars 2012) hade 40 procent av patienterna korsat över till behandling med bevacizumab (cross-over) vilket inte har kompenseras för i OS-analysen. Detta medför en osäkerhet i OS-resultaten.

Biverkningarna är i linje med tidigare bevacizumab-studier. Säkerhetsprofilen för bevacizumab anses vara acceptabel och hanterbar, i enighet med EMAs bedömning.

Platinumresistenta:

Metod [3]

Effekt och säkerhet av bevacizumab utvärderades i en randomiserad, öppen, placebokontrollerad fas 3-studie (AURELIA = M022224) hos patienter med epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer. Patienterna hade fått återfall efter minst 4 cykler med platinumbehandling (< 6 månader sedan platinabaserad behandling gavs).

Totalt 361 patienter randomiserades (1:1) till att antingen få:

- Bevacizumab (10 mg/kg dag 1, varannan vecka¹⁴) + kemoterapi (n= 179) (Bv + Kemoterapi) eller
- Kemoterapi (n= 182) (Kemoterapi)

Kemoterapi i båda armarna bestod av en av nedanstående:

- Paklitaxel 80 mg/m² 1 timmes IV infusion dag 1, 8, 15, och 22 var 4:e vecka
- Topotekan 4 mg/m² 30 minuters IV infusion dag 1, 8, och 15 var 4:e vecka¹⁵
- PLD 40 mg/m² som en IV infusion 1 mg/min

Vid progression hade de patienter som randomiserats till kemoterapi-gruppen möjlighet att få fortsatt monoterapi med bevacizumab i en öppen fas av studien fram till sjukdomsprogression, oacceptabel toxicitet, prövarbeslut, patientens önskan eller död.

Patienterna som inkluderades skulle ha en funktionsstatus mellan 0-2 på ECOG¹⁶-skalan samt mätbarhet av sjukdom enligt RECIST¹⁷-kriterierna.

Exklusionskriterier var bland andra: > två tidigare anticancerbehandlingslinjer, radioterapi i abdomen, kirurgi 4 veckor innan behandlingsstart. Även patienter med icke fungerande benmärg, koagulation eller lever- eller njurfunktion exkluderades.

Primärt effektmått var progressionsfri överlevnad (progression free survival, PFS) utvärderad av prövare enligt RECIST 1.0 -kriterierna eller efter symptomatisk förvärring av symtom, det som uppkom först.

Sekundära effektmått inkluderade bland andra:

¹⁴ Alternativt: 15 mg/kg var 3:e vecka

¹⁵ Alternativt: 1,25 mg/m² under 30 minuter dag 1-5 var 3:e vecka.

¹⁶ ECOG (The Eastern Cooperative Oncology Group) performance status (funktionsstatus) är en skala som mäter prestationsförmågan mellan 0 (fullt aktiv och kapabel att utföra alla sysslor som utfördes innan sjukdomen) och 5 (död)

¹⁷ Response Evaluation Criteria In Solid Tumors [RECIST], version 1.1

- objektiv respons: komplett svar eller partiellt svar enligt RECIST-kriterierna
- durationen av objektiv respons: tid från initialt komplett eller partiellt svar till sjukdomsprogression eller död.
- total överlevnad (overall survival, OS)

Grupperna stratifierades via ett centraliserat system utifrån vald kemoterapi (paklitaxel, topotekan eller PLD), tidigare antiangiogen terapi (ja eller nej), tid från senaste platinumbehandlingen till återfall (<3 månader versus 3-6 månader).

Patienterna tilläts inte reducera bevacizumab-doserna i studien. Kemoterapidoserna tilläts reduceras i de fall behandlingsrelaterad toxicitet uppstod.

En översikt över patientkaraktäristika i studien visas nedan i Tabell 2:

Tabell 2. Översikt av patientkaraktäristika från registreringsstudien AURELIA [3]

	(Bv + kemoterapi) (n = 179)	(kemoterapi) (n = 182)
Ålder (median)	62	61
ECOG PS 0 (%)	61,2	56,4
ECOG PS 1 (%)	29,8	38,7
ECOG PS 2 (%)	9,0	4,4
ECOG PS 3 (%)	0,0	0,6
Tubarcancer (%)	1,1	3,3
Ovarialcancer (%)	91,6	85,1
Ovarialcancer, tubarcancer (%)	0,0	0,6
Primär peritoneal ovarialcancer (%)	1,7	1,1
Primär peritoneal (%)	5,6	9,9
Kemoterapi (n)		
Paklitaxel	42	36
PLD	52	48
Topotekan	44	44

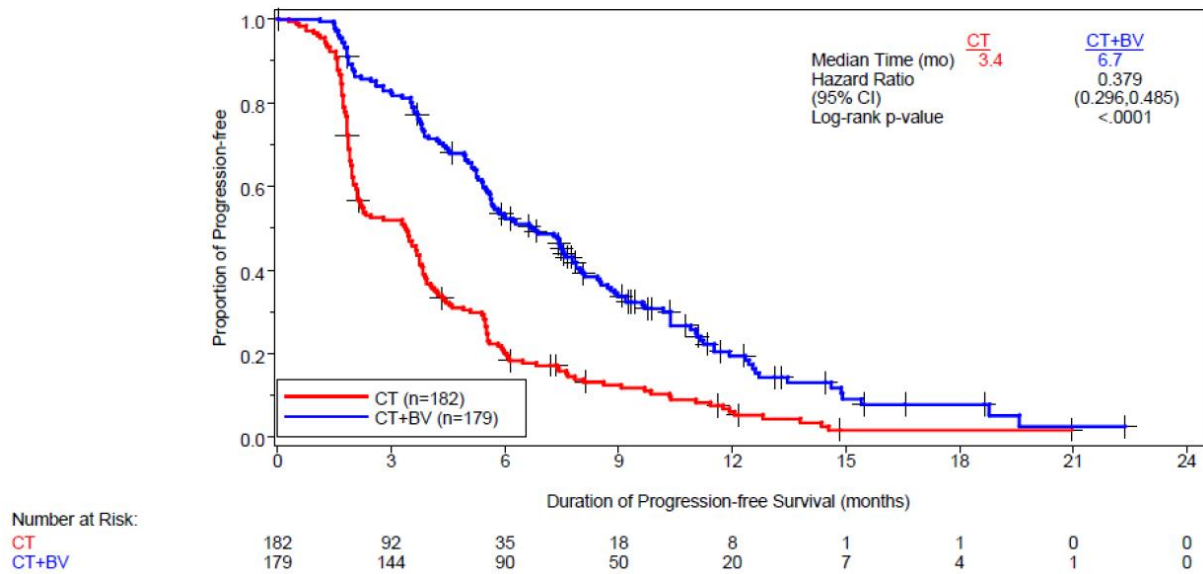
Resultat [3]

Bevacizumab i kombination med kemoterapi gav en statistiskt signifikant ökad progressionsfri överlevnad på 3,3 månader jämfört med kemoterapi vid prövarens bedömning av resultatet (6,7 versus 3,4 månader) (HR = 0,379; 95% KI: 0,296, 0,485; p-värde: <0,0001).

