

Hälsoekonomiskt underlag

Nationella riktlinjer för bröstcancer 2014

Innehåll

Inledning	3
Diagnostik	4
Rad: B020a Tillstånd: Bröstcancer, invasiv, ER-positiv, opererad Åtgärd: 21 gene recurrence score (OncotypeDx) inför ställningstagande av tilläggsbehandling utöver endokrin behandling.	4
Rad: B020d Tillstånd: Bröstcancer, invasiv, opererad Åtgärd: Mammaprint för bedömning av metastasrisk och för bedömning av nytta av tilläggsbehandling (kemoterapi), som fått endokrin behandling	8
Kirurgi	11
Rad: B038-40 Tillstånd: Bröstcancer, DCIS eller invasiv Åtgärd: Primär bröstrekonstruktion med implantat	11
Läkemedel	14
Rad: B053 Tillstånd: Bröstcancer, adekvat opererad, körtelpositiv och nodnegativ, hög risk för återfall Åtgärd: Taxaner i kombination med antracyclin	14
Rad: B055 Tillstånd: Bröstcancer, högrisk HER2-positiv, N+ eller N-, kemoterapi och/eller endokrin behandling Åtgärd: Adjuvant trastuzumab i 1 år	19
Rad: B078d Tillstånd: Bröstcancer, lokalt avancerad eller fjärrmetastaser, HER2-positiv, inoperabel, som sviktat på tidigare behandling med taxan eller trastuzumab Åtgärd: Palliativ behandling i andra linjen med T-DM1 (cytostatika kopplat till antikropp)	24
Rad: B080a Tillstånd: Bröstcancer, fjärrmetastaser, HER2-positiv, progredierat på första linjens behandling med trastuzumab och kemoterapi Åtgärd: Palliativ behandling i andra linjen med kemoterapi och trastuzumab	30
Rad: B082b Tillstånd: Bröstcancer, metastaser, hormonreceptor positiv Åtgärd: Palliativ behandling i första och andra linjen med everolimus som tillägg till endokrin behandling	35
Rad: B089 Tillstånd: Bröstcancer, fjärrmetastaser Åtgärd: Palliativ behandling med kemoterapi och tillägg av bevacizumab	40
Strålning	45
Rad: B050 Tillstånd: Bröstcancer, 1–3 regionala lymfkörtelmetastaser, efter mastektomi Åtgärd: Lokoregional strålbehandling	45

Inledning

Institutet för hälso- och sjukvårdsekonomi (IHE) har på uppdrag av Socialstyrelsen, enligt ramavtal, tagit fram det hälsoekonomiska underlaget som finns i denna bilaga. IHE har tagit fram underlaget i samarbete med faktaordföranden för bröstcancer. I metodbilagan finns ytterligare information om hur det hälsoekonomiska underlaget tagits fram.

Diagnostik

Rad: B020a

Tillstånd: Bröstcancer, invasiv, ER-positiv, opererad

Åtgärd: 21 gene recurrence score (OncotypeDx) inför ställningstagande av tilläggsbehandling utöver endokrin behandling.

Jämförelsealternativ: Ställningstagande till tilläggsbehandling utöver endokrin behandling utan användning av 21 gene Recurrence Score

Bakgrund

Det kliniska underlaget visar att 21 gene recurrence score kan stratifiera tre olika riskgrupper av patienter med nodnegativ ER-positiv som har olika stor nytta av tilläggsbehandling: lågrisk, medelrisk och högrisk. Litteraturgenomgången fann en kanadensisk hälsoekonomisk studie [1] som utvärderade 21 gene recurrence score huvudsakligen utifrån samma kliniska studier som har identifierats av den kliniska granskaren [2–4]. Nedan följer en genomgång av denna studie och hur dess antaganden stämmer överens med våra antaganden på övriga rader.

Metod: Litteraturgenomgång, publicerad studie av godtagbar kvalitet.

Författarna till den kanadensiska studien har konstruerat en hälsoekonomisk simuleringsmodell [1]. Modellen utgår från att patienten kan befinna sig i ett av tio olika hälsotillstånd. Utifrån publicerade studier skattas fördelningen av patientpopulationen mellan de olika tillstånden över en 25-årsperiod. Varje hälsotillstånd sammankopplas därefter med olika livskvalitetsvikter och kostnader utifrån tillståndets behandling. Hälsovinster beräknas i livskvalitetsjusterade levnadsår (QALY) och både QALY och kostnader har diskonterats med 3 procent per år vilket stämmer överens med svenska riktlinjer [5]. Därefter jämförs skillnaden i hälsovinster och kostnader mellan behandlingsalternativen och en inkrementell kostnadseffektkvot beräknas.

I studien antogs att 56 procent av patienterna var lågrisk, 34 procent medelrisk och 10 procent högrisk. Utan användning av 21 gene recurrence score antogs att 26 procent av de nodnegativa patienterna och 70 procent av de nodpositiva fick tilläggsbehandling. Vid användning av 21 gene recurrence

score antogs det att 92 procent av högriskpatienterna och 7 procent av lågriskpatienterna fick tilläggsbehandling, oavsett nodstatus. Patienter i medelriskgruppen antogs få tilläggsbehandling i samma utsträckning som utan användning av testet.

Relativ överlevnad

Den relativa överlevnaden för nodnegativa patienter baserades på NSABP B020 och den relativa överlevnaden för nodpositiva patienter baserades på SWOG 8814 [2–4].

Livskvalitet

Författarna har använt sig av livskvalitetsvikter som i viss mån skiljer sig från vad som har använts för patienter med bröstcancer på övriga rader i riktlinjearbetet, vilket kan innebära en viss överskattning av hälsovinsten. Tabell 1 presenterar de livskvalitetsvikter som används för rad 20a som hämtas från studien samt de vikter som används för övriga rader i riktlinjearbetet.

Tabell 1. Livskvalitetsvikter

Hälsofillstånd	Rad 20a [1]	Övriga rader i riktlinjearbetet
Remission	0,90	0,80
Återfall	0,50–0,70	0,73

Kostnader

Kostnader har beräknats för 21 gene recurrence score, läkemedel, administrering av läkemedel, behandling av biverkningar och vård i de olika tillstånden. Det pris som använts för 21 gene recurrence score är 3 991 kanadensiska dollar (2011 års pris) (vilket motsvarar cirka 26 400 kronor i 2013 års prisnivå).

Resultat

Användning av 21 gene recurrence score ledde till en inkrementell hälsovinst på 0,27 QALY för kvinnor med nodnegativ bröstcancer och 0,06 QALY för kvinnor med nodpositiv bröstcancer [1]. Omräknat till svenska kronor medförde användning av 21 gene recurrence score en inkrementell kostnad på cirka 17 100 kronor för kvinnor med nodnegativ bröstcancer och drygt 5 700 kronor för kvinnor med nodpositiv bröstcancer (tabell 2). Detta innebar en kostnadseffektkvot på drygt

- 63 000 kronor per QALY för kvinnor med nodnegativ bröstcancer, vilket motsvarar en låg kostnadseffektkvot enligt bedömningsalternativen i riktlinjearbetet
- 98 000 kronor per QALY för kvinnor med nodpositiv bröstcancer, vilket motsvarar en låg kostnadseffektkvot enligt bedömningsalternativen i riktlinjearbetet.

Tabell 2. Resultat (kronor 2013)

Resultat	Nodnegativ	Nodpositiv
Inkrementella QALY	0,27	0,06
Inkrementell kostnad	17 104	5 717

Kostnadseffektkvot 63 461 98 219

Författarnas känslighetsanalys

Författarna gjorde känslighetsanalys med avseende på nyckelvariabler (tabell 3).

Tabell 3. Känslighetsanalys (kronor 2013)

Resultat	Nodnegativ	Nodpositiv
Basanalys	63 3461	98 219
Lägsta	48 971	23 926
Högsta	81 313	169 694

Kommentarer till den kanadensiska känslighetsanalysen

Författarna av den kanadensiska studien [1] har antagit att tilläggsbehandling helt saknar effekt i lågriskgruppen vilket innebär att träffsäkerheten hos 21 gene recurrence score antas vara så hög att inga högriskpatienter felaktigt har diagnostiserats som lågriskpatienter. Vi testade vad det innebär om 21 gene recurrence score felaktigt diagnostiserar personer som behöver tilläggsbehandling som lågrisk.

Vi utgår från att det finns en grupp patienter som avlider utan tilläggsbehandling men som överlever med tilläggsbehandling. Om de antas leva cirka 15–20 år längre efter tilläggsbehandling så innebär det en hälsovinst på ungefär 10 QALY efter diskontering. Om 21 gene recurrence score används på 100 nodpositiva patienter och en eller flera patienter i behov av tilläggsbehandling felaktigt diagnostiserar som lågrisk så skulle det innebära en hälsoförlust istället för en hälsovinst till följd av användning av 21 gene recurrence score på nodpositiva patienter. Om 21 gene recurrence score används på 100 nodnegativa patienter och tre eller flera patienter i behov av tilläggsbehandling felaktigt diagnostiserar som lågrisk så skulle det innebära en hälsoförlust istället för en hälsovinst till följd av användning av 21 gene recurrence score på nodnegativa patienter.

Slutsats

Om inga högriskpatienter felaktigt diagnostiserar som lågriskpatienter innebär användande av 21 gene recurrence score inför ställningstagande av tilläggsbehandling utöver endokrin behandling hos kvinna opererad för invasiv ER-positiv bröstcancer en kostnadseffektkvot på

- 49 000–81 000 kronor per QALY för kvinnor med nodnegativ bröstcancer, vilket motsvarar en låg kostnadseffektkvot enligt bedömningsalternativen i riktlinjearbetet
- 24 000–169 000 kronor per QALY för kvinnor med nodpositiv bröstcancer, vilket motsvarar en låg till måttlig kostnadseffektkvot enligt bedömningsalternativen i riktlinjearbetet.

Om högriskpatienter felaktigt diagnostiserar som lågriskpatienter kan användandet istället leda till hälsoförluster. Resultaten bör därför hanteras med försiktighet.

Referenser

1. Lamond NW, Skedgel C, Rayson D, Lethbridge L, Younis T. Cost-utility of the 21-gene recurrence score assay in node-negative and node-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;133(3):1115–1123.
2. Albain KS, Barlow WE, Shak S, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(1):55–65.
3. Paik S, Shak S, Tang G, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(27):2817–2826.
4. Paik S, Tang G, Shak S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J ClinOncol.* 2006;24(23):3726–3734.
5. TLV. Läkemedelsförmånsnämndens allmänna råd om ekonomiska utvärderingar. Stockholm: TLV (LFNAR 2003:2).

Rad: B020d

Tillstånd: Bröstcancer, invasiv, opererad

Åtgärd: Mammaprint för bedömning av metastasrisk och för bedömning av nytta av tilläggsbehandling (kemoterapi), som fått endokrin behandling

Jämförelsealternativ: Ställningstagande till tilläggsbehandling utöver endokrin behandling utan användning av Mammaprint

Bakgrund

Det kliniska underlaget visar att Mammaprint kan stratifiera två olika riskgrupper av patienter med nodnegativ ER-positiv bröstcancer som har olika stor nytta av tilläggsbehandling: lågrisk och högrisk. Litteraturgenomgången fann en nederländsk hälsoekonomisk studie [1], som utvärderade Mammaprint huvudsakligen utifrån vissa kliniska studier som har identifierats av den kliniska granskaren [2–4]. Nedan följer en genomgång av denna studie och hur dess antaganden stämmer överens med våra antaganden på övriga rader.

