

# Zytiga (abirateron)

## Hälsoekonomiskt kunskapsunderlag

### **Utvärderad indikation**

Metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos män vars sjukdom har progredierat under eller efter en docetaxelbaserad kemoterapiregim.

# Klinikläkemedelsprojektet

---

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

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

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

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

**Gunilla Hulth-Backlund**  
Generaldirektör, TLV

**Projektgrupp:**

Jonathan Lind Martinsson (hälsoekonom), Gunilla Eriksson (medicinsk utredare), Björn Södergård (medicinsk utredare) och Johanna Mörnefält (jurist).

**Vetenskaplig expert:**

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

Företag: Janssen-Cilag AB

Diarienummer: 3140/2011

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

## TLV:s bedömning och sammanfattning

---

- Zytiga är ett läkemedel för behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos män vars sjukdom har progredierat under eller efter en docetaxelbaserad kemoterapiregim.
- TLV bedömer att symptomlindrande behandling med prednisolon/prednison (d.v.s. bästa möjliga omvårdnad) är det mest relevanta jämförelsealternativet till behandling med Zytiga.
- Behandling med Zytiga i kombination med låg dos prednisolon/prednison har visat förlängd total överlevnad jämfört med placebo.
- Studiens sekundära effektmått som PSA (prostata-specifikt antigen) progression, radiologisk progressionsfri överlevnad och PSA-respons är statistiskt signifikanta till Zytigas fördel, och Zytiga har förhållandevis god biverkningsprofil.
- Zytiga medför i genomsnitt en ökning av hälsorelaterad livskvalitet på 0,045 enligt estimat från den kliniska studien.
- Det beräknade medelvärdet för ökad överlevnad är i huvudanalysen 5,3 månader när överlevnadsdata från studien extrapoleras över tid.
- Den skattade behandlingsvinsten gentemot behandling med endast prednisolon/prednison är 0,38 QALY i företagets huvudanalys.
- Priset för Zytiga som används i den hälsoekonomiska modellen är 30 989,50 kr per förpackning (120 tabletter).
- Företaget gör antagandet att man avbryter behandling med Zytiga omgående vid progression. I TLV:s huvudanalys räknar TLV med två förpackningar extra per patient. Det finns ett flertal faktorer som talar för att behandlingen skulle fortsätta under en något längre tidsperiod än vad företaget räknar med, och att alla sålda förpackningar inte kommer att förbrukas.
- Företagets analys ger ett utfall på 1 160 000 kronor per vunnen QALY. Det förutsätter att man sätter ut behandlingen med Zytiga enligt de kriterier som ligger till grund för EMA godkännandet.
- TLV anser att det mest troliga utfallet är en ökad kostnad per vunnen QALY på 1 300 000 kronor, med hänsyn taget till att två ytterligare läkemedelsförpackningar används per patient.
- Osäkerheten i resultaten är hög, eftersom att läkemedelskostnaden för Zytiga kan variera kraftigt på grund av behandlingens längd. Det finns även en osäkerhet i patienternas överlevnad under en längre tidsperiod än Zytigas registreringsstudie.

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

# Innehåll

---

<b>1</b>	<b>Klinisk sammanfattning</b>	<b>1</b>
1.1	Läkemedlet	1
1.1.1	Indikation	1
1.1.2	Verkningsmekanism	1
1.1.3	Dosering/administrering	1
1.1.4	Biverkningar	1
1.2	Klinisk dokumentation som ligger till grund för den hälsoekonomiska modellen	1
1.3	Jämförelsealternativ	3
<b>2</b>	<b>Hälsoekonomisk modell</b>	<b>4</b>
2.1	Effektmått: Överlevnad	4
2.2	Livskvalitet och nyttovikter	7
2.3	Kostnader	8
2.3.1	Läkemedelskostnad och behandlingstid	8
<b>3</b>	<b>Resultat från den hälsoekonomiska modellen</b>	<b>11</b>
3.1	Resultat med förlängd överlevnad beräknad till fem månader	11
3.2	Resultat med förlängd överlevnad beräknad till åtta månader	12
3.3	Osäkerhet i modellen	12
<b>4</b>	<b>Kostnad per vunnen QALY vid olika prisnivåer</b>	<b>13</b>
<b>5</b>	<b>Kommentarer från vetenskapliga experter och myndigheter</b>	<b>14</b>
<b>6</b>	<b>Övriga frågeställningar</b>	<b>15</b>
	<b>Referensförteckning</b>	<b>16</b>
	<b>Bilagor</b>	<b>1</b>
	Bilaga 1 Kompletterande grafer	1
	Bilaga 2 Introduktion till hälsoekonomisk utvärdering	2

# 1 Klinisk sammanfattning

---

## 1.1 Läkemedlet

### 1.1.1 Indikation

Zytiga är tillsammans med prednison eller prednisolon indicerat för behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos vuxna män vars sjukdom progredierat under eller efter en docetaxelbaserad kemoterapi.

### 1.1.2 Verkningsmekanism

Abirateronacetat är den aktiva substansen i Zytiga och gör att kroppen slutar producera testosteron. Abirateron blockerar ett enzym, CYP17, (17 $\alpha$ -hydroxylas/C17, 20-lyas). Enzymet uttrycks i och krävs för androgen biosyntes i testikel-, binjure- och prostatatumörvävnad. Ungefär 90-95 % av cirkulerande testosteron produceras i testiklarna och cirka 5-10 % är producerade av binjurarna. När produktionen av testosteron stoppas sker tillväxten av cancer långsammare.

### 1.1.3 Dosering/administrering

Innan behandlingen påbörjas ska serumtransaminaser (leverenzym) kontrolleras. Mätningarna ska genomföras varannan vecka de första tre månaderna och därefter varje månad.

Enligt produktresumén är den rekommenderade dosen 1000 mg, dvs. 4 tabletter á 250 mg en gång dagligen. Zytiga ska ges tillsammans med lågdos prednison eller prednisolon.

### 1.1.4 Biverkningar

De vanligaste biverkningarna vid användningen av läkemedlet är perifert ödem, hypokalemi, högt blodtryck och urinvägsinfektion. Samtidig behandling med kortikosteroider minskar förekomsten och svårighetsgraden av dessa läkemedelsbiverkningar. Andra vanliga rapporterade biverkningar är t ex förhöjda värden av leverenzym, hypertriglyceridemi, och hjärtsvikt.

## 1.2 Klinisk dokumentation som ligger till grund för den hälsoekonomiska modellen

En studie [1] har visat att kombinationsbehandling med Zytiga plus lågdos prednisolon/prednison har förlängd total överlevnad på 3,9 månader (median) jämfört med placebo i kombination med prednisolon/prednison. Studien var randomiserad, dubbelblind och placebokontrollerad.

Zytiga studerades i kombination med prednisolon/prednison för behandling av patienter med metastaserad kastrationsresistent (dvs patienter har blivit resistenta mot hormonbehandlingen och sjukdomen fortskrider trots pågående hormonbehandling) prostatacancer. Till studien inkluderades 1195 patienter som tidigare genomgått en eller två kemoterapibehandlingar (inkl. docetaxelbehandlingar). Om patienten genomgått två docetaxelbehandlingar räknades det i studien som en behandling. Om patienten genomgått en docetaxelbehandling samt en mitoxantronbehandling räknades det i studien som två behandlingar. Patienterna använde en GnRH-analog (gonadotropin-frisättande hormon analog) eller hade tidigare genomgått orkiektomi (kirurgiskt bortagande av testikeln). Det var inget krav på att patienterna skulle ha visat sjukdomsprogression med docetaxel eftersom toxicitet från denna behandling kan ha lett till utsättning. Bisfosfonater var tillåtet under studiens gång om behandlingen hade påbörjats före studiens första dag. Patienter som tidigare hade behandlats med ketokonazol exkluderades från studien. Lägre responsfrekvens kan förväntas hos patienter som tidigare har behandlats med ketokonazol.