I en subgruppsanalys fanns endast en statistiskt signifikant förbättring i PFS i gruppen som hade ECOG=0.

I Figur 3 nedan visas progressionsfri överlevnad bedömd av prövare där Bv= bevacizumab och CT= kemoterapi.

Figur 3. Progressionsfri överlevnad bedömd av provare från registreringsstudien AURELIA [3]



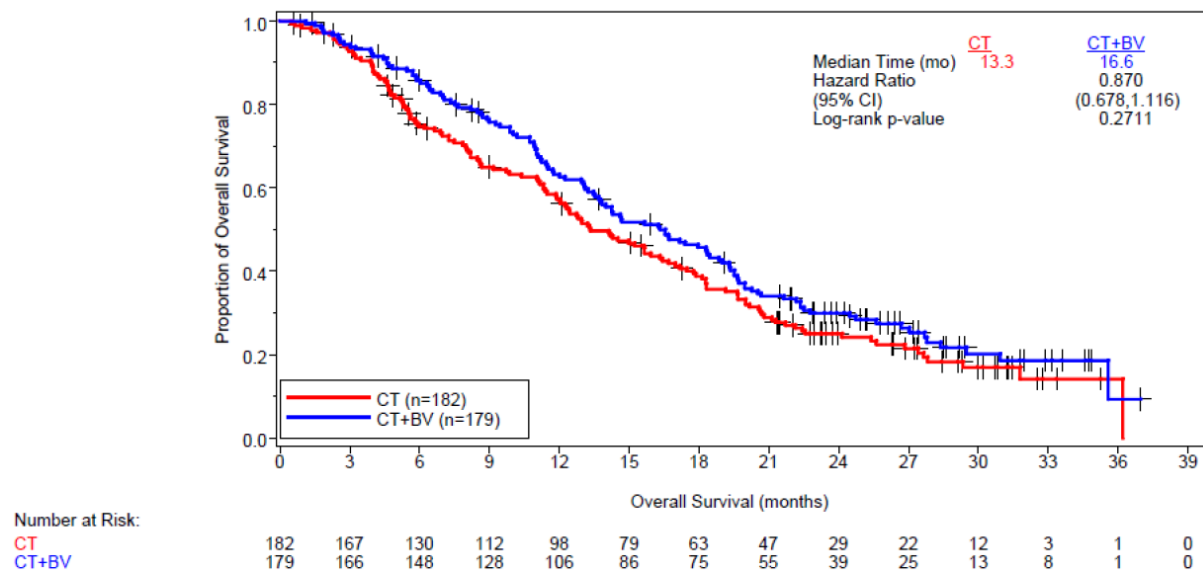
Vid en oberoende bedömning av PFS blev resultaten: (8,1 versus 3,9 månader) (HR = 0,484; 95% KI: 0,370, 0,632; p-värde: < 0,0001).

En signifikant bättre objektiv svarsfrekvens (ORR) sågs hos patienter som erhöll bevacicuzumab i kombination med kemoterapi jämfört med dem som erhöll endast kemoterapi (28,2 procent jämfört med 12,5 procent). Skillnaden i ORR var 15,7 procent (95% KI: 6,2, 24,8) p-värde: <0,0007.

Bevacizumab i kombination med kemoterapi visade ingen statistiskt signifikant skillnad i total överlevnad jämfört med dem som endast erhöll kemoterapi; (16,6 versus 13,3 månader) HR = 0,870; (95% KI: 0,870, 1,116); p-värde: 0,2711).

I Figur 4 nedan visas total överlevnad hos hela studiepopulationen.

Figur 4. Total överlevnad vid senaste interimanalysen (2013-01-25) från registreringsstudien AURELIA [3]



I Tabell 3 nedan redovisas en explorativ analys av PFS och total överlevnad i respektive kemoterapisubgrupp (paklitaxel, topotekan eller PLD) med tillägg av bevacizumab.

Tabell 3. Explorativa analyser av PFS och överlevnad i subgrupper som fått olika behandlingsalternativ [4]

	CT+BV	CT
Paklitaxel	n=115	
Median PFS (månader)	9,2	3,9
HR (95% KI)	0,47 (0,31, 0,72)	
Medianöverlevnad (månader)	22,4	13,2
HR (95% KI)	0,64 (0,41, 0,99)	
Topotekan	n=120	
Median PFS (månader)	6,2	2,1
HR (95% KI)*	0,28 (0,18, 0,44)	
Medianöverlevnad (månader)	13,8	13,3
HR (95% KI)	1,07 (0,70, 1,63)	
PLD	n=126	
Median PFS (månader)	5,1	3,5
HR (95% KI)	0,53 (0,36, 0,77)	
Medianöverlevnad (månader)	13,7	14,1
HR (95% KI)	0,91 (0,61, 1,35)	

Vid det senaste analystillfället hade 72 av patienterna bytt behandlingsarm från placebo till bevacizumab (så kallad crossover).

Oönskade händelser i den kliniska studien AURELIA [3]

Det finns ingen total översikt över hur många biverkningar som inträffade eftersom grad 1-biverkningar inte registrerades. 91,4 procent av patienterna i bevacizumab-gruppen hade en biverkning grad 2-5 versus jämförelsegruppen (87,3 procent). 59,2 procent av patienterna i bevacizumab-gruppen hade en biverkning grad 3-5 versus jämförelsegruppen (53 procent).

Fler patienter (43,6 procent versus 8,8 procent) avbröt sin behandling på grund av biverkningar i gruppen som hade fått bevacizumab. Biverkningar som låg bakom avbrotten i gruppen som fått bevacizumab plus kemoterapi var i huvudsak biverkningar av typen grad 2-5 såsom perifer sensorisk neuropati, hand- och fotsyndromet, trötthet, trötthet och protei-nuri.

Totalt 15 patienter dog på grund av biverkningar i studien. 9 patienter i gruppen som fått bevacizumab + kemoterapi och 6 i gruppen som fått kemoterapi.

Biverkningar med störst skillnader mellan behandlingsgrupperna var högt blodtryck (19,0 versus 5,5 procent), hand- och fotsyndromet (10,6 versus 5,0 procent), perifer sensorisk neuropati (17,9 versus 7,2 procent) och infektioner (10,6 versus 4,4 procent).

TLV:s bedömning:

Sammanfattningsvis visade AURELIA-studien att bevacizumab i kombination med kemoterapi hade en statistiskt signifikant ökad progressionsfri överlevnad på 3,3 månader och en 15,7 procent bättre ORR jämfört med endast kemoterapi. Ingen statistiskt signifikant skillnad i OS har visats i studien. Dock har ingen försämrad effekt på OS kunnat påvisas och EMA framhåller att eftersom patienterna fick flera typer av behandlingar efter progression, skulle det kunna förklara varför förbättringar i PFS inte återspeglade en förbättrad OS. Crossover

förekom hos 27 patienter vid sista analystillfället vilket inte har kompensrats för i OS-analysen. Detta medför en osäkerhet i OS-resultaten.

Gruppen som fick kemoterapi paklitaxel var de enda som fick en förbättrad numerisk OS. Enligt en expert TLV har talat med är paklitaxel den vanligaste behandlingen för dessa patienter. TLV bedömer därmed att det är rimligt att använda resultaten i paklitaxelgruppen för den hälsoekonomiska analysen.