Metod: Litteraturgenomgång, publicerad studie av godtagbar kvalitet

Författarna till den nederländska studien har konstruerat en hälsoekonomisk simuleringsmodell [1]. Modellen utgår från att det finns en grupp patienter (13,8 procent) som kommer få metastaser utan tilläggsbehandling och en grupp patienter (86,2 procent) som inte får någon effekt av tilläggsbehandling. Beroende på typ av patient och om tilläggsbehandling ges eller inte beräknades en fördelning mellan fyra olika hälsotillstånd över en 20-årsperiod baserad på överlevnaden i en svensk studie [5], samt på egna antaganden. Varje hälsotillstånd sammankopplades därefter med olika livskvalitetsvikter och kostnader utifrån tillståndets behandling. Hälsovinster beräknades i livskvalitetsjusterade levnadsår (QALY) och diskonterades med 1,5 procent per år, medan kostnader diskonterades med 4 procent per år. Därefter jämfördes skillnaden i hälsovinster och kostnader mellan behandlingsalternativen och en inkrementell kostnadseffektkvot beräknades.

Diskonteringsräntorna i den nederländska studien stämmer inte överens med svenska riktlinjer [6] och innebär därmed en överskattning av hälsovinster och underskattning av kostnader som uppkommer långt in i framtiden. Utan användning av Mammaprint antogs 90 procent vara högrisk och fick tilläggsbehandling medan resterande 10 procent antogs vara lågrisk och inte fick behandling. Vid användning av Mammaprint antogs 46 procent vara högrisk och fick tilläggsbehandling medan resterande 54 procent antogs vara lågrisk och inte fick behandling.

Relativ överlevnad

Utifrån tre europeiska studier beräknades prognossäkerheten med och utan Mammaprint [2–4]. Med Mammaprint identifierades 74 procent av patienterna som var i behov av tilläggsbehandling och behandlades medan 26 procent av patienterna i behov av tilläggsbehandling inte identifierades och därmed antogs utveckla metastaser. Samtidigt antogs att 42 procent av patienterna som inte behövde behandling behandlades i onödan. Utan Mammaprint identifierades 95 procent av patienterna som var i behov av tilläggsbehandling och behandlades medan 5 procent av patienterna i behov av tilläggsbehandling inte identifierades och därmed antogs utveckla metastaser. Samtidigt antogs att 89 procent av patienterna som inte behövde behandling behandlades i onödan.

Livskvalitet

Författarna till den nederländska studien [1] har använt sig av livskvalitetsvikter som i viss mån skiljer sig från vad som har använts för patienter med bröstcancer på övriga rader i riktlinjearbetet, vilket kan innebära en viss överskattning av hälsovinsten. De har även använt en mycket låg livskvalitetsvikt för tilläggsbehandling vilket gagnar Mammaprint när QALY används. Tabell 1 presenterar de livskvalitetsvikter som används för rad 20d som hämtas från studien samt de vikter som används för övriga rader i riktlinjearbetet.

Tabell 1. Livskvalitetsvikter

Hälsotillstånd	Rad 20d ¹	Övriga rader i riktlinjearbetet
Remission	0,94	0,80
Återfall	0,69–0,78	0,73
Tilläggsbehandling	0,62	-

Kostnader

Kostnader har beräknats för Mammaprint, läkemedel, administrering av läkemedel, behandling av biverkningar och vård i de olika tillstånden. Det pris som använts för Mammaprint är 2 675 euro år 2005 (vilket motsvarar cirka 27 800 kronor uppräknat till 2013 års prisnivå).

Resultat

Användning av Mammaprint ledde till en inkrementell hälsoförlust på 0,25 levnadsår men en inkrementell hälsovinst på 1,20 QALY för kvinnor med nodnegativ bröstcancer. Att en förlust i levnadsår kan innebära en vinst i QALY beror med stor sannolikhet på den låga livskvalitetsvikt som använts för tilläggsbehandling. Det är vår bedömning att QALY-beräkningarna inte är pålitliga på grund av de livskvalitetsvinster som har använts. Samtidigt tar enbart levnadsåren inte hänsyn till den påverkan på livskvaliteten som tilläggsbehandling innebär.

Omräknat till svenska kronor medförde användning av Mammaprint en inkrementell kostnadsbesparing på cirka 77 417 kronor, men samtidigt en förlust i levnadsår för kvinnor med nodnegativ bröstcancer. Om användandet av Mammaprint leder till en förlust av 0,25 förlorade levnadsår så finns inget skäl att beräkna någon kostnadseffektkvot.

Slutsats

Baserat på detta underlag innebär användande av Mammaprint inför ställnings-tagande av tilläggsbehandling utöver endokrin behandling hos kvinna opererad för invasiv ER-positiv, nodnegativ bröstcancer en hälsoförlust. Dessa resultat är emellertid baserade på osäkra underlag och bör hanteras med stor försiktighet i väntan på nyare studier.

Referenser

1. Retel VP, Joore MA, Knauer M, Linn SC, Hauptmann M, Harten WH. Cost-effectiveness of the 70-gene signature versus St. Gallen guidelines and Adjuvant Online for early breast cancer. *Eur J Cancer*. May 2010;46(8):1382–1391.
2. Bueno-de-Mesquita JM, Linn SC, Keijzer R, et al. Validation of 70-gene prognosis signature in node-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. Oct 2009;117(3):483–495.
3. Buyse M, Loi S, van't Veer L, et al. Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. Sep 6 2006;98(17):1183–1192.
4. van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med*. Dec 19 2002;347(25):1999–2009.
5. Lidgren M, Jonsson B, Rehnberg C, Willking N, Bergh J. Cost-effectiveness of HER2 testing and 1-year adjuvant trastuzumab therapy for early breast cancer. *Ann Oncol*. Mar 2008;19(3):487–495.
6. TLV. Läkemedelsförmånsnämndens allmänna råd om ekonomiska utvärderingar. Stockholm: TLV (LFNAR 2003:2) www.tlv.se; 2003.

Kirurgi

Rad: B038-40

Tillstånd: Bröstcancer, DCIS eller invasiv

Åtgärd: Primär bröstrekonstruktion med implantat

Jämförelsealternativ: Tillståndet bröstcancer, DCIS eller invasiv, mastektomi genomförd och åtgärden sen bröstrekonstruktion.

Bakgrund

Enligt det medicinska underlaget har ingen av åtgärderna någon inverkan på återfallsrisk eller överlevnad. Vidare kan påverkan på livskvalitet och risk för komplikationer efter primär rekonstruktion inte bedömas utifrån befintlig litteratur.

Metod: skattning (förenklad kalkyl)

Eftersom den medicinska bedömningen är att det är svårt att dra klara vetenskapliga slutsatser kring effekterna av åtgärderna görs här endast en skattning av kostnaderna för de olika ingreppen och efterföljande sjukskrivning.

Kostnader

Priserna för mastektomi, rekonstruktion och mastektomi med rekonstruktion är baserade på DRG-priser hämtade från regionala priser och ersättningar för Södra sjukvårdsregionen 2013 [1]. Från prislistan kan man inte utläsa huruvida rekonstruktionsmetoden är med implantat eller lambå. Emellertid finns en rapport från ett samarbetsprojekt mellan Svenska Läkaresällskapet, Sveriges Kommuner och Landsting, Socialstyrelsen och Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) från 2011, som redovisar att en rekonstruktion med lambå är åtminstone 100 000 kr dyrare än en rekonstruktion med implantat som uppges kosta cirka 40 000–50 000 kr [2]. Slutsatsen vi drar är att priserna i prislistan därför visar rekonstruktion med implantat.

Enligt information hämtad från en klinisk expert som deltar i riktlinjearbetet är sjukskrivningstiden för omedelbar rekonstruktion med implantat cirka 4 veckor och för omedelbar rekonstruktion med kroppsegen vävnad (Deep Inferior Epigastric Perforator, DIEP) är den cirka 6 veckor. Vid sen rekonstruktion har vi antagit en sjukskrivningstid på 3 veckor för mastektomi och därefter 4 veckor för rekonstruktion med implantat respektive 6 veckor för rekonstruktion med DIEP.

Beräkningen av produktionsbortfall är baserad på åldersfördelningen hos kvinnor mellan 20 och 84 år som har blivit opererade med mastektomi eller

partiell mastektomi. Vidare är beräkningen baserad på den genomsnittliga lönen för kvinnor (inklusive sociala avgifter) 2012 från Statistiska centralbyrån [3]. Enligt den beräkningen är arbetsinkomsten per år 210 917 kr. Samtliga priser har beräknats i 2013 års prisnivå och redovisas i tabell 1.

Tabell 1. Enhetspriser

Enhet	Kostnad (kronor 2013)
Total mastektomi (DRG)	44 686
Rekonstruktion av bröst (DRG), implantat	48 467
Rekonstruktion av bröst (DRG), lambå	148 467
Mastektomi med rekonstruktion (DRG), implantat	76 080
Mastektomi med rekonstruktion (DRG), lambå	176 080
Produktionsbortfall (per dag)	578

Resultat

Resultaten från kostnadsberäkningarna visas i tabell 2 och 3. Skattningen visar att kostnaden för sen rekonstruktion är högre än kostnaden för omedelbar rekonstruktion. Vidare är kostnaden för rekonstruktion med lambå högre än för rekonstruktion med implantat. Däremot innebär en omedelbar operation med implantat, för de patienter som får strålbehandling (cirka 30 procent), att man måste göra ytterligare en operation för att byta implantat. Kostnaden för det ytterligare ingreppet visas i tabell 4. I tabell 5 presenteras den genomsnittliga kostnaden per patient för ingreppet med implantat om den extra kostnaden för omoperation inkluderas för 30 procent av patienterna. Även om kostnaden för omoperation inkluderas är genomsnittskostnaden för omedelbar rekonstruktion något lägre än för sen rekonstruktion.