Medianåldern hos patienterna var 69 år. Ungefär 90 % av patienterna hade en funktionsstatuspoäng på 0-1 på ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) skalan<sup>A</sup>. 70 % av patienterna hade tidigare behandlats med en cytotoxisk kemoterapi (docetaxel) och 30 % hade genomgått två olika kemoterapibehandlingar.

Patienterna randomiserades till Zytiga 1000 mg (4 tabletter á 250 mg 1 gång dagligen) plus 5 mg prednisolon 2 gånger dagligen eller placebo plus 5 mg prednisolon 2 gånger dagligen. Randomiseringen stratifierades bland annat avseende ECOG, BPI-SF<sup>B</sup>, antal kemoterapibehandlingar samt hur progression fastställdes inför studiens början (enbart PSA-progression alternativt radiologisk progression med eller utan PSA-progression). Zytiga gavs i cykler om 28 dagar. Behandlingen fortsatte fram till sjukdomsprogression, oacceptabla biverkningar, patienten inte följde behandlingen/studien eller att patienten inte längre godkände att delta i studien.

Studiens primära effektmått var total överlevnad. Med total överlevnad avsågs tiden från randomisering fram till död oavsett orsak. I en analys som genomfördes efter att 552 dödsfall rapporterats hade 42 % (n=333) i Zytiga-gruppen och 55 % (n=219) i placebogruppen avlidit (se tabell 1). En statistisk signifikant förbättring av medianen av total överlevnad sågs i Zytiga-gruppen jämfört med placebogruppen, 14,8 månader respektive 10,9 månader. En uppdaterad analys visade total överlevnad i median 15,8 månader i Zytiga-gruppen och 11,2 månader i placebogruppen.

I registreringsstudien var det 19 % i Zytiga-gruppen och 23 % i placebogruppen som avbröt behandlingen på grund av biverkningar.

Tabell 1 Överlevnadsanalys

	Zytiga (n=797)	Placebo (n=398)
<b>Primär överlevnadsanalys</b>		
Dödsfall (%)	333 (42%)	219 (55%)
Censurerade	464 (58%)	179 (45%)
Medianöverlevnad månader	14,8 (95% KI:14,1-15,4)	10,9 (95% KI:10,2-12,0)
Riskkvot	0,646 (95% KI:0,543-0,768)	
p-värde	<0,001	
<b>Uppdaterad överlevnadsanalys (längre uppföljningstid och vissa placebobehandlade kunde enligt protokoll gå över till Zytiga-behandling)</b>		
Dödsfall (%)	501 (63%)	274 (69%)
Medianöverlevnad månader	15,8 (95% KI:14,8-17,0)	11,2 (95% KI:10,4-13,1)
Riskkvot	0,740 (95% KI:0,638-0,859)	

Med censurerade patienter avses patienter där man inte registrerat ett dödsfall. Gruppen består till större delen av patienter som levde när studien avslutades. Det är inte detsamma som att de överlevt hela studielängden, eftersom de kan rekryterats till studien vid olika tidpunkter. Det kan också vara patienter som utgått ur studien av olika skäl innan ett dödsfall noterats.

Studiens sekundära effektmått var bland annat tid till PSA progression (bekräftat 25 procentig ökning från patientens utgångsläge), radiologisk progressionsfri överlevnad och svarskvot

<sup>A</sup> ECOG skalan är en skala där patienternas funktionsstatus skattas. Skalan graderas från 0-5, där 0 betyder full daglig aktivitet, och 5 är död.

<sup>B</sup> BPI-SF (Brief Pain Inventory-Short Form) är ett smärtformulär med 9 frågor där patienten får bedöma smärtintensiteten och hur smärtan påverkar det dagliga livet samt sömnen. 0-3 är frånvarande smärta, och 4-10 är närvarande smärta.

för totalt PSA (minst en 50-procentig minskning från patientens utgångsläge). Samtliga sekundära effektmått vara signifikanta till Zytigas fördel.

Mediantid till PSA-progression var 10,2 månader för Zytiga-gruppen och 6,6 månader för placebogrupper (HR=0,58; 95% KI:[0,462-0728], p<0,0001).

Mediantid till radiologisk progressionsfri överlevnad var 5,6 månader för Zytiga-gruppen och 3,6 månader för placebogrupper. (HR=0,67; 95% KI: [0,585-0776], p<0,0001).

Andel patienter som en smärtlindrande effekt var högre i Zytiga-gruppen jämfört med placebogrupper (44 % resp. 27 %, p=0,0002). Andelen patienter med tilltagande smärta var också lägre för Zytiga-gruppen jämfört med placebogrupper vid 6, 12 respektive 18 månader efter behandlingsstart.

### 1.3 Jämförelsealternativ

TLV har fått uppdraget av NLT gruppen att sammanställa ett hälsoekonomiskt kunskapsunderlag för Zytiga. NLT gruppen har inte preciserat vilket jämförelsealternativ som de vill att Zytiga ska jämföras med.

Enligt TLV:s allmänna råd om ekonomiska utvärderingar (LFNAR 2003:2) "bör kostnader och hälsoeffekter vid användning av det aktuella läkemedlet jämföras med de i Sverige mest relevanta alternativa behandlingarna (t.ex. de mest använda). Det kan vara läkemedelsbehandling, annan behandling eller ingen behandling alls."

Företaget har anfört att behandling med cabazitaxel (Jevtana) är huvudalternativet att jämföra abirateron (Zytiga) med. Cabazitaxel har exakt samma indikation som Zytiga och godkändes av EMA den 17 mars 2011.

Företaget har även jämfört Zytiga-behandling med bästa möjliga omvårdnad, vilket i det här fallet innebär behandling endast med symptomlindrande prednisolon/prednison.

**TLV:s bedömning:** TLV anser att det mest relevanta jämförelsealternativet för Zytiga är ingen behandling alls (det vill säga bästa möjliga omvårdnad) och inte Jevtana som företaget har hävdad. Företaget har frågat åtta svenska onkologer/urologer om de tror att de kommer att erbjuda sina patienter Jevtana. Endast tre av de tillfrågade läkarna svarade att de tror att de kommer att göra det.

Jevtana är inte prövat av TLV och har en okänd kostnadseffektivitet och endast en mindre andel av den estimerade patientpopulationen behandlas med cabazitaxel i dagsläget. Därför anser TLV inte detta vara ett relevant jämförelsealternativ.

Zytiga är tillsammans med prednison eller prednisolon indicerat för behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos vuxna män vars sjukdom progredierat under eller efter en docetaxelbaserad kemoterapi. Detta betyder att de har fått hormonbehandling för att minska testosteronproduktionen men att frånvaron av testosteron inte längre håller canceren tillbaka (kastrationsresistent). Vid kastrationsresistent prostatacancer har taxaner (docetaxel) visats ge en förlängning av överlevnaden på ett par månader jämfört med en kombination av mitoxantron och kortison. De patienter som är aktuella för Zytiga har inte längre effekt av docetaxelbaserad kemoterapi. För dessa patienter kvarstår alltså en palliativ behandling som syftar till att förbättra patientens livskvalitet (innan Zytiga och Jevtana fanns på marknaden).

## 2 Hälsoekonomisk modell

För en introduktion till hälsoekonomi och hälsoekonomiska bedömningar hänvisas till bilaga 3.

Modellen företaget konstruerat och lämnat in till TLV bygger på den kliniska studien COU-AA-301 [1].