Då detta var en öppen studie medför det en viss osäkerhet vid tolkning av resultaten. Däremot gav en oberoende tolkning av PFS stöd till prövarbedömd PFS.

Bevacizumab i kombination med kemoterapi har visat en liten eller ingen fördel i livskvalitet. Klinisk relevans var osäker i dessa resultat och komplicerades av att studien var designad som en öppen studie.

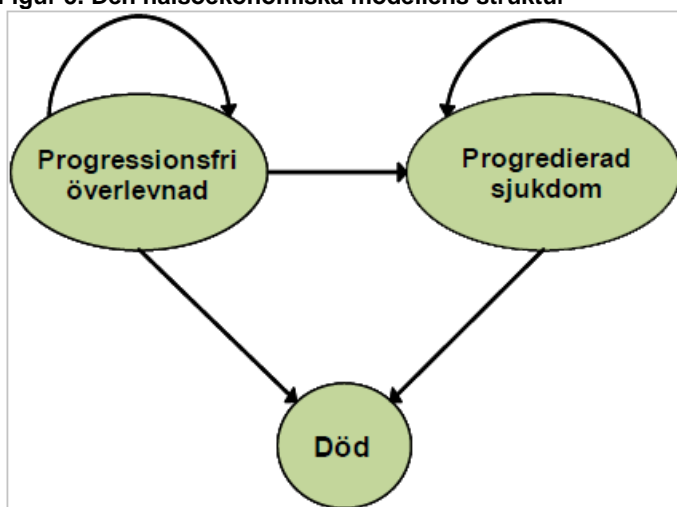
Biverkningarna är i linje med tidigare bevacizumab-studier. Inga oväntade säkerhetssignaler uppkom i studien. Detta gör att säkerhetsprofilen för bevacizumab anses vara acceptabel och hanterbar, i enighet med EMAs bedömning.

3 Hälsoekonomi Avastin (bevacizumab)

Eftersom Avastin (bevacizumab) har två indikationer i andra linjen och företaget skickat in två olika modeller för indikationerna kommer avsnittet som berör hälsoekonomin innehålla en genomgång av de två modellerna i de fall där de skiljer sig från varandra. Genomgående kommer indikationen för platinumkänsliga patienter redovisas först och därefter indikationen för platinumresistenta patienter.

När ett läkemedel introduceras på marknaden finns oftast begränsat med information, vanligtvis endast resultat från en eller ett par kliniska studier vars uppföljningstid är förhållandevis kort. För att skatta de behandlingsvinster som behandlingen kan ge upphov till bortom den tidsperiod som omfattas av det kliniska underlaget tillämpas som regel modellering vid hälsoekonomiska bedömningar. Så har även skett vid denna bedömning av Avastin (bevacizumab).

Figur 5. Den hälsoekonomiska modellens struktur



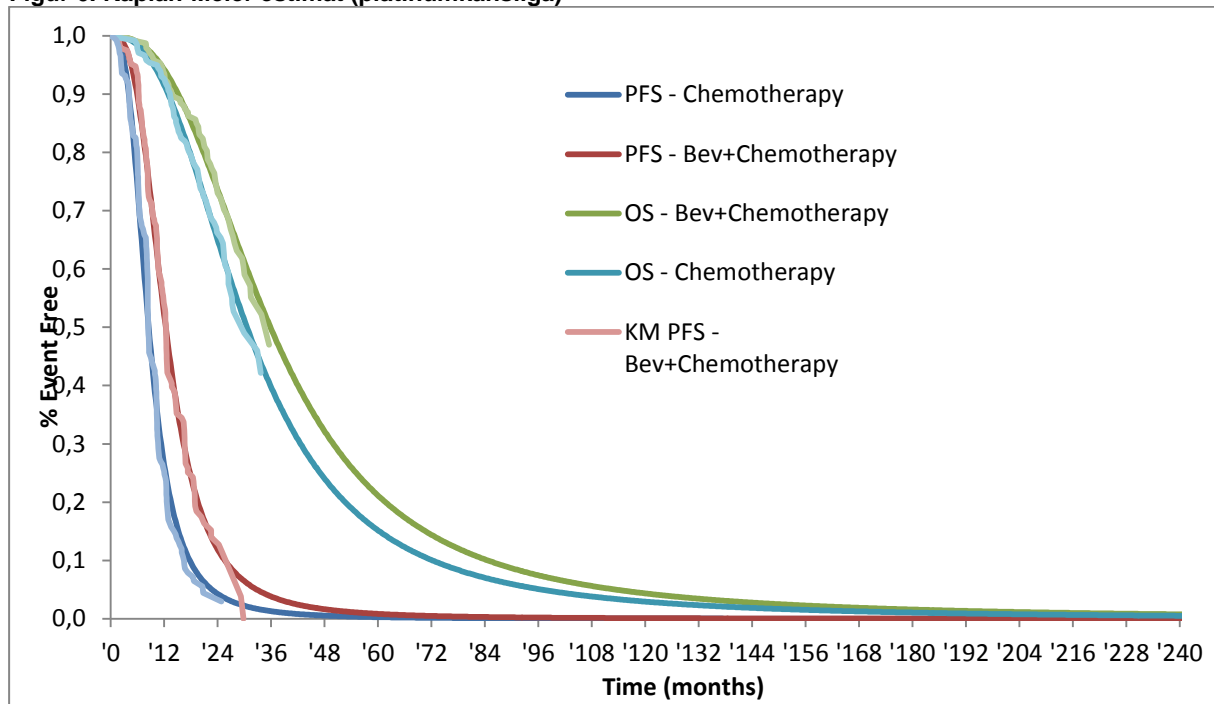
Platinumkänsliga:

För att uppskatta kostnadseffektiviteten vid behandling med Avastin i kombination med gemcitabin och karboplatin i andra linjen hos platinumkänsliga patienter har företaget inkommit med en AUC-modell¹⁸. Företagets modell har tre stadier: progressionsfri sjukdom, progredierad sjukdom och död (Figur 6). Alla patienter går in i modellen i det progressionsfria hälsostadiet. Övergångssannolikheterna bygger på effektmåten progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS).

I modellen jämförs Avastin i kombination med gemcitabin och karboplatin med jämförelsealternativet gemcitabin och karboplatin.

¹⁸ Area under kurvan-modell

Figur 6. Kaplan-Meier estimat (platinumkänsliga)



Data och patientkaraktistika är i modellen främst hämtade från den kliniska studien OCEANS[3]. Vid inträde i modellen är patienternas genomsnittsalder 61 år, väger i genomsnitt 75 kg och har en genomsnittlig kroppsytta på 1,80 m². Modellens tidshorisont är 20 år och en cykel i modellen är en vecka lång. Tidshorisonten innebär i praktiken en livstidsmodellering eftersom mortaliteten i patientpopulationen är hög. Kostnader och hälsovinster har diskonterats med tre procent årligen.