Tabell 2. Kostnader för omedelbar respektive sen rekonstruktion med implantat (kronor 2013)

Kostnader	Omedelbar (en operation)	Sen (två operationer: mastektomi +rekonstruktion)
DRG-kostnad, operation/er	76 080	93 153
Indirekt kostnad (produktionsbortfall)	16 184 ^a	28 322 ^b
Total kostnad	92 264	121 475

^a 4 veckors sjukskrivning, ^b 3+4 veckors sjukskrivning

Tabell 3. Kostnader för omedelbar respektive sen rekonstruktion med lambå (DIEP) (kronor 2013)

Kostnader	Omedelbar (en operation)	Sen (två operationer: mastektomi +rekonstruktion)
DRG-kostnad, operation/er	176 080	193 153
Indirekt kostnad (produktionsbortfall)	24 276 ^a	36 414 ^b
Total kostnad	200 356	229 567

^a 6 veckors sjukskrivning, ^b 3+6 veckors sjukskrivning

Tabell 4. Ytterligare kostnad för omoperation efter omedelbar operation med implantat för patient som fått strålbehandling (kronor 2013)

Kostnader	Omoperation
DRG-kostnad, operation/er	48 467
Indirekt kostnad (produktionsbortfall)	4 046 ^a
Total kostnad	52 213

^a 1 veckas sjukskrivning

Tabell 5. Kostnader för omedelbar respektive sen rekonstruktion med implantat inklusive ytterligare kostnad för den andel som genomgår omoperation (kronor 2013)

Kostnader	Omedelbar (en operation + omoperation för 30%)	Sen (två operationer: mastektomi + rekonstruktion)
DRG-kostnad, operation/er	90 620	93 153
Indirekt kostnad (produktionsbortfall)	17 398 ^a	28 322 ^b
Total kostnad	108 018	121 475

^a 4 veckors sjukskrivning + 1 veckas sjukskrivning för de patienter som genomgår omoperation, ^b 3+4 veckors sjukskrivning

Slutsats

Kostnaden för sen rekonstruktion är högre än kostnaden för omedelbar, och kostnaden för rekonstruktion med lambå är klart högre än för rekonstruktion med implantat. Huruvida dessa högre kostnader kan uppvägas av ett bättre resultat i termer av ökad livskvalitet är för närvarande oklart. Det är även oklart i vilken utsträckning komplikationer förekommer. Den hälsoekonomiska bedömningen är beroende av livskvalitet, operationskostnader, behov av korrektionskirurgi och kostnad för komplikationer. De fåtal studier och få långtidsstudier som finns ger inte tillräckligt underlag för att värdera om lambårekonstruktioner är bättre i ett hälsoekonomiskt perspektiv (långtidsresultat med bättre livskvalitet och mindre behov av korrektionskirurgi). Dock är det klart att initialkostnaden för rekonstruktion med lambå är klart högre, eftersom det innebär mer omfattande kirurgi och kan orsaka komplikationer på två ställen på kroppen, jämfört med implantat.

Referenser

1. Södra sjukvårdsregionen. Regionala priser och ersättningar för Södra sjukvårdsregionen 2013. 2012.
2. Nationella medicinska indikationer. Indikation för bröstrekonstruktion med kroppsegen vävnad med fri lambå: Rapport 2011:03 från samarbetsprojektet Nationella medicinska indikationer; 2011.
3. Statistiska centralbyrån. Lönestrukturstatistik 2012. http://www.scb.se/Pages/TableAndChart___149087.aspx. Accessed 2013-08-29.

Läkemedel

Rad: B053

Tillstånd: Bröstcancer, adekvat opererad, körtelpositiv och nodnegativ, hög risk för återfall

Åtgärd: Taxaner i kombination med antracyclin

Jämförelsealternativ: Behandling med antracyclinregim (FE100C, 6 cykler)

Bakgrund

Aktuella behandlingar i Sverige är sex cykler taxaner i kombination (TAC); tre cykler antracyclinregim (FE100C) följt av tre cykler docetaxel 100 eller sex cykler antracyclinregim (FE100C). I PACS01-studien jämfördes tre cykler FE100C följt av tre cykler docetaxel 100 med sex cykler FE100C [1]. Studien har ett stort patientunderlag som har följts i 8 år. Totalöverlevnaden efter 8 år var 83,2 procent jämfört med 78,0 procent med en hazard ratio (HR) på 0,75 (0,62–0,92) och den sjukdomsfria överlevnaden var 70,2 procent jämfört med 65,8 procent med en HR på 0,85 (0,73–0,99). Effekten av taxaner stöds också av en metaanalys [2].

Metod: kalkylerad (fördjupad kalkyl)

För den fördjupade kalkylen har vi konstruerat en hälsoekonomisk simuleringsmodell. Modellen utgår från att patienten kan befinna sig i ett av tre olika hälsotillstånd: remission, återfall eller avliden. Utifrån publicerade överlevnadsdata skattas fördelningen av patientpopulationen mellan de olika tillstånden över en återstående livslång tidsperiod. Varje hälsotillstånd sammankopplas därefter med olika livskvalitetsvikter och kostnader utifrån tillståndets behandling. Hälsovinster beräknas i livskvalitetsjusterade levnadsår (QALY) och både QALY och kostnader har diskonterats enligt sedvanlig hälsoekonomisk metod med 3 procent per år [3]. Därefter jämförs skillnaden i hälsovinster och kostnader mellan behandlingsalternativen och en inkrementell kostnadseffektkvot beräknas.

Överlevnad

Under de första 8 åren beräknades totalöverlevnad och sjukdomsfri överlevnad för svenska kvinnor utifrån totalöverlevnad och sjukdomsfri överlevnad i PACS01-studien (tabell 1). Eftersom kvinnorna i studien var yngre än de kvinnor som behandlas i Sverige korrigerades överlevnaden utifrån bak-

grundsöverlevnaden hos kvinnor mellan 18 och 64 år som helt eller delvis opererat bort bröstet under perioden 2001 till 2010 och bakgrundsöverlevnaden hos kvinnor mellan 20 och 84 år som helt eller delvis opererat bort bröstet under perioden 2001 till 2010 samt överlevnadsstatistik hos kvinnor i olika åldrar från Statistiska centralbyrån [4, 5]. Totalöverlevnad och sjukdomsfri överlevnad efter åtta år beräknades utifrån bröstcancerspecifik överlevnad och recidivrisk i kontrollarmen i metaanalysen av kvinnor som behandlats med förlängd antracyclinregim av varierande längd enligt metaanalysen [2] (tabell 1) samt bakgrundsöverlevnaden hos kvinnorna mellan 20 och 84. Vi antog att överlevnaden var densamma för taxaner i kombination (TAC) och taxaner i sekvens (FE75C följt av docetaxel) med antracyclinregim baserat på BCIRG-005 studien [6].

Tabell 1. Årliga risker för bröstcancerdödlighet och återfall

	FE100C+		
	TAC	Docetaxel 100	FE100C
Bröstcancerdödlighet			
År 1–8	2,29	2,29	3,06
År 9+	2,26	2,26	2,26
Återfallsrisk			
År 1–8	4,33	4,33	5,10
År 9+	2,69	2,69	2,69

Livskvalitet

Livskvaliteten skattades utifrån en svensk studie av 361 kvinnor med bröstcancer som mätt livskvalitet med EuroQol-indexet (EQ-5D) som utgår från fem olika dimensioner: rörlighet, hygien, huvudsakliga aktiviteter, smärta/besvär och oro/nedstämdhet. Denna studie rapporterade inte livskvaliteten för kvinnor i remission. Däremot rapporteras livskvaliteten hos kvinnor två år eller längre efter primär bröstcancer. Vi valde att använda denna medianvikt för kvinnor i remission medan medianvikten för kvinnor med spridd sjukdom användes för kvinnor i återfall (tabell 2).

Tabell 2. Livskvalitetsvikter

Hälsotillstånd	Livskvalitet
Remission	0,80
Återfall	0,73

Kostnader

Kostnader har beräknats för läkemedel, administrering av läkemedel och kostnad för behandling av metastaserad cancer och vård i livets slutskede. Kostnad för G-CSF har inte inkluderats då det används i samtliga behandlingsalternativ. Eventuella kostnader för resor och övernattningar har inte inkluderats eftersom antalet besök är lika för samtliga behandlingsalternativ. Resursanvändning och kostnaden för läkemedel beräknades utifrån svenska cytostatikamaterial och prislister (tabell 3 och 4) [7–10]. En kroppsytta på 1,7 m² har använts vid samtliga beräkningar. Priser för sjukvårdsresurser är tagna från regionala priser och ersättningar för Södra sjukvårdsregionen (ta-

bell 5 och 6) [11]. Kostnad för vård i livets slutskede är skattad utifrån rapporter från Svenska palliativregistret och Sveriges Kommuner och Landsting samt överlevnad för respektive behandlingsalternativ [12, 13].

Tabell 3. Resursanvändning per cykel

Resurs	FE100C	TAC	Docetaxel
Läkemedel (mg/m²)			
Cyklofosamid	500	500	
Docetaxel		100	100
Doxorubicin		50	
Epirubicin	100		
Fluorouacil	500		
Administrering			
Besök, läkare	0,33	0,33	0,33
Besök, cytostatikamottagning	1	1	1

Tabell 4. Läkemedelspriser (kronor 2013)

Resurs	Pris
Cyklofosamid, 1000 mg	383
Docetaxel, 7 ml, 20 mg/ml	349
Doxorubicin, 100 ml, 2 mg/ml	230
Epirubicin, 100 ml, 2 mg/ml	369
Fluorouacil, 100 ml, 50 mg/ml	118

Tabell 5. Enhetskostnader (kronor 2013)

Typ	Kostnad
Besök, läkare	2 976
Besök, cytostatikamottagning	3 123
Behandling av metastaserad cancer och vård i livets slutskede	946 334

Resultat

Behandling med FE100 + docetaxel eller TAC leder till en inkrementell hälsovinna på 0,46 QALY i jämförelse med FE100C. Behandling med FE100 och docetaxel medför samtidigt en inkrementell kostnadsbesparing på cirka 36 000 kronor medan behandling med TAC medför en inkrementell kostnadsbesparing på cirka 35 000 kronor i jämförelse med FE100C. Behandlingarna medför alltså både hälsovinster och kostnadsbesparingar vilket innebär att en kostnadseffektkvot inte fyller någon funktion.

Känslighetsanalys

En känslighetsanalys har gjorts utifrån resultatet i metaanalysen av kvinnor som behandlats med förlängd antracyclinregim där HR var 0,94 för totalöverlevnad och 0,96 för sjukdomsfri överlevnad. Behandling med FE100 + docetaxel eller TAC leder då till en inkrementell hälsovinna på 0,11 QALY i jämförelse med FE100C. Behandling med FE100 + docetaxel medför samtidigt en inkrementell kostnadsbesparing på cirka 9 000 kronor medan behand-

ling med TAC medför en inkrementell kostnadsbesparing på cirka 8 000 kronor i jämförelse med FE100C.

Tabell 6. Resultattabell (kronor 2013)

	Behandling			Differens	
	TAC	FE100C+do c	FE100 C	TAC vs FE100 C	FE100C+do c vs FE100C
QALY	10,3	10,3	9,8	0,46	0,46
Total kostnad	312 669	311 472	347 273	-34 604	-35 801
Läkemedelskostnader	4 442	3 245	3 950	491	-706
Administreringskostnader	24 690	24 690	24 690	0	0
Behandling av metastaserad cancer och vård i livets slutskede	283 538	283 538	318 633	-35 095	-35 095
Kostnadseffektkvot				-	-

Slutsats

Behandling med FE100 + docetaxel eller TAC medför både signifikanta hälsovinster och kostnadsbesparingar jämförelse med enbart FE100C hos kvinnor med adekvat opererad körtelpositiv bröstcancer, med hög risk för återfall. Kostnadsbesparingen är något större vid behandling med FE100 + docetaxel än vid behandling med TAC.