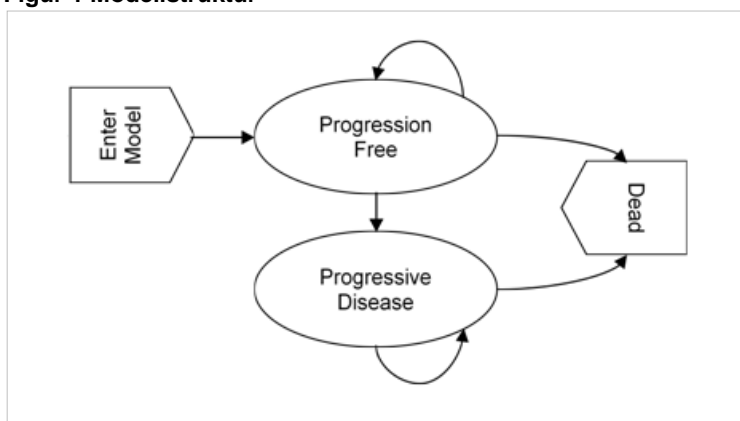
Det som driver kostnaden per QALY i modellen är framförallt förlängd överlevnad och kostnaden för Zytiga. Som relevant jämförelsealternativ används behandling med endast symtomlindrande prednisolon/prednison enligt avsnitt 1.3. Kostnader och effekter har diskonterats med 3 % i modellen.

Modellens tidshorisont är tio år. Överlevnaden i modellen är däremot så kort att resultaten inte skiljer sig nämnvärt med tidshorisonter så långt ner som tre år.

Företagets överlevnadsmodell har tre stadier: progressionsfri, progredierad sjukdom och död (Figur 1). Alla patienter går in i modellen i det progressionsfria stadiet. Progressionsfri i modellen innebär att man inte gått in i det allra sista skedet av sjukdomen. Övergångssannolikheterna mellan stadierna bygger på effektmått total överlevnad och progressionsfri överlevnad från den kliniska studien. En cykel i modellen är tre veckor lång.

Företaget har tilldelat patienterna i modellen liknande karaktäristika som i den kliniska studien. Den redovisade modellen använder effekten för subgruppen som tidigare erhållit enbart *en* kemoterapi (om patienterna behandlats två gånger med docetaxel räknades det som en kemoterapi). Vid inträde i modellen är patienternas genomsnittsalder 69 år.

Figur 1 Modellstruktur



### TLV:s bedömning:

Modellstrukturen är enkel även om modellen som helhet är komplex. Modellen illustrerar de viktigaste faktorerna som skiljer sig åt mellan jämförelsealternativen på ett tillfredställande sätt.

### 2.1 Effektmått: Överlevnad

För att dra slutsatser om klinisk effekt i överlevnadsstudier räcker det vanligtvis med att jämföra *medianvärden* och riskkvoter. Man får oftast inte fram överlevnad som *medelvärde* i



den här typen av studier, eftersom man i så fall är tvungen att vänta tills alla patienter i studien avlidit. Därför behöver man extrapolera den beräknade andelen överlevande över tid om man ska kunna dra hälsoekonomiska slutsatser ur ett livslångt perspektiv.

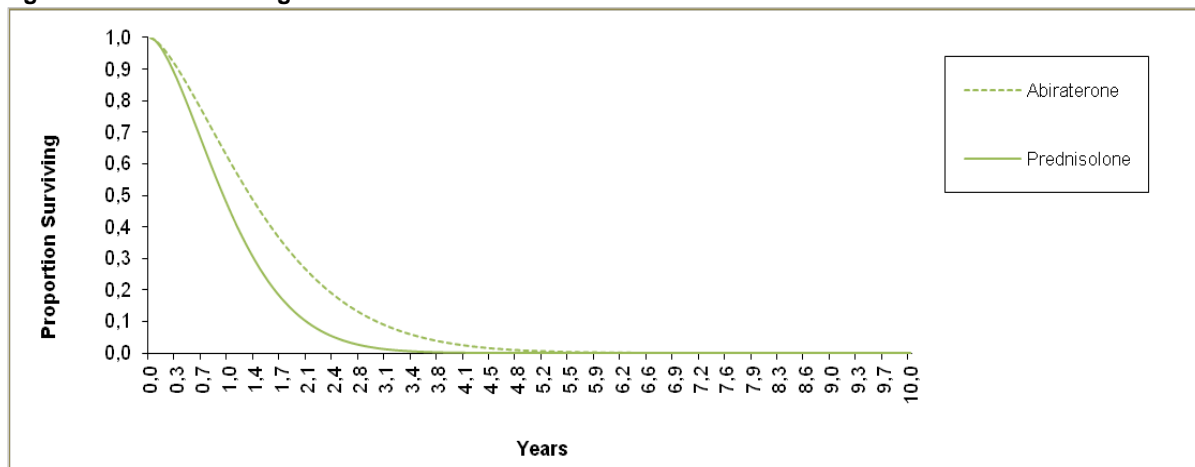
Företaget har använt två metoder för att beräkna medelvärden i överlevnad. Bägge metoderna innebär att en sannolikhetsfördelning anpassas efter data från Kaplan-Meier kurvan för total överlevnad i den kliniska studien (se bilaga 2).

### Överlevnad extrapolerad med Weibullfördelning

I företagets huvudscenario har man använt en Weibullfördelning för att extrapolera och som ersätter hela datamängden, även under den period då data från den kliniska studien finns. Fördelningen är testad med ett statistiskt test för att passa tillgänglig data (Akaike's Information Criterion).

Den metoden ger en beräknad behandlingstvinst på drygt fem ytterligare levnadsmånader med Zytiga (Figur 2).

Figur 2 Weibullfördelning som beräknar ökad överlevnad till fem månader



### TLV:s bedömning:

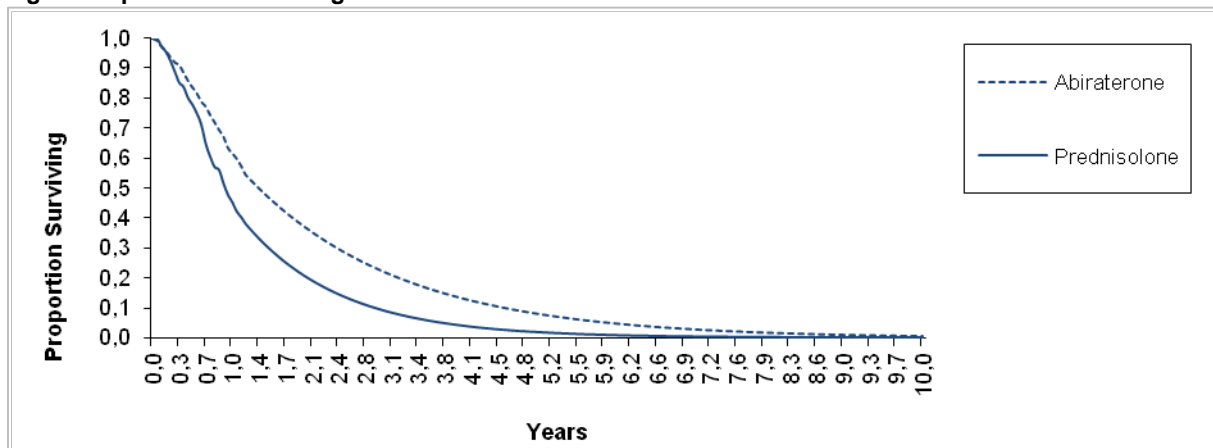
Weibullfördelningen är en vanlig sannolikhetsfördelning när man projicerar överlevnad framåt över tid. Det beror främst på att den är flexibel och kan anpassas med olika risker för att avlida vid olika tidpunkter. Företaget har dessutom testat datamängden för att signifikant kunna tillhöra den aktuella Weibullfördelningen. TLV anser därför att den här metoden bör ligga till grund för huvudanalysen i den hälsoekonomiska modellen.

### Överlevnad beräknad med exponentialfördelning (konstant risk)

Företaget har lämnat in en känslighetsanalys där medelvärdet i överlevnad har estimerats genom att använda data från studien fram till dess att 10 % av individerna fanns kvar, och därefter använt en exponentialfördelning med konstant risk att avlida vid ett givet tillfälle.

Den metoden ger en beräknad behandlingstvinst på drygt åtta extra levnadsmånader med Zytiga (Figur 3).