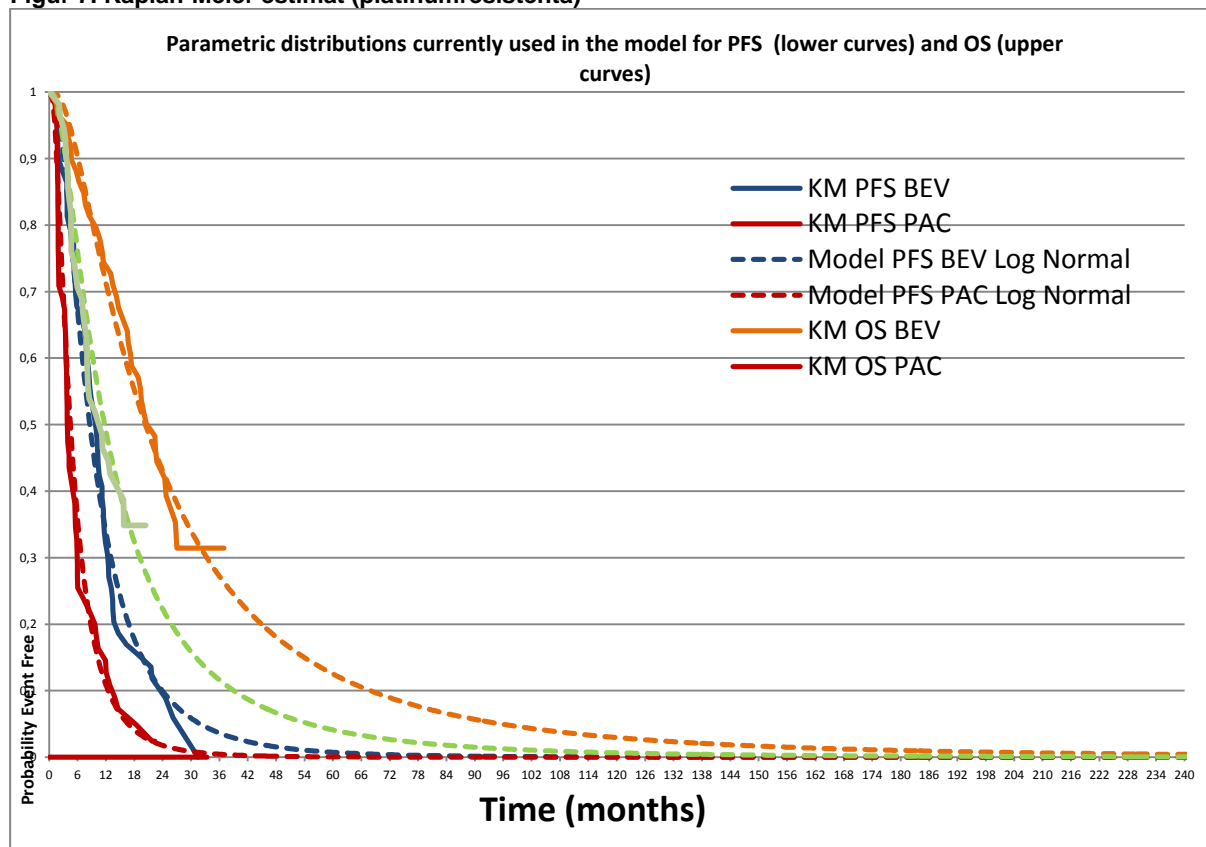
Platinumresistenta:

För att uppskatta kostnadseffektiviteten vid behandling med Avastin i kombination med paklitaxel i andra linjen hos platinumresistenta patienter har företaget inkommit med en partitioned-survival-modell¹⁹. Företagets modell har tre stadier: progressionsfri sjukdom, progredierad sjukdom och död (Figur 7). Alla patienter går in i modellen i det progressionsfria hälsostadiet. Övergångssannolikheterna mellan stadierna bygger på effektmått progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS).

I modellen jämförs Avastin i kombination med paklitaxel med jämföreslealternativet paklitaxel.

¹⁹ Påminner om en Markov-modell, fördelen är att denna modell-typ kan använda överlevnadsdata direkt.

Figur 7. Kaplan-Meier estimat (platinumresistenta)



Data och patientkarakteristika är i modellen främst hämtade från den kliniska studien AURELIA[4]. Vid inträde i modellen är patienternas genomsnittsalder 59 år, väger i genomsnitt 68 kg och har en genomsnittlig kroppsyta på 1,72 m². Modellens tidshorisont är 20 år och en cykel i modellen är en vecka lång. Tidshorisonten innebär i praktiken en livstidsmodellering eftersom mortaliteten i patientpopulationen är hög. Kostnader och hälsovinster har diskonterats med tre procent årligen.

TLV:s bedömning: Modellerna företaget har använt är lämpligt uppbyggda till sin struktur. Modeller av den här typen är vanliga när det gäller cancerläkemedel och TLV gör bedömningen att den fångar de flesta relevanta kostnader och effekter som behandling med Avastin medför.

3.1 Effektmått

I de hälsoekonomiska modellerna beräknas vid varje tidpunkt andelen patienter som rör sig från det progressionsfria stadiet till det progredierade stadiet som andelen patienter som lämnar progressionsfri sjukdom subtraherat med andelen som avlider.

Klinisk effekt

De viktigaste kliniska effektmåtten i modellerna är progressionsfri överlevnad (PFS) och totalöverlevnad (OS) som hämtats från de kliniska studierna OCEANS och AURELIA. Företaget presenterar ett antal olika statistiska fördelningar för att modellera överlevnads-kurvorna i de hälsoekonomiska modellerna.

Den statistiska passformen det vill säga hur pass väl de olika skattade fördelningarna överensstämmer med bakomliggande Kaplan-Meier-skattningar²⁰ har utvärderats med AIC²¹.

²⁰ Funktion av överlevnadsdata.

Platinumkänsliga:

Företaget har valt att extrapolera PFS och OS för Avastin i kombination med gemcitabin plus karboplatin samt jämförelsealternativet med en log-logistisk-fördelning. Den log-logistiska-fördelningen valdes för att AIC-resultaten indikerar att denna fördelning har bäst statistisk passform till bakomliggande Kaplan-Meier-estimat.

Platinumresistenta:

Företaget har valt att extrapolera PFS och OS för Avastin i kombination med paklitaxel och jämförelsealternativet med en log-normal-fördelning. Den log-normal-fördelningen valdes för att AIC-resultaten indikerar att denna fördelning har bäst statistisk passform till bakomliggande Kaplan-Meier-estimat.

TLV:s bedömning: Idag saknas långtidsdata för att göra en rimlig bedömning kring den effekt Avastin kan tänkas ha bortom den period som omfattas av de kliniska studierna, varför extrapolering måste göras.

Platinumkänsliga:

TLV bedömer i enlighet med företaget att bakomliggande Kaplan-Meier-estimat bäst modelleras med en log-logistisk-fördelning.

I den kliniska studien OCEANS tilläts patienter vid progression att byta behandlingsarm, en så kallad cross-over. Inga justeringar i överlevnadskurvorna har gjorts för att ta hänsyn till behandlingsbytet, vilket innebär att det är svårt att dra några konkreta slutsatser kring total överlevnad, men det förefaller finnas en numerisk fördel för de patienter som behandlas med kombinationen som innehåller Avastin i förhållande till de patienter som erhöll Avastin vid ett senare skede.