Referenser

1. Coudert B, Asselain B, Campone M, et al. Extended Benefit from Sequential Administration of Docetaxel after Standard Fluorouracil, Epirubicin, and Cyclophosphamide Regimen for Node-Positive Breast Cancer: The 8-Year Follow-Up Results of the UNICANCER-PACS01 Trial. *Oncologist*. 2012;17(7):900–909.
2. Peto R, Davies C, Godwin J, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analysis of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet*. Feb 4 2012;379(9814):432–444.
3. LFN. Läkemedelsförmånsnämndens allmänna råd om ekonomiska utvärderingar. Vol. 2003:2. Stockholm: TLV (LFNAR 2003:2) www.tlv.se.
4. Socialstyrelsen. Operationer i slutenvård. 2012; <http://192.137.163.49/sdb/ope/val.aspx>. Accessed april 26, 2012.
5. Statistiska centralbyrån. Befolkningsstatistik, livslängdstabeller, 2006–2010. 2011; <http://www.scb.se/>. Accessed 2 februari, 2012.
6. Eiermann W, Pienkowski T, Crown J, et al. Phase III study of doxorubicin/cyclophosphamide with concomitant versus sequential docetaxel as adjuvant treatment in patients with human epidermal growth factor receptor 2-normal, node-positive breast cancer: BCIRG-005 trial. *J Clin Oncol*. Oct 10 2011;29(29):3877–3884.

7. Apoteket. Läkemedelssökning. Produkter 2013; www.apoteket.se.
8. Läkemedelsindustriföreningens Service AB. FASS. 2013; www.fass.se.
9. Region Skåne. Avtalskatalogen dnr 1202388. www.skane.se. 2013.
10. Regionalt Cancercentrum Uppsala Örebro. Cytostatikamannual – Uppsala–Örebroregionen. 2012; <http://www.vinkcancer.se/sv/OC-Uppsala-Orebro-publik/cytostatikamannual/>.
11. Södra regionsvårdsnämnden (2012). Regionala priser och ersättningar för Södra sjukvårdsregionen 2013.
12. Sveriges Kommuner och Landsting. Vad kostar verksamheten i din kommun? Bokslut 2010 www.skl.se.
13. Svenska palliativregistret (2011). Årsrapport för Svenska palliativregistret verksamhetsåret 2010. www.palliativ.se.

Rad: B055

Tillstånd: Bröstcancer, högrisk HER2-positiv, N+ eller N-, kemoterapi och/eller endokrin behandling

Åtgärd: Adjuvant trastuzumab i 1 år

Jämförelsealternativ: Enbart behandling med kemoterapi

Bakgrund

Enligt en Cochrane-rapport [1] innebar adjuvant behandling och tillägg med 1 års behandling med trastuzumab vid HER2-positiv primär bröstcancer en statistiskt signifikant ökning av den sjukdomsfria överlevnaden (hazard ratio [HR] 0,62) och totalöverlevnaden (HR 0,67). Denna analys baseras på fem studier med olika lång uppföljningstid (från 23,5 månader i HERA till 65 månader i BCIRG006). Enligt BCIRG006 innebar 1 års behandling med trastuzumab en statistiskt signifikant ökning av den sjukdomsfria överlevnaden (HR 0,64) och totalöverlevnaden (HR 0,63).

Metod: kalkylerad (fördjupad kalkyl)

För den fördjupade kalkylen har vi konstruerat en hälsoekonomisk simuleringsmodell. Modellen utgår från att patienten kan befinna sig i ett av tre olika hälsotillstånd: remission, återfall eller avliden. Utifrån publicerade överlevnadsdata skattas fördelningen av patientpopulationen mellan de olika tillstånden över en återstående livslång tidsperiod. Varje hälsotillstånd sammankopplas därefter med olika livskvalitetsvikter och kostnader utifrån tillståndets behandling. Hälsovinster beräknas i livskvalitetsjusterade levnadsår (QALY) och både QALY och kostnader har diskonterats enligt sedvanlig hälsoekonomisk metod med 3 procent per år [2]. Därefter jämförs skillnaden i hälsovinster och kostnader mellan behandlingsalternativen och en inkrementell kostnadseffektkvot beräknas.

Överlevnad

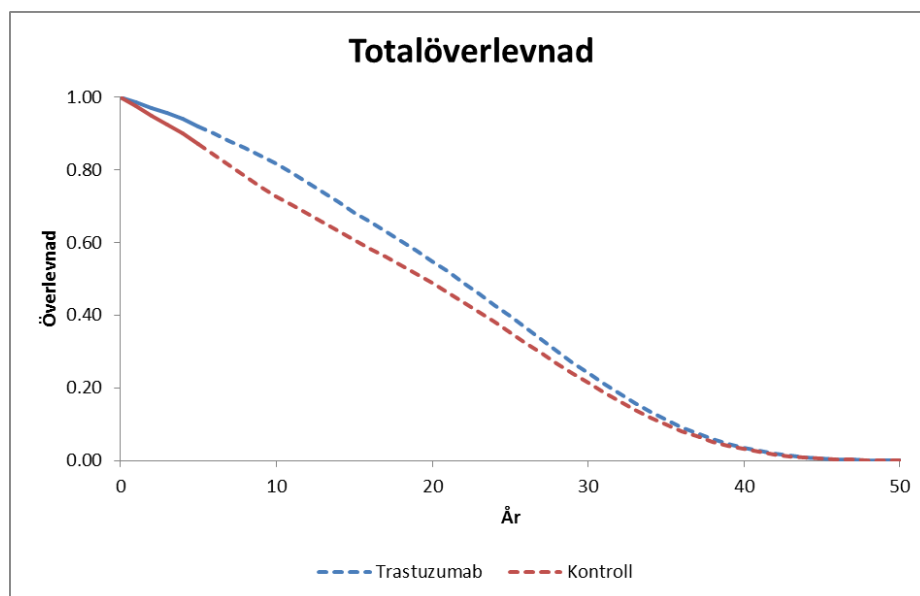
Cochrane-rapporten anger inte den faktiska överlevnaden för de olika behandlingsarmarna utan enbart skillnaden mellan dem i form av hazard ratio. Vi utgick istället ifrån BCIRG0063 som är den studie med längst uppföljningstid som rapporterar den faktiska överlevnaden. Vi beräknade även en bakgrundsöverlevnad utifrån åldersfördelningen hos kvinnor som helt eller delvis opererat bort bröstet under perioden 2001 till 2010 samt överlevnadsstatistik hos kvinnor i olika åldrar från Statistiska centralbyrån [4,5]. Svenska registerdata anger inte hur stor andel av kvinnorna som hade HER-2-positiv bröstcancer. Åldersfördelningen har istället justerats utifrån en amerikansk epidemiologisk studie över andelen kvinnor med HER-positiv cancer i olika åldrar [6].

En konstant risk för återfall under år 1–4 skattades utifrån recidivrisken i studien efter fyra år och bakgrundsödligheten hos svenska kvinnor mellan 20 och 70 år. Risken att avlida i bröstcancer under år 1–4 skattades på samma sätt utifrån totalödligheten i studien och bakgrundsödligheten. Vi antog att trastuzumab hade en kvarvarande effekt under 10 år och använde en konstant risk under år 5–10 som baserades på riskerna under år 5 i studien.

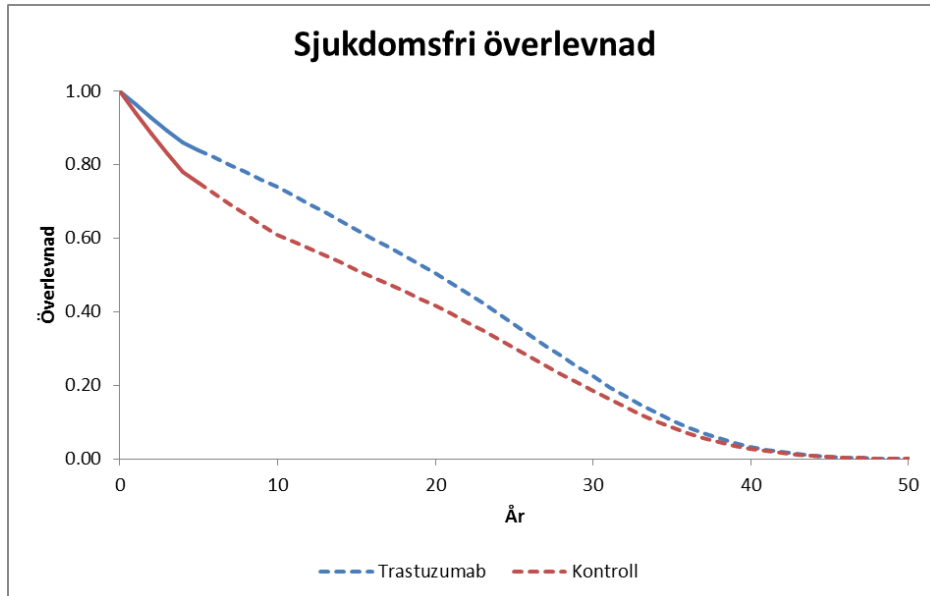
Vi vet inte hur riskerna för patienter behandlade med trastuzumab ser ut från år 11 och framåt. Vi antog istället att riskerna hos kvinnorna i en metaanalys av 5-årsbehandling med tamoxifen var en godtycklig uppskattning av långtidsöverlevnaden hos kvinnor som opererats för bröstcancer [7] och använde dessa risker både för kvinnor med och utan trastuzumabbehandling. Sjukdomsfri överlevnad och totalöverlevnad beräknades därefter utifrån risk för återfall, risk att avlida i bröstcancer och bakgrundsöverlevnaden hos kvinnorna mellan 20 och 70 (figur 1 och 2).

Livskvalitet

Livskvaliteten skattades utifrån en svensk studie av 361 kvinnor med bröstcancer som mätt livskvalitet med EuroQol-indexet (EQ-5D) som utgår från fem olika dimensioner: rörlighet, hygien, huvudsakliga aktiviteter, smärta/besvär och oro/nedstämdhet (tabell 1). Denna studie rapporterade inte livskvaliteten för kvinnor i remission. Däremot rapporteras livskvaliteten hos kvinnor 2 år eller längre efter primär bröstcancer. Vi valde att använda denna medianvikt för kvinnor i remission. Medianvikten för kvinnor med spridd sjukdom användes för kvinnor i återfall.



Figur 1. Totalöverlevnad



Figur 2. Sjukdomsfri överlevnad

Tabell 2. Livskvalitetsvikter

Hälsotillstånd	Livskvalitet
Remission	0,80
Återfall	0,73

Kostnader

Kostnader har beräknats för läkemedel, administrering av läkemedel och kostnad för behandling av metastaserad cancer och vård i livets slutskede. Eventuella kostnader för resor och övernattningar har inte inkluderats. Kostnaden för läkemedel beräknades utifrån svenska cytostatikamaterialer och prislistor [8, 9]. En kroppsvikt på 70 kg och en kroppsyta på 1,7 m² har använts vid samtliga beräkningar. Priser för sjukvårdsresurser är tagna från regionala priser och ersättningar för Södra sjukvårdsregionen (tabell 2) [10]. Trastuzumab ges vid 17 tillfällen, med tre veckors mellanrum, där den första dosen är 8 mg/kg och nästkommande doser 6 mg/kg. Priset för trastuzumab är 6 049 kronor för 150 mg [8]. Vi antog att administreringen sker vid cytostatikamottagning var tredje vecka. Utöver detta antog vi att ett läkarbesök görs var tredje månad och EKO-kardiografi var tredje månad vilket beräknades tillsammans med administreringskostnaderna. Kostnad för behandling av metastaserad cancer och vård i livets slutskede är beräknad utifrån en svensk studie av 53 kvinnor med spridd bröstcancer [11].