Figur 3 Exponentialfördelning som beräknar ökad överlevnad till åtta månader



**TLV:s bedömning:** Exponentialfördelningen är inte lika flexibel eftersom risken för att avlida är konstant vid alla tidpunkter. När man lyckats identifiera en mer flexibel sannolikhetsfördelning kan exponentialfördelningen i det här fallet ses som en känslighetsanalys, vilket företaget också har använt den till.

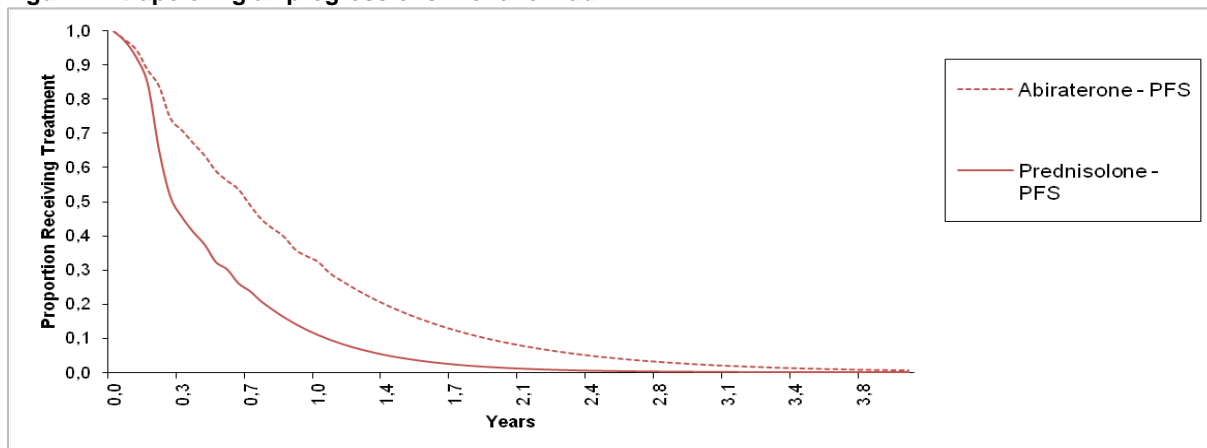
Däremot ska det poängteras att det verkliga utfallet i överlevnad kan visa sig vara annorlunda än vad någon av de bägge metoderna ger. Metoderna är tekniska hjälpmedel som är vanliga när man modellerar framtida överlevnad, men bör alltid användas med försiktighet. En bedömning av rimligheten i resultaten behöver för det mesta göras baserat på klinisk erfarenhet som till exempel sjukdomens naturalförlopp [2].

### Progressionsfri överlevnad

För att extrapolera progressionsfri överlevnad användes faktiska data ur studien tills 15 % av individerna återstod. Därefter extrapolerades progressionsfri överlevnad med en exponentialfördelning med konstant risk för att progrediera (Figur 4).

Skillnaden i tid i progressionsfritt stadie beräknas då till knappt fem månader. Större delen av behandlingsvinsten i ökade levnads månader ligger i progressionsfritt stadie.

Figur 4 Extrapolering av progressionsfri överlevnad



## 2.2 Livskvalitet och nyttovikter

Nyttovikterna påverkar resultaten från modellen förhållandevis lite vid mindre förändringar. En sänkning på till exempel 0,05 i nyttovikt vid behandlingsstart ökar kostnadseffektkvoten med 66 000 kr/QALY i företagets grundscenari. Med anledning av det kan resonemanget kring nyttovikten nedan framstå som onödigt långt, men finns med i sin helhet eftersom hälsorelaterad livskvalitet är ett centralt mått i TLV:s bedömningar.

### Översättning av FACT-P till EQ-5D

I den kliniska studien användes formuläret FACT-P<sup>c</sup> som instrument för att mäta livskvalitet. Instrumentet liknar EQ-5D och har fem dimensioner med sammanlagt 39 frågor: fysiskt välbefinnande, socialt välbefinnande, känslomässigt välbefinnande, funktionellt välbefinnande samt övrigt. Poängskalan i FACT-P går från 0 – 156, där ett högre värde indikerar högre nytta. Det finns för närvarande ingen validerad metod att estimerar nyttovikter direkt från FACT-P. Företaget har använt en databas, Adelphi dataset, från fem europeiska länder (Sverige ingår inte), som innehåller både FACT-P och EQ-5D. Därefter har en regressionsanalys använts för att omvandla resultat från FACT-P till EQ-5D.

Företaget har hämtat tekniken från en studie av Wu et al. (2007) [3]. Däremot kunde inte algoritmerna i den appliceras direkt på livskvalitetsdata från Zytiga-studien eftersom det gav en genomsnittlig nyttovikt på över ett, vilket är orimligt eftersom skalan går från noll till ett.

Med ovanstående metod har nyttovikten för progressionsfritt stadiet i modellen estimerats till 0,78. Skillnaden i nyttovikt mellan Zytiga och endast prednisolon/prednison estimerades även den på det här sättet till 0,045, vilket följaktligen är behandlingens uttryckt i nytta. Varje allvarlig biverkning värderades på samma sätt med en nyttoförlust på 0,078 i modellen.

### EQ-5D resultat hos svenska patienter

Företaget har kompletterat med opublicerad data från licensförskrivningsprogrammet för Zytiga på Karolinska Universitetssjukhuset. 33 patienter besvarade där EQ-5D vid behandlingsstart och hos dem var den genomsnittliga hälsorelaterade livskvaliteten 0,73.

### Livskvalitet vid progredierad sjukdom

För stadiet progredierad sjukdom har företaget satt nyttovikten till 0,50. Det är ett estimat baserat på en studie där hälsorelaterad livskvalitet mätts för svenska patienter som senare avlidit i prostatacancer [4].

**TLV:s bedömning:** Att använda EQ-5D, time trade-off eller standard gamble i den kliniska studien hade varit de bästa alternativen för att mäta livskvalitet.

Metoden att omvandla resultat från FACT-P till EQ-5D är inte validerad med hjälp av flera olika datakällor. Därmed inte sagt att metoden inte fungerar, men den har däremot inte bekräftats med hjälp av andra databaser som innehåller både EQ-5D och FACT-P. Det faktum att företaget misslyckades att applicera algoritmerna från Wu et. al direkt på data för Zytiga sänker trovärdigheten i metoden.

När det gäller skillnaden i hälsorelaterad livskvalitet mellan Zytigapatienterna och placeboarmen på 0,045, så visar det redovisade underlaget att det finns en skillnad mätt med FACT-

---

<sup>c</sup> FACT-P: The Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate

P. Om den hade blivit något högre eller lägre mätt direkt med EQ-5D är inte drivande i den hälsoekonomiska modellen i det här fallet. Osäkerheten i om estimatet skulle vara en överskattning är ändå låg givet det korta utfallsrummet (0 – 0,045).

Samtidigt framstår den estimerade nyttovikten i progressionsfritt stadium på 0,78 som väl hög för åldersgruppen. Den kan mycket väl bli lägre om det mättes med EQ-5D på svenska patienter. I den referens som företaget använt till progredierat stadium (0,50) finns en uppgift på att patienter vid en tidpunkt som motsvarar modellens utgångspunkt skulle kunna vara strax under 0,60. Studien är utförd mellan 1999 och 2001, och det är inte säkert att den är utförd på patienter som skulle vara aktuella för behandling med Zytiga idag. Det är dock en stor skillnad mot företagets estimat från den kliniska studien för Zytiga.

Den nyligen utförda svenska mätningen med Zytiga-patienter tyder dock på att nyttovikten som skattats i modellen ändå kan vara rimlig. Mätningen har fördelen att den är utförd på svenska patienter vid behandlingsstart. Däremot är den relativt liten och eventuell bias i urvalet kan inte bedömas.