Dock har företaget valt att använda data från en tidigare interimanalys med motiveringen att undvika så mycket cross-over som möjligt. Däremot framgår det inte hur stor andel av patienterna som vid detta tillfälle hade tillåtits cross-over. Företaget har kompenserat behandlingsbytet rent kostnadsmissigt, vilket innebär att de behandlingkostnader som tillkommer för de patienter som bytte behandlingsarm inkluderas i den hälsoekonomiska modellen.

Platinumresistenta:

TLV bedömer i enlighet med företaget att bakomliggande Kaplan-Meier-estimat bäst modelleras med en log-normal-fördelning när hänsyn till AIC-resultaten tas.

Efter visuell inspektion bedömer TLV att en log-normal-fördelning överskattar den progressionsfria överlevnadskurvan samt total överlevnad för Avastin. Det är framförallt slutet av kurvorna som tenderar att överskatta de bakomliggande Kaplan-Meier-estimaten. Företaget har i den hälsoekonomiska modellen också antagit att behandling med Avastin genererar en överlevnadsvinst efter progression. I dagsläget har inte företaget presenterat någon evidens som skulle indikera att en patient som behandlas med Avastin lever längre efter progression gentemot en patient som progredierat på jämförelsealternativet.

TLV kommer i sitt grundscenario korta tidshorizonten till 15 år och i känslighetsanalyser presentera ett antagande kring likvärdig effekt efter progression, vilket innebär att den effektskillnad som behandling med Avastin genererar är till följd av den marginalnytta som uppstår i det progressionsfria hälsostadiet.

²¹ Akaike's Information Criterion, statistisk metod för att avgöra grad av anpassning.

Hälsorelaterad livskvalitet

Den hälsorelaterade livskvaliteten förändras över tid för patienter som lider av ovarialcancer vilket speglas i modellerna.

Företaget har däremot inte inkluderat nyttoavdrag för de biverkningar som uppstod i de kliniska studierna och menar att de fångats genom de livskvalitetsundersökningar som gjorts och därmed redan räknats in i de nyttoavdrag som används i de hälsoekonomiska modellerna.

Platinumkänsliga:

Då patienternas livskvalitet inte mättes i OCEANS-studien har företaget härlett nyttoavdragen från ICON7-studien. ICON7 är den kliniska studien som ligger till grund för användning av Avastin i första linjen.

I ICON7-studien mättes patienternas livskvalitet med EQ-5D-formuläret. De patienter som besvarade EQ-5D-formuläret hade suboptimalt opererad sjukdom i stadium III eller IV. Samma livskvalitet används för både Avastin och jämförelsealternativet.

Tabell 4. Nyttovikter för de olika hälsostadierna

Hälsostadie	Nyttovikt
Progressionfria hälsostadiet	0,780
Progredierade hälsostadiet	0,718

Platinumresistenta:

I AURELIA-studien mättes patienternas livskvalitet med måttet QLQ-C30²². QLQ-C30 är ett livskvalitetsinstrument som används för att mäta livskvaliteten hos individer som drabbats av cancer. Då instrumentet inte är konstruerat för att mäta individers nytta behöver resultaten konverteras till nyttoavdragen. Företaget har identifierat en algoritm publicerad av Crott et al.[5] som konverterar QLQ-C30 till nyttoavdragen.

Studien publicerad av Crott et al. använder en patientpopulation som består av kvinnliga patienter med lokalt avancerad bröstcancer. Patienterna i studien rekryterades från Belgien, Frankrike, Nederländerna och Storbritannien.

Tabell 5. Nyttovikter för de olika hälsostadierna

Hälsostadie	Nyttovikt
PFS Avastin + paklitaxel	0,65
PFS paklitaxel	0,60
PFS genomsnitt i hela studiepopulationen	0,63
Progredierad	0,58

TLV:s bedömning: I vanliga fall brukar nyttoavdrag för de specifika biverkningarna inkluderas i de hälsoekonomiska modellerna. Dock brukar dessa ha en mycket liten påverkan på resultaten. Men skulle dessa inkluderas är det rimligt att anta att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår ökar i någon mån då biverkningsprofilen för kombinationerna som innehåller Avastin är något sämre.

Platinumkänsliga:

Det är en svaghet att patienternas livskvalitet inte mättes i den kliniska studien OCEANS. Företaget har däremot använt de livskvalitetsvikter som patienter upplevde i ICON7-studien, dock är denna studie utförd på patienter som behandlas i första linjen vilket innebär att livskvaliteten troligtvis är något överskattad då patienter i OCEANS-studien kan anses vara sjukare då dessa progredierat på första linjens behandling. Detta medför att de nyttoavdrag som används i modellen bör tolkas med försiktighet.

Platinumresistenta:

²² European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) quality-of-life questionnaire core model.

Då AURELIA är en öppen studie så är det inte osannolikt att patienternas uppmätta livskvalitet har påverkats av vetskapen om huruvida de fick det nya läkemedlet Avastin eller jämförelsealternativet paklitaxel. Det uppmättes en skillnad i livskvalitet mellan armarna i det progressionsfria hälsostadiet, detta innebär att olika nyttovikter används för de olika behandlingsalternativen. För det progredierade hälsostadiet används samma nytto-vikt för båda behandlingsalternativ.

Företaget har endast presenterat en algoritm för att konvertera QLQ-C30 till nytto-baserade livskvalitetsvikter vilket gör det svårt för TLV att bedöma om det finns alternativa algoritmer som skulle kunna passa denna patientpopulation bättre. Företaget har inte heller motiverat varför just denna algoritm valdes. Algoritmen som används för att konvertera QLQ-C30 till nytto-baserade livskvalitetsvikter är inte baserad på rätt patientpopulation vilket ökar osäkerheten i de nytto-vikter som används i den hälsoekonomiska modellen.

För att få en tydligare bild av patienternas livskvalitet skulle det dock vara nödvändigt att patienterna fick värdera sitt hälsotillstånd direkt med ett nytto-baserat livskvalitetsinstrument såsom exempelvis EQ-5D.

Livskvalitetsvikterna som används i den hälsoekonomiska modellen har en betydande osäkerhet.

3.2 Kostnader och resursutnyttjande

Kostnaderna i de hälsoekonomiska modellerna är hämtade från Stockholms läns landtings allmänna prislista 2015, Södra sjukvårdsregionens allmänna prislista 2015 och från Apoteket AB 2015.

3.2.1 Kostnader för läkemedlet

Platinumkänsliga:

Priset som används i modellen för Avastin är 12 067 kronor (AUP) för en injektionsflaska á 16 ml och 3 331,50 kronor (AUP) för en injektionsflaska á 4 ml. Läkemedlet ska administreras i kombination med karboplatin och gemcitabin i 6 cykler och upp till 10 cykler följt av fortsatt användning av Avastin som monoterapi tills sjukdomsprogress. Den rekommenderade dosen av Avastin är 15 mg per kg kroppsvikt givet var tredje vecka som intravenös infusion.