Tabell 2. Enhetskostnader (kronor 2013)

Typ	Kostnad
Trastuzumab 150 mg	6 049
Besök, läkare	2 976
Besök, cytostatikamottagning	3 123
EKO-kardiografi	2 800

Resultat

Behandling med trastuzumab medför en inkrementell hälsovinst på 0,97 QALY till en inkrementell kostnad på 299 000 kronor (tabell 3). Detta innebär en kostnad per vunnen QALY motsvarande 308 000 kronor vilket motsvarar en måttlig kostnadseffektkvot enligt bedömningsalternativen i riktlinjearbetet.

Tabell 3. Resultattabell (kronor 2013)

Kostnad	Trastuzumab som tillägg till kemoterapi	Enbart kemoterapi	Differens
QALY	11,8	10,8	0,97
Total kostnad	603 872	304 683	299 189
Läkemedel	288 229	0	288 229
Administrering	74 807	0	74 807
Behandling av metastaserad cancer och vård i livets slutskede	240 836	304 683	-63 847
Kostnadseffektkvot			308 065

Slutsats

Adjuvant behandling med trastuzumab hos kvinna med HER2-positiv primär bröstcancer innebär en kostnad på cirka 308 000 kronor per QALY, vilket motsvarar en måttlig kostnad per vunnen QALY enligt bedömningsalternativen i riktlinjearbetet.

Referenser

1. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;4:CD006243.
2. LFN. Läkemedelsförmånsnämndens allmänna råd om ekonomiska utvärderingar. Vol. 2003:2. Stockholm: TLV (LFNAR 2003:2) www.tlv.se.
3. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* Oct 6 2011;365(14):1273–1283.
4. Socialstyrelsen. Operationer i slutet vård. 2012; <http://192.137.163.49/sdb/ope/val.aspx>. Accessed april 26, 2012.
5. Statistiska centralbyrån. Befolkningsstatistik, livslängdstabeller, 2006-2010. 2011; <http://www.scb.se/>. Accessed 2 februari, 2012.
6. L. Fehrenbacher LH, A. Capra, A. Anthony, X. Li1, C. Quesenberry, R. Fulton. Incidence and Demographic and Tumor Characteristics of HER2-Positive Invasive Breast Cancer in a Large, Unselected Population, 2000-2006. *Cancer Research.* 2009;69(24):Supplement 3

7. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. Aug 27 2011;378(9793):771–784.
8. Region Skåne. Avtalskatalogen dnr 1202388. www.skane.se. 2013.
9. Regionalt Cancercentrum Uppsala Örebro. Cytostatikamanual – Uppsala–Örebroregionen. 2012; <http://www.vinkcancer.se/sv/OC-Uppsala-Orebro-publik/cytostatikamanual/>.
10. Södra regionsvårdsnämnden (2012). Regionala priser och ersättningar för Södra sjukvårdsregionen 2013.
11. Dahlberg L, Lundkvist J, Lindman H. Health care costs for treatment of disseminated breast cancer. *Eur J Cancer*. Jul 2009;45(11):1987–1991.

Rad: B078d

Tillstånd: Bröstcancer, lokalt avancerad eller fjärrmetastaser, HER2-positiv, inoperabel, som sviktat på tidigare behandling med taxan eller trastuzumab

Åtgärd: Palliativ behandling i andra linjen med T-DM1 (cytostatika kopplat till antikropp)

Jämförelsealternativ: Behandling med capecitabin i andra linjen

Bakgrund

Vid fjärrmetastaserad HER2-positiv bröstcancer som har progredierat på första linjens behandling med trastuzumab och kemoterapi medför behandling med T-DM1 en statistiskt signifikant ökning av totalöverlevnad från 25,1 månader till 30,9 månader (hazard ratio, HR = 0,68; $p < 0,001$) och en progressionsfri överlevnad från 6,4 månader till 9,6 månader (HR = 0,65; $p < 0,001$) jämfört med lapatinib i kombination med capecitabin [1].

Behandling med lapatinib i kombination med capecitabin medför en statistiskt signifikant ökning av progressionsfri överlevnad från 4,3 månader till 6,2 månader (HR = 0,57; $p < 0,001$) [2] och en statistiskt ickesignifikant ökning av totalöverlevnad från 14,9 månader till 17,3 månader (HR = 0,87; $p = 0,210$) [3] jämfört med enbart capecitabin. Vi har skattat kostnadseffektiviteten för T-DM1 utifrån dessa studier.

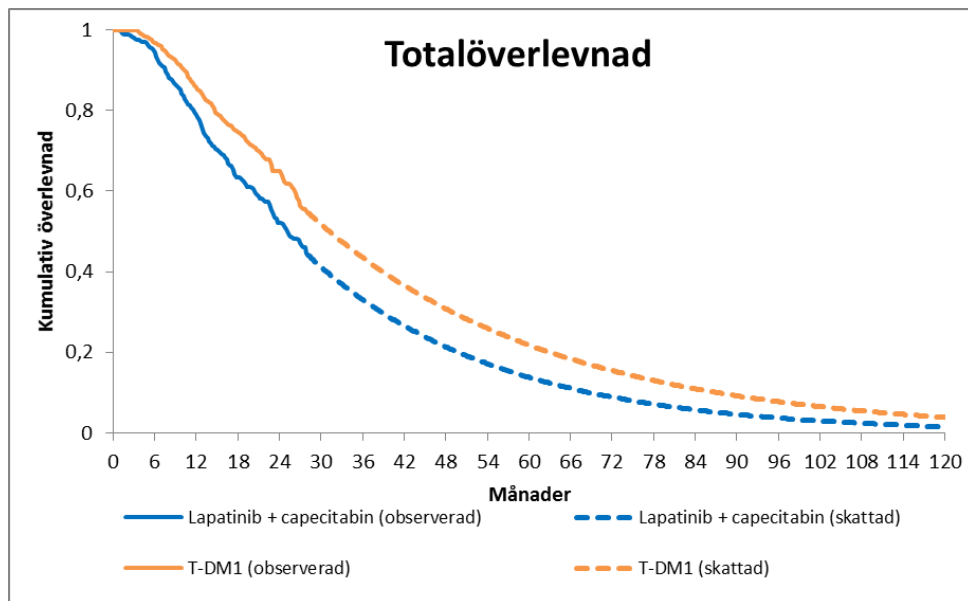
Metod: kalkylerad (fördjupad kalkyl)

För den fördjupade kalkylen har vi konstruerat en hälsoekonomisk simuleringsmodell. Modellen utgår från att patienten kan befinna sig i ett av tre olika hälsotillstånd: progressionsfri, progression eller avliden. Utifrån publicerade överlevnadsdata skattas fördelningen av patientpopulationen mellan de olika tillstånden över en återstående livslång tidsperiod. Varje hälsotillstånd sammankopplas därefter med olika livskvalitetsvikter och kostnader utifrån tillståndets behandling. Hälsovinster beräknas i livskvalitetsjusterade levnadsår (QALY) och både QALY och kostnader har diskonterats enligt sedvanlig hälsoekonomisk metod med 3 procent per år [4]. Därefter jämförs skillnaden i hälsovinster och kostnader mellan behandlingsalternativen och en inkrementell kostnadseffektkvot beräknas.

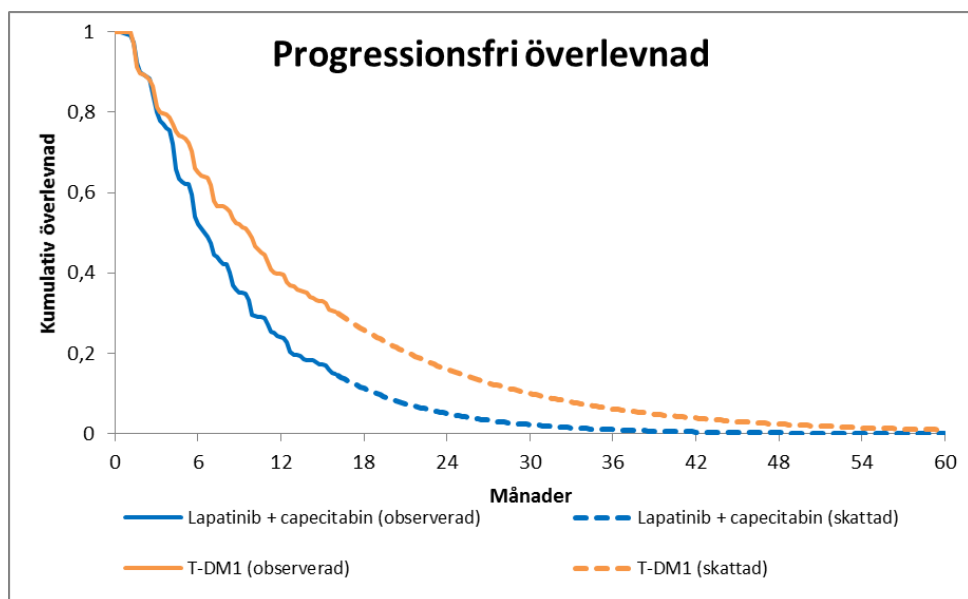
Överlevnad

Vi digitaliserade de publicerade överlevnadskurvorna från studien av T-DM1 med hjälp av programmet FindGraph [5]. För totalöverlevnad använde vi överlevnaden från den publicerade kurvan de första 28 månaderna.

Därefter skattade vi överlevnaden genom att anta en konstant risk baserad på överlevnaden under de föregående 12 månaderna (figur 1). För progressionsfri överlevnad använde vi den publicerade kurvan de första 16 månaderna. Därefter skattade vi överlevnaden genom att anta en konstant risk baserad på överlevnaden under de föregående 12 månaderna (figur 2). De heldragna linjerna i figurerna representerar data från den publicerade studien och de streckade linjerna visar våra skattningar.