TLV bedömer osäkerheten som mycket hög i estimatet av nyttovikten vid utgångspunkten, eftersom det förekommer tre olika uppgifter som alla kan ifrågasättas i sammanhanget. Det får dock relativt liten påverkan på utfallet förutom vid väldigt stora avvikelser. Det finns med andra ord ingen avgörande anledning att ifrågasätta företagets nyttovikt på 0,78 i modellen genom känslighetsanalyser.

## 2.3 Kostnader

De kostnader som driver modellen är framför allt läkemedelskostnaden för Zytiga och indirekta kostnader (d.v.s. alla samhällsekonomiska konsekvenser som inte har med själva sjukdomen att göra). Dessa påverkas i hög utsträckning också beroende på hur man estimerar ökad överlevnad i stycke 2.1. De flesta andra kostnader är lika mellan Zytiga och enbart prednisolon/prednison. De kostnader som redovisas här kommer från huvudanalysen med överlevnad beräknad med en Weibullfördelning.

### 2.3.1 Läkemedelskostnad och behandlingstid

Den totala läkemedelskostnaden för Zytiga i företagets modell blir ca 320 000 kronor per patient. En förpackning räcker 30 dagar och kostar 30 989,50 kronor. Företaget antar att man avbryter behandlingen vid progression och modellen genererar inga kostnader för Zytiga i progredierat stadium. Till det tillkommer ytterligare läkemedelskostnader på 33 000 kronor för prednisolon/prednison vid Zytiga-behandling. Motsvarande kostnad för behandling med endast prednisolon/prednison är 26 000 kronor, något lägre på grund av skillnad i överlevnad och därmed behandlingstid.

Läkemedelskostnaden för Zytiga baseras på att patienter behandlas så länge sjukdomen är stabil och sätts ut vid progression. Progression i modellen definieras på samma sätt som i den kliniska studien, det vill säga genom höjda PSA-värden, radiologisk progression och symptomatisk/klinisk bedömning.

Företaget har även lämnat in en kartläggning över PM och behandlingsrutiner i svensk sjukvård. Det framgår av dessa att flera sjukvårdsregioner och i vissa fall enskilda landsting har formulerade utsättningskriterier, framförallt för utvärdering av initial respons efter två eller tre månader. Hur långtidsuppföljningen av patienterna bör ske är däremot inte lika tydlig. I vissa fall har också register över patienter som behandlas med Zytiga upprättats.

## Licensförskrivningsprogrammet på Karolinska Universitetssjukhuset

Företaget har inkommit med en sammanfattning om licensförskrivningsprogrammet för abirateronacetat på onkologiska kliniken Karolinska Universitetssjukhuset, författad av Sten Nilsson, professor/överläkare och tumörgruppsansvarig för prostatacancer vid onkologiska kliniken.

Programmet startade i februari 2011 och följer ett protokoll som liknar en klinisk prövning och protokollet har tillhandahållits av företaget. Patienterna följs upp noggrant och det finns tydliga utsättningskriterier för progression eller icke-respons.

Det finns data för 63 patienter när det gäller behandlingstid, men flera av dessa står fortfarande kvar på behandlingen (majoriteten av de som fått initial respons). Företaget har estimerat en genomsnittlig behandlingstid till 6,95 månader från de data som finns. Programmet pågår fortfarande och syftet är enligt Sten Nilsson att kunna färdigställa en publikation med resultaten.

**TLV:s bedömning:** Det finns inte något tydligt stöd för att avbryta behandlingen enligt produktresumén. Det finns PM och behandlingsrutiner för initial responsutvärdering men kriterierna för utsättning av Zytiga efter den initiala responsutvärderingen är mindre tydliga.

Uppgifter från licensförskrivningsprogrammet på Karolinska tyder på att Zytiga sätts ut för de patienter som inte får initial respons efter två till tre månader. Användningen av läkemedlet under ett sådant relativt strikt protokoll som licensförskrivningsprogrammet är en relativt osäker markör för klinisk vardagsanvändning i landet som helhet och kan därför inte ligga till grund för TLV:s bedömning.

Enligt TLV:s vetenskapliga råd inom onkologi är det även uppenbart att behandlingen kan fortsätta en tid innan progress verifierats, speciellt även om fortsatt smärtlindring ses. Enligt vetenskapliga rådets kontakter menar ett flertal urologer och onkologer att Zytiga bör utsättas vid progress, men däremot bör man säkerställa en fortgående kastration genom att fortsätta med GnRH analoger om inte kirurgisk kastration genomförts. Samtidigt som detta sägs framkommer det också att vissa urologer-onkologer menar att behandlingen ska fortsätta i vart fall en tid med Zytiga efter progress hos de som initialt svarat på behandlingen för att hålla nere tillväxten av de känsliga tumörcellerna.

Eftersom det inte finns tydligt stöd för utsättning vid progression varken i produktresumén eller i de av företaget inlämnade regionala PM/behandlingsrutiner gör TLV bedömningen att patienter som fått initial respons kan tänkas behandlas något längre innan Zytiga sätts ut på grund av sjukdomsprogression. Vi gör bedömningen att patienter snarare behandlas två månader 'för länge' än en månad 'för lite'. Om patienter efter initieringsperioden utvärderas var tredje månad så kan man även få svinn i form av redan utskrivna och uthämtade läkemedel.

TLV ställer sig tveksam till om man i praktiken skulle avbryta behandlingen med Zytiga så länge patienten får effekt på sin livskvalitet, till exempel i form av långsammare smärtupptrappning. Det är inte visat att det finns starka medicinska skäl att avbryta behandlingen, snarare tvärtom.

TLV:s främsta ifrågasättande av företagets modellering är att ett troligt utfall i klinisk praxis blir att behandlingen fortsätter under något längre tid för patienter med initial respons.

Uppföljningen av patienter inom licensförskrivningsprogrammet på Karolinska Universitetssjukhuset är intressant och enligt TLV:s bedömning är det av stort värde att få reda på de slutgiltiga resultaten från programmet. I dagsläget är det emellertid inte möjligt att dra

någon slutsats för bedömningen av nytta i förhållande till kostnad från den av företaget inlämnade uppföljning av programmet och därför kan inte materialet ligga till grund för bedömningen i detta ärende.

### **Övriga behandlingskostnader**

Övriga behandlingskostnader är relativt lika mellan jämförelsealternativen. Kostnaden för prednisolon/prednison finns i bägge alternativen och tar ut varandra. Resursåtgången (t.ex. antal läkarbesök) i modellen är i huvudsak hämtad från en brittisk studie och enhetspriserna i samband med behandlingen (t.ex. kostnaden för ett läkarbesök) är hämtade från listan över södra sjukvårdsregionens regionala priser och ersättningar. Övriga diagnosrelaterade kostnader liksom kostnader i samband med biverkningar estimeras från uppgifter i NordDRG<sup>D</sup> [5].

### **Indirekta kostnader**

Indirekta kostnader har i modellen estimerats genom att använda schabloner uppdelat per åldersgrupp och inflationsuppräknat enligt TLV:s allmänna råd. För den här åldersgruppen av patienter tillkommer indirekta kostnader eftersom produktion minus konsumtion resulterar i ett underskott. Förlängd överlevnad för den här åldersgruppen ger därmed upphov till ökade samhällskostnader. Modellen beräknar inkrementella indirekta kostnader till 62 000 kronor, vilket påverkar kostnadseffektkvoten med 177 000 kr/QALY i det som TLV tolkar som företagets grundscenario.

---

<sup>D</sup> NordDRG innehåller bland annat kostnader för diagnosrelaterade grupper som definierats gemensamt för de nordiska länderna som används för verksamhetsbeskrivning i sjukvården. I Sverige administreras NordDRG av Socialstyrelsen.

## 3 Resultat från den hälsoekonomiska modellen

### 3.1 Resultat med förlängd överlevnad beräknad till fem månader

Företaget har estimerat ökad kostnad per vunnen QALY till 1 160 000 kronor (Tabell 2). Om vunnen överlevnad inte kvalitetsjusteras blir företagets grundresultat 990 000 kronor per vunnet levnadsår om förlängd överlevnad skattas till fem månader. Resultaten gäller om alla patienter behandlas med Zytiga endast så länge sjukdomen är stabil.