Den genomsnittliga månadskostnaden för att behandla en patient med Avastin uppgår till ungefär 50 000 kronor i den hälsoekonomiska modellen.

Priset som används i modellen för gemcitabin är 157 kronor (AUP) för en injektionsflaska á 1 000 mg. Gemcitabin rekommenderas att användas tillsammans med karboplatin enligt följande: 1 000 mg per m² infunderas intravenöst under 30 minuter dag 1 och 8 i varje 21-dagars behandlingscykel. Efter gemcitabin ges karboplatin dag 1 tills AUC på 4,0 mg per ml per min uppnås.

Priset som används i modellen för karboplatin är 309,50 kronor (AUP) för en injektionsflaska á 600 mg.

Företaget har antagit att det inte förekommer någon kassation i sitt grundscenario, vilket i praktiken innebär att det läkemedel som inte förbrukas vid ett tillfälle kan delas och användas för andra patienter.

Platinumresistenta:

Priset som används i modellen för Avastin är 12 067 kronor (AUP) för en injektionsflaska á 16 ml och 3 331,50 kronor (AUP) för en injektionsflaska á 4 ml. Läkemedlet ska administreras i kombination med en av följande läkemedel: paklitaxel, topotekan (givet varje vecka) eller pegylerat liposomalt doxorubicin. Den rekommenderade dosen av Avastin är 10 mg per kilo kroppsvikt givet varannan vecka som en intravenös infusion. När Avastin administreras i kombination med topotekan (givet dag 1 – 5, var tredje vecka), är den rekommenderade dosen av Avastin 15 mg per kilo kroppsvikt givet var tredje vecka som intravenös infusion. Den rekommenderade behandlingen fortgår tills sjukdomsprogress eller tills oacceptabel toxicitet uppstår.

Den genomsnittliga månadskostnaden för att behandla en patient med Avastin är ungefär 50 000 kronor.

Priset som används i modellen för paklitaxel är 273,50 kronor (AUP) för en injektionsflaska á 50 ml och 196,50 kronor (AUP) för en injektionsflaska á 25 ml. Den rekommenderade dosen av paklitaxel är 175 mg per m² givet under tre timmar, med ett tre veckors behandlingsfritt intervall.

Den genomsnittliga månadskostnaden för att behandla en patient med paklitaxel är 2 000 kronor.

Företaget har antagit att det inte förekommer någon kassation i sitt grundscenario, vilket i praktiken innebär att det läkemedel som inte förbrukas vid ett tillfälle kan delas och användas för andra patienter.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det är rimligt att anta att någon form av kassation kan uppstå. Därav kommer TLV i sitt grundscenario göra antagandet att injektionsflaskor inte kan delas mellan patienter.

Företaget har i den hälsoekonomiska modellen antagit att Avastin administreras med en dos på 15 mg var tredje vecka i kombination med paklitaxel. Den rekommenderade dosen är 10 mg varannan vecka vilket TLV fått bekräftat av en klinisk expert inom terapiområdet. TLV justerar därför den rekommenderade dosen till 10 mg varannan vecka i sitt grundscenario.

3.2.2

Vårdkostnader och resursutnyttjande

Resursallokering och biverkningshantering för modellens olika stadier har samlats in genom de kliniska studierna OCEANS och AURELIA samt genom en tidigare hälsoekonomisk modell som företaget skickade in när Avastin utvärderades av TLV vid första linjens behandling (Dnr: 3676/2012). Dessa kostnader har räknats fram genom svenska regionala prislistor.

TLV:s bedömning: Vårdkostnader är inte drivande i modellen, och företagets antagande om att de vårdkostnader och resursutnyttjande som används förefaller vara i linje med vad som observerats i tidigare ärenden inom samma terapiområde.

Biverkningar (oönskade händelser)

I de hälsoekonomiska modellerna har kostnader och resursutnyttjande för biverkningar inkluderats. Intervjuer med kliniska experter användes för att validera de applicerade kostnader och resursutnyttjande som biverkningarna kan tänkas ha.

De biverkningar som är inkluderade i de hälsoekonomiska modellerna är de biverkningar som klassas som grad tre eller högre. Kostnaderna är modellerade som en kostnad per modellcykel.

Indirekta kostnader

I vanliga fall ingår indirekta kostnader i form av det produktionsbortfall en sjuk patient kan tänkas ha. Men företaget har valt att inte inkludera indirekta kostnader i de hälsoekonomiska modellerna. Detta på grund av att den genomsnittliga åldern i modellerna är relativt hög samt att TLV vid en tidigare ansökan för Avastin (första linjen) bedömde att samtliga patienter förväntas vara sjukskrivna.

TLV:s bedömning: TLV brukar normalt sett begära att indirekta kostnader ska inkluderas i de hälsoekonomiska modellerna. Men i det här fallet delar TLV företagens uppfattning kring att exkludera de indirekta kostnaderna eftersom det inte skulle påverka resultatet i någon större utsträckning.

4 Resultat

4.1 Företagets grundscenari

Antaganden i företagets grundscenari (platinumkänsliga)

- Företaget använder en tidshorisont på 20 år.
- Företaget antar att läkemedel kan delas mellan patienter och undviker därmed all form av kassation.

Resultatet i företagets grundscenari (platinumkänsliga)

Företaget beräknar kostnaden per vunnet QALY vid andra linjens behandling med Avastin i kombination med gemcitabin och karboplatin jämfört med kombinationen gemcitabin och karboplatin till ungefär 1 340 000 kronor och leder till en QALY vinst på 0,36.

Tabell 6. Resultat i företagets grundscenari (platinumkänsliga)

	Avastin	Gemcitabin + karboplatin	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	519 756 kr	84 413 kr	435 343 kr
Övriga sjukvårdskostnader	240 318 kr	191 572 kr	48 746 kr
Övriga direkta kostnader	- kr	- kr	0 kr
Indirekta kostnader	- kr	- kr	0 kr
Kostnader, totalt	760 074 kr	275 985 kr	484 089 kr
Levnadsår (LY)	3,54	3,07	0,47
QALYs	2,61	2,25	0,36
Kostnad per vunnet levnadsår för Avastin			1 030 433 kr
Kostnad per vunnet QALY för Avastin			1 343 608 kr

4.1.3

Företagets känslighetsanalyser

Företaget har inte presenterat några scenario- eller deterministiska-känslighetsanalyser utan redovisar endast resultat från en probabilistisk känslighetsanalys.

Antaganden i företagets grundscenari (platinum-resistenta)

- Företaget använder en tidshorisont på 20 år.
- Företaget antar att läkemedel kan delas mellan patienter och undviker därmed all form av kassation.
- Företaget antar att doseringen av Avastin är 15 mg per kg givet var tredje vecka.

Resultatet i företagets grundscenari (platinumresistenta)

Företaget beräknar kostnaden per vunnet QALY vid andra linjens behandling med Avastin i kombination med paklitaxel jämfört med paklitaxel till ungefär 550 000 kronor och leder till en QALY vinst på 0,63.