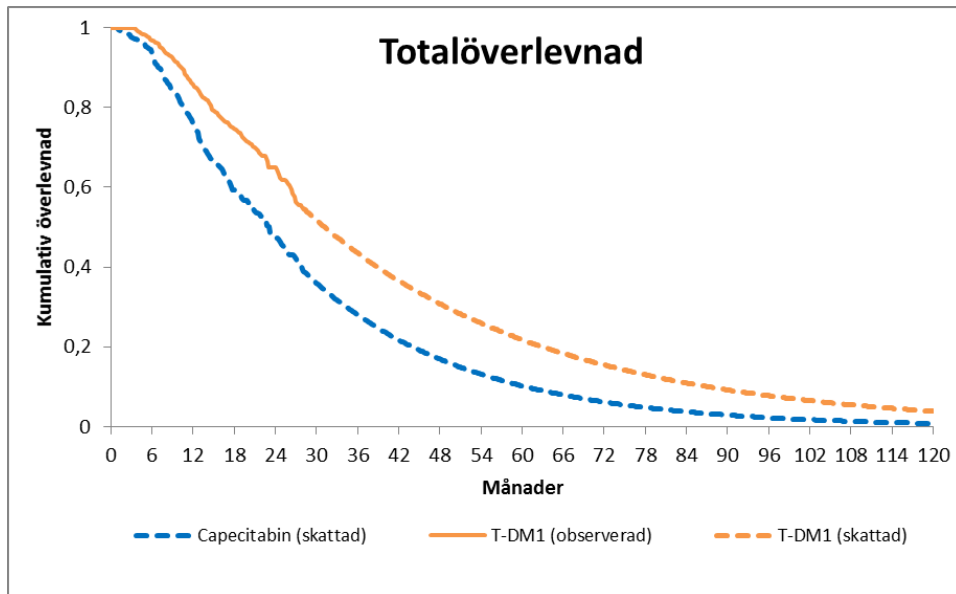
Figur 1. Skattad totalöverlevnad



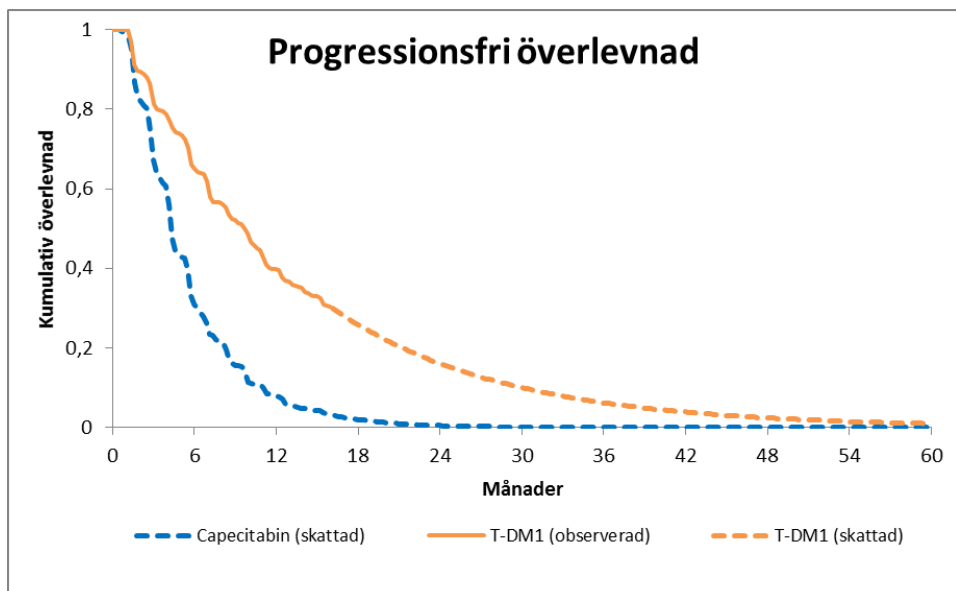
Figur 2. Skattad progressionsfri överlevnad

Därefter beräknade vi en ny kurva för patienter behandlade med enbart capecitabin utifrån vår skattade överlevnadskurva för patienterna behandlade

med lapatinib i kombination med capecitabin och HR från studien av lapatinib i kombination med capecitabin jämfört med enbart lapatinib [3]. De helldragna gula linjerna i figurerna representerar data från studien av T-DM1 och de streckade gula linjerna är skattade utifrån samma studie [1]. De streckade blå linjerna visar våra skattningar baserade på de tre studierna [1–3] (figur 3 och 4).



Figur 3. Skattad totalöverlevnad



Figur 4. Skattad progressionsfri överlevnad

Livskvalitet

Livskvaliteten baserades på en svensk studie [6] av 361 kvinnor med bröstcancer som mätt livskvalitet med EuroQol-indexet (EQ-5D) som utgår från fem olika dimensioner: rörlighet, hygien, huvudsakliga aktiviteter, smär-

tor/besvär, och oro/nedstämdhet (tabell 1). Denna studie rapporterade inte livskvaliteten för kvinnor före och efter progression separat utan enbart livskvaliteten för kvinnor med spridd sjukdom. Vi använde gränserna för konfidensintervallet i studien som vikter för progressionsfrihet respektive progression. Livskvaliteten under behandling med T-DM1 justerades därefter enligt förekomsten av biverkningarna neutropeni, diarré, trötthet, illamående och kräkningar i den randomiserade studien [1] och publicerade livskvalitetsvikter för biverkningar hos cancerpatienter [7].

Tabell 3. Livskvalitetsvikter

Hälsotillstånd	Livskvalitet
Före progression	0,74
Efter progression	0,62
T-DM1, justerat för biverkningar	0,73
Capecitabin, justerat för biverkningar	0,74

Kostnader

Kostnader har beräknats för läkemedel, administrering av läkemedel, biverkningar och vård i livets slutskede. Eventuella kostnader för resor och övernattningar har inte inkluderats. Vi antog att patienterna behandlas tills de går i progression. Resursanvändning och kostnaden för läkemedel beräknades utifrån svenska cytostatikamaterialer och prislister (tabell 2 och 3) [8–10]. En kroppsytta på 1,7 m² och en kroppsvikt på 75 kg har använts vid samtliga beräkningar. Priser för sjukvårdsresurser och biverkningar är hämtade från regionala priser och ersättningar för Södra sjukvårdsregionen (tabell 4 och 5) [11]. Kostnad för vård i livets slutskede är skattad utifrån rapporter från Svenska palliativregistret och Sveriges Kommuner och Landsting samt överlevnad för respektive behandlingsalternativ och uppräknat till 2013 års prisnivå [12, 13] (tabell 4). Det saknas ett publicerat svenskt pris för T-DM1. Det pris på 6 721 kronor för en flaska á 100 mg som har använts i analysen har som ett antagande beräknats utifrån priset för trastuzumab som anges i Region Skånes avtalskatalog [9]. Trastuzumab är ett läkemedel som används vid samma indikation som T-DM1. Läkemedelskostnaden per dag blir då densamma som för trastuzumab. Det antagna priset har därefter varierats i känslighetsanalys. Resursanvändning och kostnad vid behandling med T-DM1 anges i tabell 2 och 3.

Tabell 2. Resursanvändning per cykel (3 veckor)

Resurs	Capecitabin	T-DM1
Läkemedel		
T-DM1 (mg/kg)		3,6
Capecitabin (mg/m ²)	14 x 2 500*	
Administrering		
Besök, läkare	0,25	0,25
Besök, cytostatikamottagning		1

* 2 500 mg dagligen under 14 dagar

Tabell 3. Läkemedelspriser (kronor 2013)

Resurs	Pris
T-DM1, 1 flaska á 100 mg	6 721
Capecitabin, 120 tabletter á 500 mg	3 415

Tabell 4. Enhetskostnader (kronor 2013)

Typ	Kostnad
Vård i livets slutskede	88 312

Tabell 5. Förekomst av biverkningar av grad tre eller fyra samt kostnader för behandling (kronor 2013)

	T-DM1 (%)	Kostnad
Neutropeni	2,0	18 956
Anemi	2,7	24 024
Diarré	1,6	9 478

Resultat

Behandling med T-DM1 leder enligt analysen till en hälsovinst på 2,05 QALY i jämförelse med 1,45 med capecitabin, en skillnad på 0,59 QALY. Behandling med T-DM1 medför en total kostnad på 475 000 kronor i jämförelse med 116 000 kronor med capecitabin. Detta innebär en kostnad på 603 000 kronor per vunnen QALY, vilket motsvarar en hög kostnadseffektkvot enligt bedömningsalternativen i riktlinjearbetet (tabell 6).

Känslighetsanalys

I vår känslighetsanalys undersökte vi hur kostnadseffektkvoten påverkades av överlevnadsvinsten vid tillägg med lapatinib samt när vi varierade priset på T-DM1. I ett alternativt scenario antog vi att lapatinib inte har någon påverkan på progressionsfri överlevnad eller totalöverlevnad (HR = 1,00). Resultatet av känslighetsanalysen visas i tabell 7.

Tabell 6. Resultattabell (kronor 2013)

Kostnad	Capecitabin	T-DM1	Differens
Total kostnad	115 889	474 630	358 741
Läkemedel	27 060	321 496	294 437
Administrering	5 945	73 403	67 459
Biverkningar	0	1 179	1 179
Vård i livets slutskede	82 884	78 551	-4 334
QALY	1,45	2,05	0,59
ICER			602 927

Tabell 7. Känslighetsanalys (kronor 2013)

Antagande	Pris -50 %	Pris -25 %	Pris T-DM1: basanalys	Pris +25%	Pris +50 %

Överlevnad enligt basanalys	332 762	467 844	602 927	738 010	873 093
Ingen överlevnadsvinst vid tillägg med lapatinib	443 536	641 984	840 431	1 038 878	1 237 325

Slutsats

Vid fjärrmetastaserad HER2-positiv bröstcancer som har progredierat på första linjens behandling med trastuzumab och kemoterapi medför behandling med T-DM1 en måttlig till mycket hög kostnadseffektkvot motsvarande 333 000–1 237 000 kronor per QALY. Resultaten är extra osäkra eftersom vi gjort en indirekt jämförelse utifrån tre olika studier. Dessutom känner vi inte till priset på T-DM1 utan basanalysen har utgått från ett antagande om samma pris som för ett annat läkemedel som används för behandling vid samma indikation.

Referenser

1. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. Nov 8 2012;367(19):1783–1791.
2. Cameron D, Casey M, Press M, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat*. Dec 2008;112(3):533–543.
3. Cameron D, Casey M, Oliva C, Newstat B, Imwalle B, Geyer CE. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial. *Oncologist*. 2010;15(9):924–934.
4. TLV. Läkemedelsförmånsnämndens allmänna råd om ekonomiska utvärderingar. Stockholm: TLV (LFNAR 2003:2) www.tlv.se; 2003.
5. Uniphiz Lab. FindGraph. 2012; <http://www.findgraph.com/>.
6. Lidgren M, Wilking N, Jonsson B, Rehnberg C. Health related quality of life in different states of breast cancer. *Qual Life Res*. Aug 2007;16(6):1073–1081.
7. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6:84.
8. Läkemedelsindustriföreningens Service AB. FASS. 2013; www.fass.se.
9. Region Skåne. Avtalskatalogen dnr 1202388. www.skane.se. 2013.
10. Regionalt Cancercentrum Uppsala Örebro. Cytostatikamanual – Uppsala–Örebroregionen. 2012; <http://www.vinkcancer.se/sv/OC-Uppsala-Orebro-publik/cytostatikamanual/>.
11. Södra regionsvårdsnämnden (2012). Regionala priser och ersättningar för Södra sjukvårdsregionen 2013.
12. Sveriges Kommuner och Landsting. Vad kostar verksamheten i din kommun? Bokslut 2010. www.skl.se.
13. Svenska palliativregistret (2011). Årsrapport för Svenska Palliativregistret verksamhetsåret 2010. www.palliativ.se.