För att visa hur stor del av kostnaden som beror på indirekta kostnader, det vill säga på konsumtion som inte har direkt med sjukdomen att göra, redovisas även resultat från ett rent sjukvårdsperspektiv. Ur ett sjukvårdsperspektiv blir kostnaden då 980 000 kronor/QALY. Alla andra resultat i det här stycket är utförda ur ett samhällsperspektiv.

Tabell 2 Resultat med överlevnad enligt Weibullfördelning

	Kostnad/ levnadsår	Kostnad/QALY
Företagets analys	986 385 kr	1 161 059 kr
Endast sjukvårdsperspektiv	836 711 kr	984 880 kr
Om behandlingen fortsätter under en andel av tiden i progredierat stadie (TLV:s kalkyl)		
12,5 % av tiden (+ 1 förpackning)	1 055 551 kr	1 230 086 kr
25 % av tiden (+ 2 förpackningar)	1 124 718 kr	1 297 751 kr

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer företagets uppgift som en underskattning, framför allt beroende på att det är troligt att behandlingen med Zytiga fortsätter något längre än vad företagets modellering räknar med för patienter med initial respons.

Två månaders längre behandling medför därmed en ökad kostnad på **1,3 miljoner kronor per QALY** jämfört med bästa möjliga omvårdnad, vilket TLV anser vara den bästa skattningen av den ökade kostnaden per QALY för Zytiga.

Om behandlingstiden kan förkortas i klinisk praxis med bibehållen behandlingseffekt blir kostnaden per QALY lägre. Det finns emellertid i dagsläget inte evidens som är tillräckligt tillförlitlig för att stödja det.

När det gäller vilket perspektiv som används bör beslut fattas ur ett samhällsperspektiv och kostnaden per QALY ur ett sjukvårdsperspektiv är endast med för att synliggöra att indirekta kostnader har en stor påverkan i det här fallet.

### 3.2 Resultat med förlängd överlevnad beräknad till åtta månader

Total förlängd överlevnad kan som tidigare redogjorts för uppskattas med olika metoder. Med metoden som innebär en något längre överlevnadstid får man också något annorlunda utfall, drygt en miljon kronor per QALY i företagets känslighetsanalys (Tabell 3).

Tabell 3 Resultat med överlevnad enligt Kaplan-Meier data och exponentialfördelning

	Kostnad/ levnadsår	Kostnad/QALY
Företagets känslighetsanalys	735 677 kr	1 014 373 kr
Endast sjukvårdsperspektiv	583 017 kr	803 880 kr
Om behandlingen fortsätter under en andel av tiden i progredierat stadie (TLV:s kalkyl)		
12,5 % av tiden (+ 1,75 förpackning)	812 832 kr	1 106 199 kr
25 % av tiden (+ 3,5 förpackningar)	889 988 kr	1 195 671 kr

**TLV:s bedömning:** Med samma resonemang som ovan gör TLV bedömningen att kostnaden per QALY blir något högre i klinisk praxis. Om behandlingen fortsätter under 25 % av tiden i progredierat stadie blir utfallet 995 000 kr per QALY, om den förlängda överlevnaden gentemot bästa möjliga omvårdnad beräknas till åtta månader.

### 3.3 Osäkerhet i modellen

**TLV:s bedömning:** Osäkerheten i resultaten är hög, främst på grund av att den totala läkemedelskostnaden för Zytiga kan variera mycket beroende på behandlingens längd. Det finns även osäkerhet kring behandlingseffekt eftersom den bygger på skattade värden över en tidsperiod som är längre än registreringsstudien pågick. Den sistnämnda osäkerheten illustreras delvis av känslighetsanalysen med en förlängd överlevnad på åtta månader istället för fem.

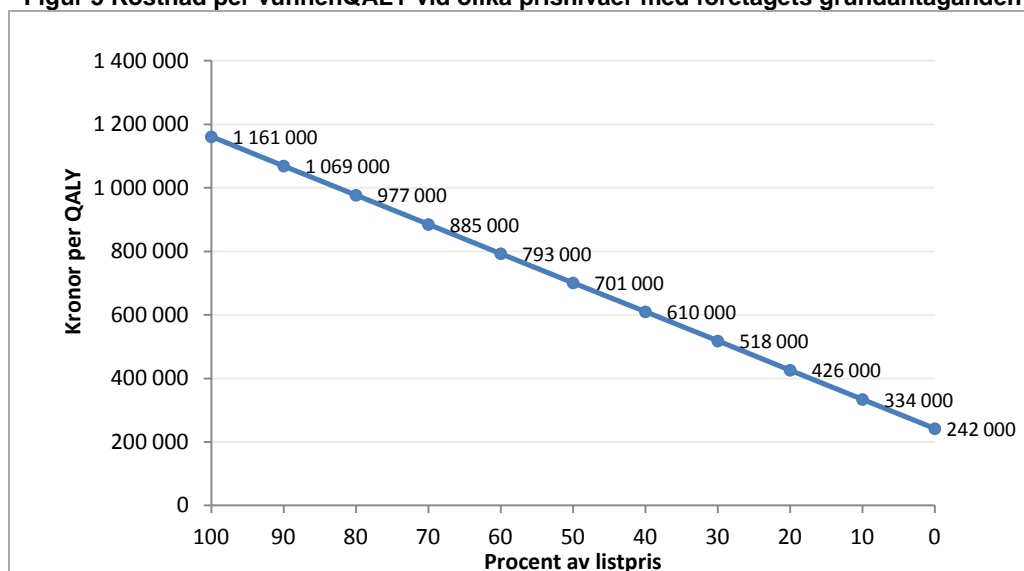


## 4 Kostnad per vunnen QALY vid olika prisnivåer

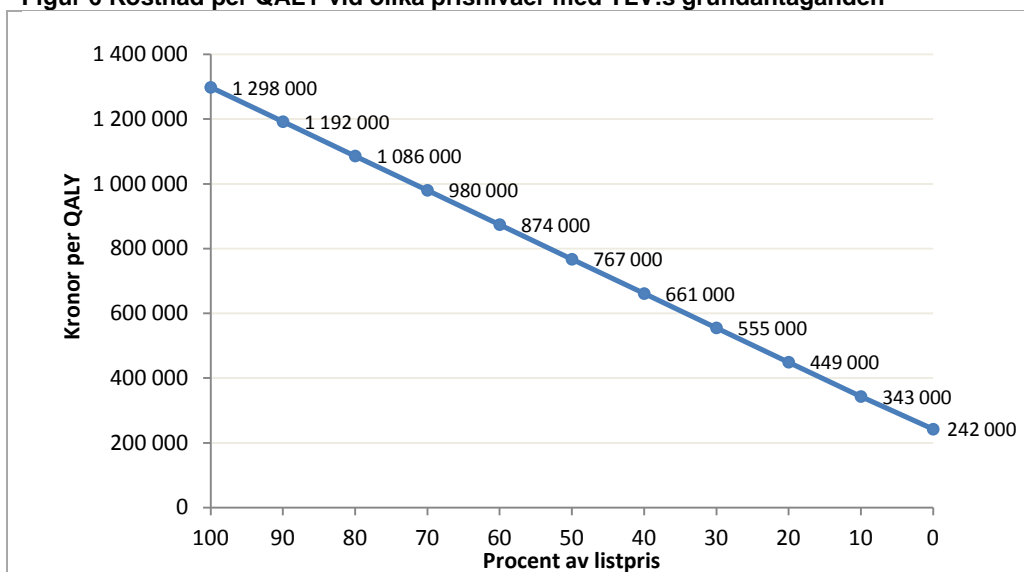
För att tydliggöra vilken effekt priset på Zytiga har på kostnaden per QALY har TLV utfört analyser med hjälp av företagets modell vid olika prisnivåer. Analyserna utgår från ett listpris på 30 989,50 kr som räknas gradvis nedåt tills om produkten skulle tillhandahållits helt utan kostnad av företaget. Kostnaden per QALY går inte ner till noll även om läkemedlet i sig skulle vara gratis. Dels på grund av indirekta samhällskostnader som uppstår vid förlängd överlevnad (enligt TLV:s Allmänna råd) och dels på grund av att övriga vårdkostnader kvarstår, som till exempel för fler läkarbesök och tester i samband med behandling med Zytiga.