Tabell 7. Resultat i företagets grundscenario (platinumresistenta)

	Avastin + paklitaxel	Paklitaxel	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	313 769 kr	11 879 kr	301 889 kr
Övriga sjukvårdskostnader	106 520 kr	72 574 kr	33 947 kr
Övriga direkta kostnader	- kr	- kr	0 kr
Indirekta kostnader	- kr	- kr	0 kr
Kostnader, totalt	420 289 kr	84 453 kr	335 836 kr
Levnadsår (LY)	2,42	1,46	0,96
QALYs	1,47	0,86	0,62
Kostnad per vunnet levnadsår för Avastin + paklitaxel			348 847 kr
Kostnad per vunnet QALY för Avastin + paklitaxel			545 896 kr

Företagets känslighetsanalyser

4.1 Företaget har inte presenterat några scenario- eller deterministiska-känslighetsanalyser utan redovisar endast resultat från en probabilistisk känslighetsanalys.

4.2 TLV:s grundscenario

4.2.1 Antaganden i TLV:s grundscenario (platinumkänsliga)

- En tidshorisont på 15 år används i TLV:s grundscenario
- TLV antar att det sker kassation (läkemedel kan inte delas mellan patienter)

4.2.2 Resultatet i TLV:s grundscenario (platinumkänsliga)

TLV bedömer den bästa uppskattningen för kostnad per QALY vid andra linjens behandling hos platinumkänsliga patienter till ungefär 1,43 miljoner kronor då Avastin i kombination med gemcitabin och karboplatin jämförs med kombinationen gemcitabin och karboplatin och leder till en QALY vinst på 0,35.

Tabell 8. Resultat i TLV:s grundscenario (platinumkänsliga)

	Avastin + gemcitabin + karboplatin	Gemcitabin + karboplatin	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	544 257 kr	88 333 kr	455 923 kr
Övriga sjukvårdskostnader	238 630 kr	190 446 kr	48 183 kr
Övriga direkta kostnader	- kr	- kr	0 kr
Indirekta kostnader	- kr	- kr	0 kr
Kostnader, totalt	782 886 kr	278 780 kr	504 107 kr
Levnadsår (LY)	3,50	3,04	0,46
QALYs	2,59	2,24	0,35
Kostnad per vunnet levnadsår för Avastin			1 099 262 kr
Kostnad per vunnet QALY för Avastin			1 431 209 kr

TLV:s känslighetsanalyser (platinumkänsliga)

TLV:s känslighetsanalyser indikerar att resultaten är mest känsliga för om den parametriska funktionen Gompertz används för att extrapolera överlevnadskurvorna. Resultaten är också känsliga för om patienter behandlas till progression eller inte. Den behandlingslängd som används i den hälsoekonomiska modellen är taget från den kliniska studien, och många patienter avbröt behandling i förtid till följd av toxicitet eller biverkningar.

Tabell 9. Känslighetsanalyser för platinumkänsliga patienter

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
TLV:s grundscenario		504 107 kr	0,35	1 431 209 kr
Tidshorisont	5 år	488 737 kr	0,24	2 045 719 kr
	10 år	501 637 kr	0,33	1 520 252 kr
	20 år	504 893 kr	0,36	1 401 352 kr
Livskvalitet	Nyttovikter från OCEANS-studien används	504 106 kr	0,30	1 699 179 kr
Behandlingslängd	Behandling till progression	714 553 kr	0,35	2 028 687 kr
Extrapolering	Weibull	476 783 kr	0,29	1 620 390 kr
	Exponentiell	589 239 kr	0,70	838 450 kr
	LogLogistisk	504 106 kr	0,35	1 431 209 kr
	LogNormal	508 007 kr	0,40	1 283 653 kr
	Gamma	484 854 kr	0,34	1 416 685 kr
	Gompertz	471 693 kr	0,22	2 151 662 kr

4.2.4 Antaganden i TLV:s grundscenario (platinumresistenta)

- TLV använder en tidshorisont på 15 år.
- TLV använder den dosering som återfinns i SPC för Avastin, vilket innebär 10 mg per kg varannan vecka.
- TLV antar att det sker kassation (läkemedel kan inte delas mellan patienter).

4.2.5

Resultatet i TLV:s grundscenario (platinumresistenta)

TLV bedömer den bästa uppskattningen för kostnad per QALY vid andra linjens behandling hos platinumresistenta patienter till ungefär 580 000 kronor då Avastin i kombination med paklitaxel jämförs med paklitaxel och leder till en QALY vinst på 0,62.

Tabell 10. Resultat i TLV:s grundscenario (platinumresistenta)

	Avastin + paklitaxel	Paklitaxel	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	337 543 kr	18 171 kr	319 372 kr
Övriga sjukvårdskostnader	129 673 kr	89 281 kr	40 392 kr
Övriga direkta kostnader	- kr	- kr	0 kr
Indirekta kostnader	- kr	- kr	0 kr
Kostnader, totalt	467 216 kr	107 452 kr	359 764 kr
Levnadsår (LY)	2,42	1,46	0,96
QALYs	1,47	0,86	0,62
Kostnad per vunnet levnadsår för Avastin			373 701 kr
Kostnad per vunnet QALY för Avastin			584 790 kr

TLV:s känslighetsanalyser (platinumresistenta)

4.2 TLV:s känslighetsanalyser indikerar att resultaten är mest känsliga för om patienter behandlas till progression eller inte. Den behandlingstid som används i den hälsoekonomiska modellen är taget från den kliniska studien, och många patienter avbröt behandling i förtid till följd av toxicitet eller biverkningar.

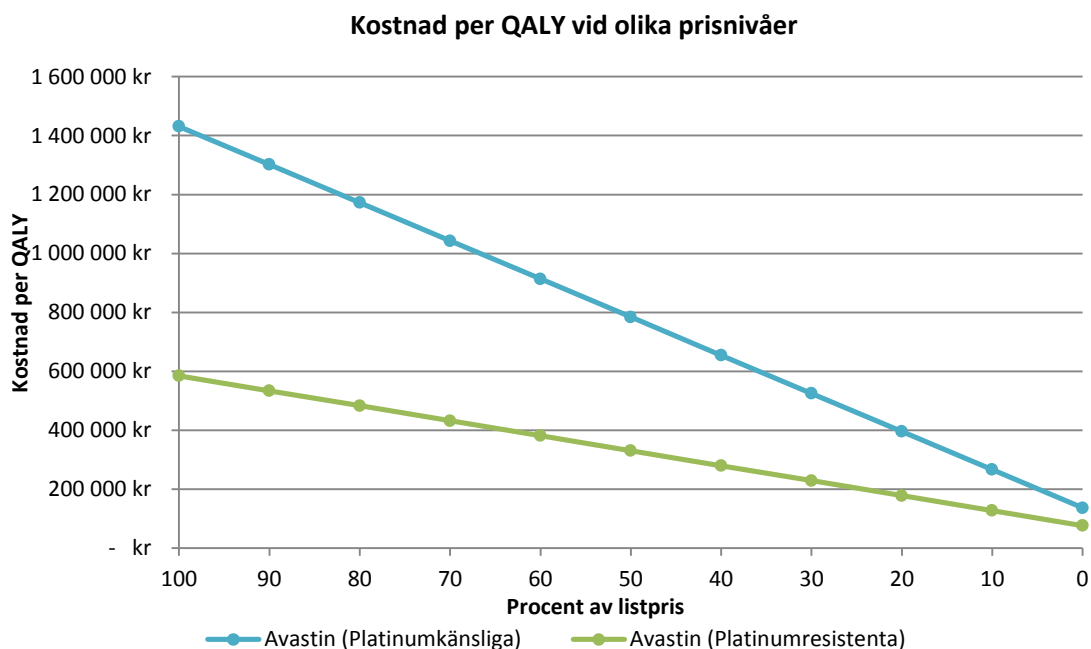
Tabell 11. Känslighetsanalyser för platinumresistenta patienter