Rad: B080a

Tillstånd: Bröstcancer, fjärrmetastaser, HER2-positiv, progredierat på första linjens behandling med trastuzumab och kemoterapi

Åtgärd: Palliativ behandling i andra linjen med kemoterapi och trastuzumab

Jämförelsealternativ: Palliativ behandling i andra linjen med kemoterapi utan trastuzumab (eller annan HER-2 blockad)

Bakgrund

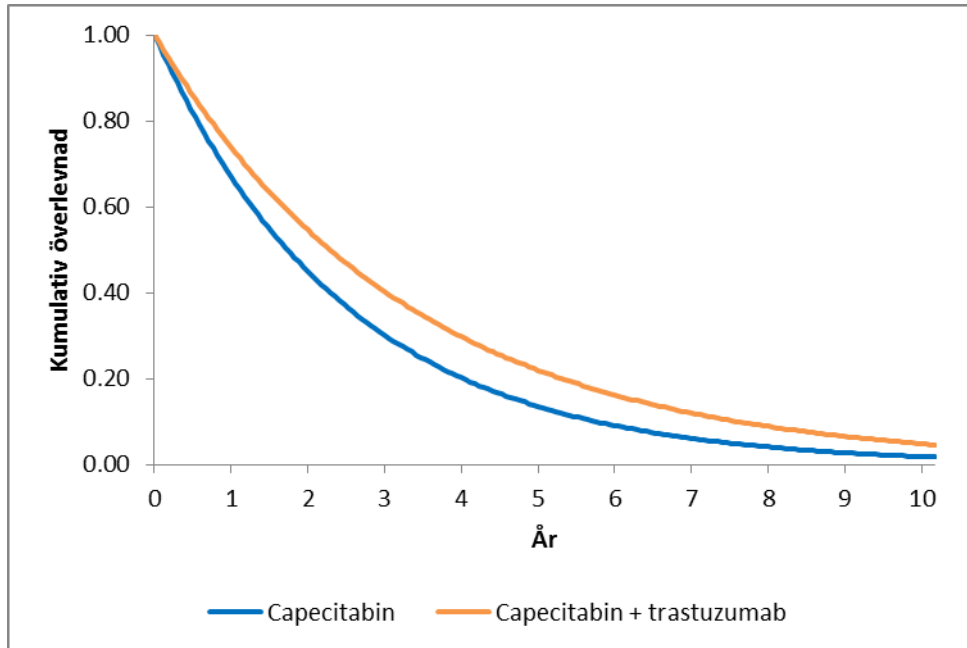
Vid metastaserad HER2-positiv bröstcancer medför behandling med trastuzumab som tillägg till capecitabin hos patienter som progredierat på trastuzumab en statistiskt signifikant ökning av progressionsfri medianöverlevnad från 5,6 månader till 8,2 månader ($p = 0,03$) och en statistiskt icke-signifikant ökning av total medianöverlevnad från 20,2 månader till 25,5 månader ($p = 0,26$) [1].

Metod: kalkylerad (fördjupad kalkyl)

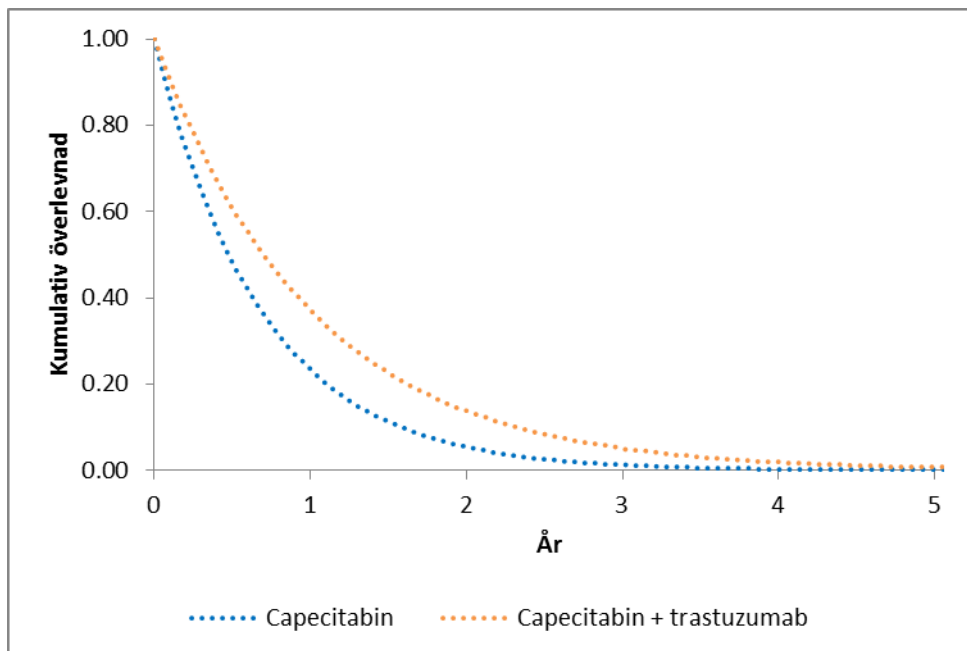
För den fördjupade kalkylen har vi konstruerat en hälsoekonomisk simuleringmodell. Modellen utgår från att patienten kan befinna sig i ett av tre olika hälsotillstånd: progressionsfri, progression eller avliden. Utifrån publicerade överlevnadsdata skattas fördelningen av patientpopulationen mellan de olika tillstånden över en återstående livslång tidsperiod. Varje hälsotillstånd sammankopplas därefter med olika livskvalitetsvikter och kostnader utifrån tillståndets behandling. Hälsovinster beräknas i livskvalitetsjusterade levnadsår (QALY) och både QALY och kostnader har diskonterats enligt sedvanlig hälsoekonomisk metod med 3 procent per år [2]. Därefter jämförs skillnaden i hälsovinster och kostnader mellan behandlingsalternativen och en inkrementell kostnadseffektkvot beräknas.

Överlevnad

Vi skattade progressionsfri överlevnad och totalöverlevnad för patienter utan behandling med trastuzumab utifrån medianöverlevnaden i studien [1] genom att anta konstant risk (figur 1 och figur 2). Därefter skattades progressionsfri överlevnad och totalöverlevnad för patienter med behandling med trastuzumab utifrån angivna hazardratio (HR) i studien: 0,76 för totalöverlevnad och 0,69 för progressionsfri överlevnad.



Figur 1. Skattad totalöverlevnad



Figur 2. Skattad progressionsfri överlevnad

Livskvalitet

Livskvaliteten baserades på en svensk studie [3] av 361 kvinnor med bröstcancer som mätt livskvalitet med EuroQol-indexet (EQ-5D) som utgår från fem olika dimensioner: rörlighet, hygien, huvudsakliga aktiviteter, smär- tor/besvär, och oro/nedstämdhet (tabell 1). Denna studie rapporterade inte livskvaliteten för kvinnor före och efter progression separat utan enbart livs- kvaliteten för kvinnor med spridd sjukdom. Vi använde gränserna för detta konfidensintervall som vikter för progressionsfrihet respektive progression.

Tabell 1. Livskvalitetsvikter

Hälsotillstånd	Livskvalitet
Före progression	0,74
Efter progression	0,62

Kostnader

Kostnader har beräknats för läkemedel, administrering av läkemedel och vård i livets slutskede. Eventuella kostnader för resor och övernattnings har inte inkluderats. Vi antog att patienterna behandlas tills de går i progression. Kostnaden för läkemedel beräknades utifrån svenska cytostatikamanualer och prislister (tabell 2 och 3) [4–6]. En kroppsytta på 1,7 m² och en kroppsvikt på 70 kg har använts vid samtliga beräkningar. Priser för sjukvårdsresurser är tagna från regionala priser och ersättningar för Södra sjukvårdsregionen 2013 (tabell 4) [7]. Kostnad för vård i livets slutskede är skattad utifrån rapporter från Svenska palliativregistret och Sveriges Kommuner och Länningar samt överlevnad för respektive behandlingsalternativ och uppräknat till 2013 års prisnivå [8, 9].

Tabell 2. Resursanvändning per 3-veckorscykel

Resurs	Capecitabin+ Trastuzumab	Capecitabin
Läkemedel		
Trastuzumab(mg/kg)	6	
Capecitabin(mg/m ²)	2 500	2 500
Administrering		
Besök, läkare	0,25	0,25
Besök, cytostatikamottagning	1	

Tabell 4. Läkemedelspriser (kronor 2013)

Resurs	Pris
Trastuzumab, 150 mg	6 049
Capecitabin, 120 tabletter á 500 mg	3 415

Tabell 4. Enhetskostnader (kronor 2013)

Typ	Kostnad
Besök, läkare	2 976
Besök, cytostatikamottagning	3 123
Vård i livets slutskede	88 312

Resultat

Behandling med capecitabin med tillägg av trastuzumab leder till en inkrementell hälsovinst på 0,45 QALY (tabell 5). Behandling med tillägg av trastuzumab medförde även en inkrementell kostnad på drygt 343 000 kronor. Detta innebär en kostnad på cirka 762 000 kronor per vunnen QALY,

vilket motsvarar en hög kostnadseffektkvot enligt bedömningsalternativen i riktlinjearbetet.

Tabell 5. Resultattabell (kronor 2013)

	Capecitabin + Trastuzumab	Capecitabin	Differens
Total kostnad	474 321	131 027	343 294
Läkemedel	342 494	39 189	303 305
Administrering	50 472	8 610	41 862
Vård i livets slutskede	81 355	83 229	-1 873
QALY	1,96	1,51	0,45
Kostnadseffektkvot			761 618

Känslighetsanalys

Ytterligare en studie har jämfört kombinationen trastuzumab och lapatinib med enbart lapatinib hos patienter som progredierat efter trastuzumabbehandling [10]. Tillägg med trastuzumab innebär här en statistiskt signifikant ökning av progressionsfri medianöverlevnad från 8,1 veckor till 11,1 veckor ($p = 0,01$) och en statistiskt signifikant ökning av total medianöverlevnad från 9,5 månader till 14,1 månader ($p = 0,03$). Detta ger visst stöd till effekten av andra linjens trastuzumab hos patienter som progredierat efter behandling med trastuzumab. I en känslighetsanalys skattade vi istället progressionsfri överlevnad och totalöverlevnad utifrån denna studie. Enligt känslighetsanalysen leder behandling med trastuzumab till en inkrementell hälsovinst på 0,25 QALY (tabell 6). Behandling med trastuzumab medför enligt analysen även en inkrementell kostnad på cirka 110 000. Detta innebär en kostnad på cirka 442 000 kronor per vunnen QALY, vilket ligger på en måttlig kostnadseffektkvot enligt bedömningsalternativen i riktlinjearbetet.

Tabell 6. Känslighetsanalys (kronor 2013)

	Capecitabin + Trastuzumab	Capecitabin	Differens
Total kostnad	212 719	102 546	110 173
Läkemedel	110 985	13 259	97 726
Administrering	16 355	2 913	13 442
Vård i livets slutskede	85 378	86 374	-996
QALY	0,97	0,72	0,25
Kostnadseffektkvot			442 227

Slutsats

Vid metastaserad HER2-positiv bröstcancer medför behandling med trastuzumab som tillägg till capecitabin i patienter som progredierat på trastuzumab en måttlig till hög kostnadseffektkvot motsvarande cirka 442 000– 762 000 kronor.

Referenser

1. von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. *J Clin Oncol*. Apr 20 2009;27(12):1999–2006.
2. TLV. Läkemedelsförmånsnämndens allmänna råd om ekonomiska utvärderingar. Stockholm: TLV (LFNAR 2003:2) www.tlv.se; 2003.
3. Lidgren M, Wilking N, Jonsson B, Rehnberg C. Health related quality of life in different states of breast cancer. *Qual Life Res*. Aug 2007;16(6):1073–1081.
4. Läkemedelsindustriföreningens Service AB. FASS. 2013; www.fass.se.
5. Region Skåne. Avtalskatalogen dnr 1202388. www.skane.se. 2013.
6. Regionalt Cancercentrum Uppsala Örebro. Cytostatikamanual – Uppsala–Örebroregionen. 2012; <http://www.vinkancer.se/sv/OC-Uppsala-Orebro-publik/cytostatikamanual/>.
7. Södra regionsvårdsnämnden (2012). Regionala priser och ersättningar för Södra sjukvårdsregionen 2013.
8. Sveriges Kommuner och Landsting. Vad kostar verksamheten i din kommun? Bokslut 2010 www.skl.se.
9. Svenska palliativregistret (2011). Årsrapport för Svenska Palliativregistret verksamhetsåret 2010. www.palliativ.se.
10. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Overall Survival Benefit With Lapatinib in Combination With Trastuzumab for Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer: Final Results From the EGF104900 Study. *J Clin Oncol*. Jul 20 2012;30(21):2585–2592.