Figur 5 visar relationen mellan priset och kostnaden per QALY baserat på företagets grundscenario med ett resultat på 1 160 000 kronor/QALY. Figur 6 utgår på motsvarande sätt från TLV:s scenario med ett resultat på 1,3 miljoner kr/QALY, på grund av en något längre antagen längd på behandlingen. Bägge figurerna utgår från en beräknad förlängd överlevnad på fem månader enligt stycke 3.1. Motsvarande grafer för känslighetsanalysen med längre överlevnad finns i bilaga 1.

Figur 5 Kostnad per vunnen QALY vid olika prisnivåer med företagets grundantaganden



Figur 6 Kostnad per QALY vid olika prisnivåer med TLV:s grundantaganden



## 5 Kommentarer från vetenskapliga experter och myndigheter

---

### Synpunkter från TLV:s vetenskapliga råd för onkologi Roger Henriksson:

”De idag kända kliniska studierna med Zytiga visar på positiva medicinska effekter med förlängd överlevnad och förhållandevis små biverkningar hos en patientpopulation med avancerad sjukdom där tidigare behandlingar endast haft ytterst begränsade effekter. Behandlingsvinsten är som kan förväntas större för vissa patienter medan en stor del av patienterna ej tycks ha någon större effekt. Idag finns ej någon prediktiv markör som kan utsäga vilka patienter som kan ha nytta av behandlingen. Detta skapar problem då kostnaden för behandlingen är förhållandevis hög. Det är även uppenbart att behandlingen kan fortsätta en tid innan progress verifierats, speciellt även om fortsatt smärtlindring ses. Enligt personliga kontakter menar ett flertal urologer och onkologer att Zytiga bör utsättas vid progress, men däremot bör man säkerställa en fortgående kastration genom att fortsätta med GnRH analoger om inte kirurgisk kastration genomförts. Samtidigt som detta sägs framkommer det också att vissa urologer-onkologer menar att behandlingen ska fortsätta i vart fall en tid med Zytiga efter progress hos de som initialt svarat på behandlingen för att hålla nere tillväxten av de känsliga tumörcellerna.”

### Synpunkter från SBU:

”Sammanfattningsvis kan konstateras att Zytiga förefaller ha en signifikant effekt på total överlevnad samt sekundära effektmått såsom PSA progression och radiologisk progressionsfri överlevnad men till en förhållandevis mycket hög kostnad vid metastaserande kastrationsresistent prostatacancer hos män vars sjukdom progredierat under eller efter en docetaxelbaserad kemoterapiregim.

SBU håller med om att symptomlindrande behandling med kortikosteroider är det mest relevanta jämförelsealternativet.

### Specifika kommentarer:

1. Det är troligt att behandlingen, såsom påpekas i underlaget, kommer att fortsätta i klinisk praxis en viss tid efter att sjukdomen progredierat och att detta kommer att vara kostnadsdrivande och i betydande omfattning påverka kostnaden per QALY. I produktresumén finns inte heller några klara kriterier för utsättning vilket stöder ett sådant antagande.
2. I avsnittet om livskvalitet nämns att vinsten i livskvalitet relaterad till Zytiga är 0,045. Samtidigt nämns ett dekrement på 0,078 för allvarliga biverkningar och 0,28 (0,78-0,5) för att gå från ett progressionsfritt stadium till progredierande sjukdom. Vad representerar vinsten på 0,045 utöver det som redan fångas i modellen? Om vinsten representerar t.ex. minskad smärta skulle texten vinna på ett förtydligande.”

**TLV:s bedömning:** Alla individer i modellen har en upplevd hälsorelaterad livskvalitet på 0,78 när modellen startar (i baseline). De som får Zytiga tilldelas ytterligare 0,045 i livskvalitetsvikt i modellen, som läggs till det ursprungliga värdet på 0,78. I den högre livskvaliteten för Zytiga-patienter inkluderas mindre upplevd smärta för dem än för de som inte behandlas med Zytiga. Varje upplevd biverkan eller oönskad händelse för en individ sänker livskvaliteten med 0,078 och det gäller både för patienter som får Zytiga och de som inte får det.

Socialstyrelsen eller Läkemedelsverket har inte lämnat synpunkter på kunskapsunderlaget.

## 6 Övriga frågeställningar

---

En ny indikation för Zytiga kan komma att godkännas framöver. När och om detta sker är oklart.

Resultatet för denna hälsoekonomiska utvärdering gäller enbart indikationen:

Behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos män vars sjukdom har progredierat under eller efter en docetaxelbaserad kemoterapiregim.