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
TLV:s grundscenario		359 764 kr	0,615	584 790 kr
Tidshorisont	5 år	351 247 kr	0,475	740 018 kr
	10 år	358 026 kr	0,586	611 279 kr
	20 år	360 357 kr	0,625	576 307 kr
	Ingen ökad överlevnad efter progression	342 461 kr	0,321	1 065 899 kr
Livskvalitet	Samma nyttovikter för båda behandlingsarmarna	359 764 kr	0,575	625 287 kr
Behandlingslängd	Behandling till progression	675 357 kr	0,615	1 097 781
Dosering	15 mg/kg var tredje vecka	350 391 kr	0,615	569 554 kr
Extrapolering	Weibull	357 349 kr	0,541	660 494 kr
	Exponentiell	361 929 kr	0,637	568 603 kr
	LogLogistisk	360 451 kr	0,664	543 041 kr
	LogNormal	359 764 kr	0,615	584 790 kr
	Gamma	358 044 kr	0,588	608 565 kr
	Gompertz	353 772 kr	0,478	739 391 kr
Cross-over	Inte justerad för cross-over	353 926 kr	0,516	685 844 kr

Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

För att tydliggöra vilken effekt priset på Avastin har på kostnaden per vunnet QALY har TLV utfört modellanalyser vid olika prisnivåer. Analyserna utgår från de läkemedelskostnader som redovisas i avsnittet för kostnader och resursutnyttjande. Läkemedelskostnader för Avastin räknas gradvis nedåt tills produkten tillhandahålls helt utan kostnad av företaget.

Figur 8 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer



4.2.8 Osäkerhet i resultaten

Osäkerheten i resultaten härstammar från den effekt Avastin kan tänkas ha bortom tidsperioden som omfattas av de kliniska studierna. Både OCEANS- och AURELIA-studierna tillät cross-over vilket gör det svårt att dra konkreta slutsatser kring den effekt Avastin kan tänkas ha på total överlevnad.

Ytterligare en aspekt som behöver belysas är hur länge patienter behandlas, Avastin är indicerat som behandling fram till progression men många patienter i de kliniska studierna avbröt sin behandling till följd av toxicitet, biverkningar eller andra skäl vilket medför att läkemedelskostnaderna sjunker.

4.3 Budgetpåverkan

Baserat på en nyligen genomförd marknadsundersökning (TNS Sifo Navigare) uppskattar företaget att --- nya patienter med platinumkänsligt återfall och --- patienter med platinumresistent återfall beräknas vara aktuella för behandling med Avastin per år. Till listpris motsvarar detta en årlig läkemedelskostnad på cirka --- för platinumkänsliga patienter och en årlig läkemedelskostnad på cirka --- för platinumresistenta patienter.

4.4 Samlad bedömning av resultaten

Företaget bedömer kostnaden per vunnet QALY till ungefär 1,34 miljoner kronor för indikationen platinumkänsliga patienter och till ungefär 550 000 kronor för platinumresistenta patienter. Det finns osäkerheter i underlaget och de härstammar från den effekt Avastin kan tänkas ha bortom den tidsperiod som omfattas av de kliniska studierna.

TLV bedömer kostnaden per vunnet QALY till ungefär 1,4 miljoner kronor för indikationen platinumkänsliga patienter och till ungefär 580 000 kronor för platinumresistenta patienter. TLV:s resultat grundar sig på Avastins listpris.

5 Utvärdering från myndigheter i andra länder

Platinumkänsliga:

Scottish Medicines Consortium (SMC) i Skottland rekommenderar inte användning av Avastin hos patienter med platinumkänslig ovarialcancer.

“The submitting company's justification of the treatment's cost in relation to its health benefits was not sufficient to gain acceptance by SMC”.

https://www.scottishmedicines.org.uk/SMCAdvice/Advice/853_13_bevacizumab_Avastin/bevacizumab_Avastin

The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) i Storbritannien rekommenderar inte användning av Avastin hos patienter med platinumkänslig ovarialcancer.

“NICE looks at how well treatments work, and also at how well they work in relation to how much they cost the NHS. NICE applies special considerations to treatments that can extend the lives of people who are nearing the end of their life. Bevacizumab does not provide enough benefit to patients to justify its high cost, and did not qualify for special consideration, so NICE did not recommend it.”

<https://www.nice.org.uk/guidance/ta285>

Platinumresistenta:

Scottish Medicines Consortium (SMC) accepterar användning av Avastin hos patienter med platinumresistent ovarialcancer under förutsättningen att det används tillsammans med paklitaxel.

https://www.scottishmedicines.org.uk/SMCAdvice/Advice/1063_15_bevacizumab_Avastin/bevacizumab_Avastin

6 Den etiska plattformen

TLV:s bedömningar utgår från en etisk plattform med tre grundläggande principer: *människovärdesprincipen* - att vården ska respektera alla människors lika värde, *behovs- och solidaritetsprincipen* – att de som har de största medicinska behoven ska ha mer av vårdens resurser än andra patientgrupper samt *kostnadseffektivitetsprincipen* – att kostnaderna för att använda ett läkemedel ska vara rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter.

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

7 Referenser

- [1] R. C. i. samverkan. (2015). *Nationellt vårdprogram Äggstockscancer* Available: https://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/gynekologi/aggstockscancer/natvp_ovarialcancer_v2.0_3jun15_final.pdf
- [2] E. M. Agency. (2012). *Assessment report Avastin Procedure No.: EMEA/H/C/000582/II/0046*. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000582/WC500135200.pdf
- [3] E. M. Agency. (2014). *Assessment report Avastin, Procedure No. EMEA/H/C/000582/II/0063*. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000582/WC500171489.pdf
- [4] E. M. Agency. (2015). *Produktresumé Avastin*. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/sv_SE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf
- [5] C. Aghajanian, S. V. Blank, B. A. Goff, P. L. Judson, M. G. Teneriello, A. Husain, *et al.*, "OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer," *J Clin Oncol*, vol. 30, pp. 2039-45, Jun 10 2012.
- [6] E. Pujade-Lauraine, F. Hilpert, B. Weber, A. Reuss, A. Poveda, G. Kristensen, *et al.*, "Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial," *J Clin Oncol*, vol. 32, pp. 1302-8, May 1 2014.
- [7] R. Crott and A. Briggs, "Mapping the QLQ-C30 quality of life cancer questionnaire to EQ-5D patient preferences," *Eur J Health Econ*, vol. 11, pp. 427-34, Aug 2010.