## Referensförteckning

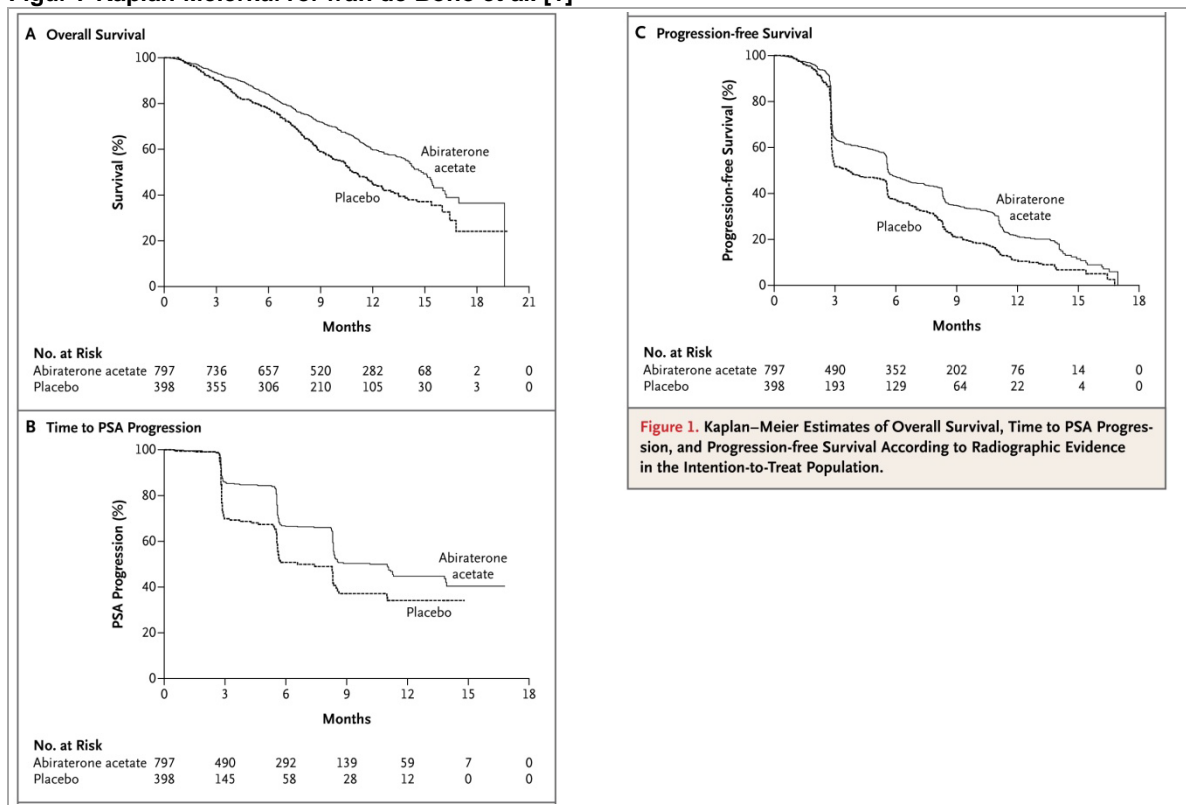
---

- [1] S. J. de Bono, J. C. Logothetis, A. Molina, K. Fizazi, S. North, L. Chu, K. N. Chi, R. J. Jones, O. B. Goodman, F. Saad, J. N. Staffurth, P. Mainwaring, S. Harland, T. W. Flaig, T. E. Hutson, T. Cheng, H. Patterson, J. Hainsworth, C. J. Ryan, C. N. Sternberg, S. L. Ellard, A. Fléchon, S. Mansoor, M. Scholz, A. Zivi, D. Bianchini, Y. Loriot, N. Chieffo, T. Kheoh, C. M. Haqq, Scher och H. I. Scher, "Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer," *The New England Journal of Medicine*, vol. 364, pp. 1995-2005, 2011.
- [2] M. Connock, C. Hyde och D. Moore, "Cautions regarding," *Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer*, vol. 29, nr 10, pp. 827-837, 2011.
- [3] E. Q. Wu, P. Mulani, M. H. Farrell och D. Sleep, "Mapping FACT-P and EORTC QLQ-C30 to patient health status measures by EQ-5D in metastatic hormone-refractory prostate cancer PATients," *Value Health*, Vol. %1 av %2Sep-Oct, 2007.
- [4] G. Sandblom, P. Carlsson, K. Sennfält och E. Varenhorst, "A population-based study of pain and quality of life during the year before death in men with prostate cancer," *British Journal of Cancer*, vol. 90, pp. 1163-1168, 2004.
- [5] Socialstyrelsen, "Diagnosrelaterade grupper för de nordiska länderna," [Online]. Available: [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se). [Använd September 2011].
- [6] "Information från läkemedelsverket, Årgång 14, nr 6-7," 2003. [Online]. Available: [http://www.lakemedelsverket.se/upload/om-lakemedelsverket/publikationer/information-fran-lakemedelsverket/Info\\_fr\\_LV\\_2003-6-7.pdf](http://www.lakemedelsverket.se/upload/om-lakemedelsverket/publikationer/information-fran-lakemedelsverket/Info_fr_LV_2003-6-7.pdf). [Använd april 2011].
- [7] Janssen-Cilag AB, "Prostatacancer i Sverige – En skattning av behandlingsprocessen och resursutnyttjandet".

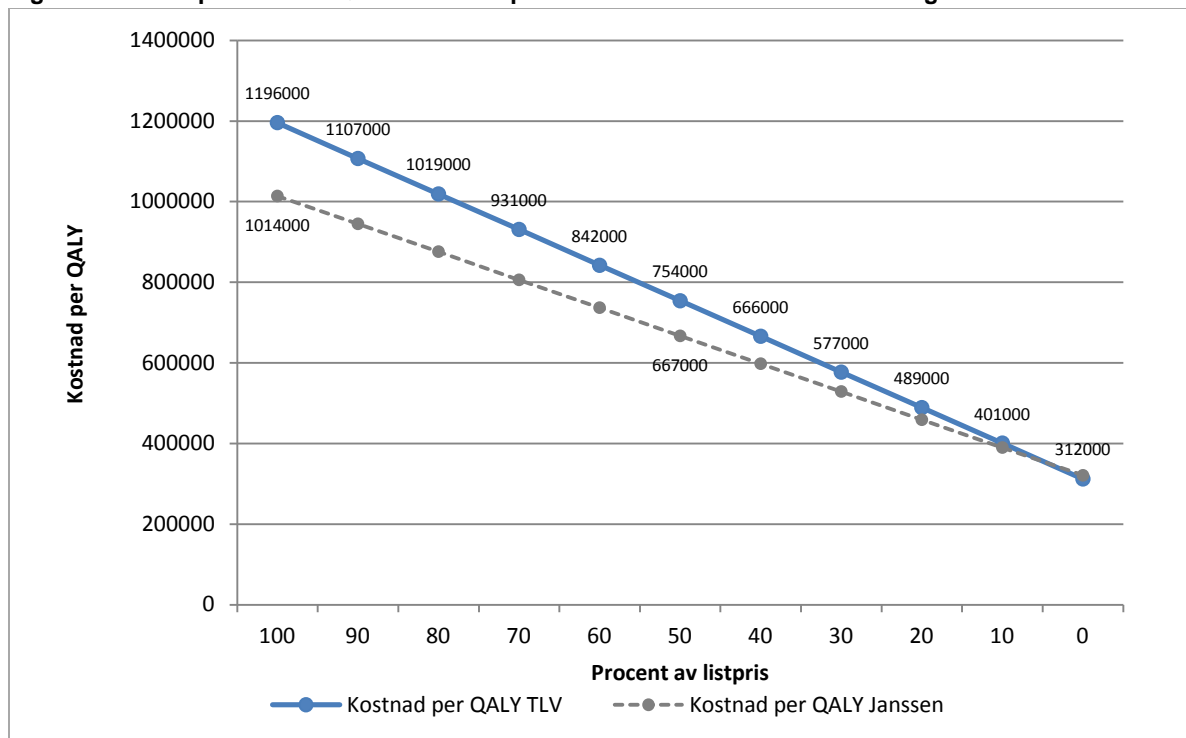
# Bilagor

## Bilaga 1 Kompletterande grafer

Figur 7 Kaplan-Meierkurvor från de Bono et al. [1]



Figur 8 Kostnad per vunnen QALY vid olika prisnivåer med åtta månaders förlängd överlevnad



## Bilaga 2 Introduktion till hälsoekonomisk utvärdering

### Vad är hälsoekonomi?

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

### Vad är hälsoekonomisk utvärdering?

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

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

### Livskvalitet och överlevnad ställs mot kostnader

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

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

De tre övriga analysmetoderna är egentligen varianter på samma metodik. I *kostnadseffektanalysen* värderas hälsoeffekter i till exempel antal besvärsfria dagar eller antal vunna levnadsår. Två problem är dock förknippade med den här typen av metod. För det första kan vårdinsatser påverka hälsa i flera dimensioner samtidigt, och ett mått som antalet vunna levnadsår eller antalet dagar utan oro eller ångest mäter hälsa kvantitativt, men säger lite om patientens upplevda livskvalitet. Dessutom är det i kostnadseffektanalysen svårt att jämföra behandlingar från olika terapiområden med varandra. Till exempel är det inte självklart hur man värderar hälsovinsten av en förhindrad hjärtinfarkt i förhållande till hälsovinsten av ett år utan smärta för en reumatiker. *Kostnadsminimeringsanalysen* är en version av kostnadseffektanalysen som kan användas då de behandlingar man vill jämföra har samma effekt. Kvar blir en kostnadsjämförelse, där den behandling som har lägst kostnad är den som anses vara mest kostnadseffektiv.

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

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

I kostnadsnyttoanalysen är det vanligast förekommande måttet på vårdens effekter livskvalitetsjusterade levnadsår, QALYs (från engelskans Quality Adjusted Life Years). Måttet är konstruerat så att ett levnadsår multipliceras med en livskvalitetsvikt mellan noll och ett, där noll motsvarar död och ett motsvarar full hälsa. Om man t ex lever fem år med full hälsa motsvarar det fem QALYs. Lever man däremot fem år med 50 % 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 modellanalys 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**

Det är sällan beslut fattas med enbart kostnad per QALY som underlag. Inom sjukvården i Sverige görs vanligtvis en sammanvägning efter en etisk plattform med tre huvudprinciper:

- **Människovärde:** Alla människor har lika värde och samma rätt oberoende av personliga egenskaper och funktioner i samhället.
- **Behov och solidaritet:** Resurserna bör i första hand fördelas till de områden där behovet är störst.
- **Kostnadseffektivitet:** Man bör eftersträva en rimlig relation mellan kostnader och effekt då man väljer mellan verksamhetsområden eller åtgärder mätt i hälsa och 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.