Rad: B082b

Tillstånd: Bröstcancer, metastaser,
hormonreceptor positiv

Åtgärd: Palliativ behandling i första och
andra linjen med everolimus som tillägg till
endokrin behandling

Jämförelsealternativ: Behandling med exemestan

Bakgrund

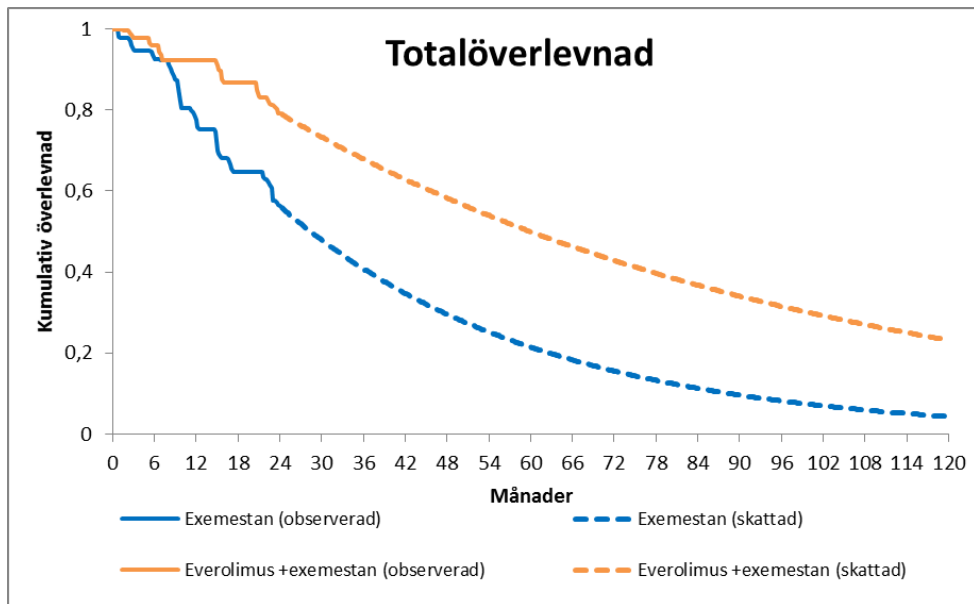
Vid metastaserad hormonreceptorpositiv bröstcancer medför behandling med everolimus som tillägg till exemestan hos patienter som progredierat på everolimus en statistiskt signifikant ökning av progressionsfri medianöverlevnad från 4,1 månader till 10,6 månader (hazard ratio, HR = 0,6; $p < 0,001$) [1]. Effekten på totalöverlevnad är ännu inte känd. I en mindre studie medförde tillägg av everolimus till tamoxifen en minskning av totaldödligheten från 54 procent till 30 procent (HR = 0,45; $p = 0,007$) [2].

Metod: kalkylerad (fördjupad kalkyl)

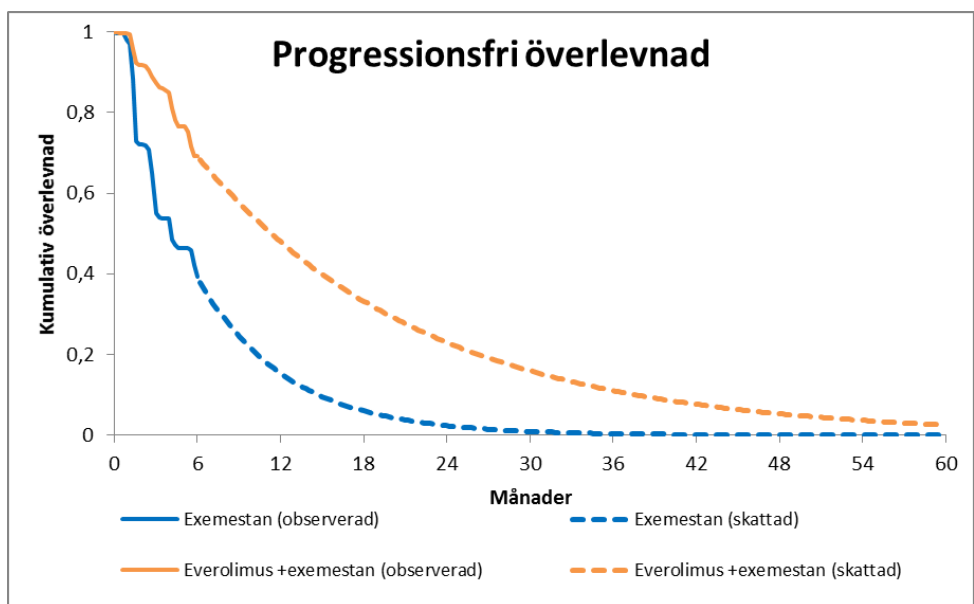
För den fördjupade kalkylen har vi konstruerat en hälsoekonomisk simuleringsmodell. Modellen utgår från att patienten kan befinna sig i ett av tre olika hälsotillstånd: progressionsfri, progression eller avliden. Utifrån publicerade överlevnadsdata skattas fördelningen av patientpopulationen mellan de olika tillstånden över en återstående livslång tidsperiod. Varje hälsotillstånd sammankopplas därefter med olika livskvalitetsvikter och kostnader utifrån tillståndets behandling. Hälsovinster beräknas i livskvalitetsjusterade levnadsår (QALY) och både QALY och kostnader har diskonterats enligt sedvanlig hälsoekonomisk metod med 3 procent per år [3]. Därefter jämförs skillnaden i hälsovinster och kostnader mellan behandlingsalternativen och en inkrementell kostnadseffektkvot beräknas.

Överlevnad

Vi digitaliserade de publicerade överlevnadskurvorna från studierna med hjälp av programmet FindGraph. För totalöverlevnad använde vi överlevnaden från den publicerade kurvan de första 24 månaderna [2]. Därefter skattade vi överlevnaden genom att anta en konstant risk baserad på överlevnaden under de föregående 12 månaderna (figur 1). För progressionsfri överlevnad använde vi den publicerade kurvan de första 6 månaderna [1]. Därefter skattade vi överlevnaden genom att anta en konstant risk baserad på överlevnaden under samma 6 månader (figur 2). De heldragna linjerna i figurerna representerar data från de publicerade studierna och de streckade linjerna visar våra skattningar.



Figur 1. Skattad totalöverlevnad



Figur 2. Skattad progressionsfri överlevnad

Livskvalitet

Livskvaliteten baserades på en svensk studie [4] av 361 kvinnor med bröstcancer som mätt livskvalitet med EuroQol-indexet (EQ-5D) som utgår från fem olika dimensioner: rörlighet, hygien, huvudsakliga aktiviteter, smärtor/besvär, och oro/nedstämdhet (tabell 1). Denna studie rapporterade inte livskvaliteten för kvinnor före och efter progression separat utan enbart livskvaliteten för kvinnor med spridd sjukdom. Vi använde gränserna för konfidensintervallet i studien som vikter för progressionsfrihet respektive progression. Livskvaliteten under behandling justerades därefter enligt

förekomsten av biverkningar diarré, trötthet, illamående och hudbiverkningar i den randomiserade studien [1] och publicerade livskvalitetsvikter för biverkningar hos cancerpatienter [5].

Tabell 1. Livskvalitetsvikter

Hälsotillstånd	Livskvalitet
Före progression	0,74
Efter progression	0,62
Everolimus + exemestan justerat för biverkningar	0,74
Exemestan justerat för biverkningar	0,74

Kostnader

Kostnader har beräknats för läkemedel, administrering av läkemedel, biverkningar och vård i livets slutskede. Eventuella kostnader för resor och övernattningar har inte inkluderats. Vi antog att patienterna behandlas tills de går i progression. Kostnaden för läkemedel beräknades utifrån svenska cytostatikamanualer och prislister (tabell 2 och 3) [6–8]. En kroppsytta på 1,7 m² och en kroppsvikt på 75 kg har använts vid samtliga beräkningar. Priser för sjukvårdsresurser och biverkningar är hämtade från regionala priser och ersättningar för Södra sjukvårdsregionen (tabell 4 och 5) [9]. Kostnad för vård i livets slutskede är skattad utifrån rapporter från Svenska palliativregistret och SKL samt överlevnad för respektive behandlingsalternativ och uppräknat till 2013 års prisnivå [10, 11] (tabell 4).

Tabell 5. Resursanvändning per dag

Resurs	Exemestan	Exemestan + Everolimus
Läkemedel		
Everolimus (mg)		10
Exemestan (mg)	25	25

Tabell 3. Läkemedelspriser (kronor 2013)

Resurs	Pris
Everolimus, 30 tabletter á 10 mg	37 500
Exemestan, 100 tabletter á 25 mg	703

Tabell 4. Enhetskostnader (kronor 2013)

Typ	Kostnad
Vård i livets slutskede	88 312

Tabell 5. Förekomst av biverkningar av grad tre eller fyra samt kostnader för behandling (kronor 2013)

	Exemestan (%)	Exemestan+ everolimus (%)	Kostnad
Anemi	0	6	24 024
Diarré	1	2	9 478
Stomatit	1	8	

Resultat

Behandling med exemestan med tillägg av everolimus leder enligt analysen till en hälsovinst på 3,16 QALY i jämförelse med 1,87 med enbart exemestan, en skillnad på 1,29 QALY. Behandling med exemestan med tillägg av everolimus medför en total kostnad på 677 000 kronor i jämförelse med 79 000 kronor med enbart exemestan. Detta innebär en kostnad på 464 000 kronor per vunnen QALY, vilket motsvarar en måttlig kostnadseffektkvot enligt bedömningsalternativen i riktlinjearbetet (tabell 6).

Tabell 6. Resultattabell (kronor 2013)

Kostnad	Exemestan	Exemestan + everolimus	Differens
Total kostnad	79 165	676 629	597 464
Läkemedel	196	613 271	613 075
Administrering	0	0	0
Biverkningar	190	2 389	2 200
Vård i livets slutskede	78 779	60 969	-17 811
QALY	1,87	3,16	1,29
ICER			463 561

Känslighetsanalys

Stor osäkerhet råder kring effekten på överlevnad och det finns en risk för att långtidsöverlevnaden i analysen är överskattad. I en känslighetsanalys har vi testat att minska totalöverlevnaden och den progressionsfria överlevnaden för samtliga patienter (tabell 7).

Tabell 7. Känslighetsanalys (kronor 2013)

Antagande	Kostnadseffektkvot
Basanalys	463 561
5 % ökad årlig relativ dödlighet	558 071
10 % ökad årlig relativ dödlighet	666 700
25 % ökad årlig relativ dödlighet	1 085 783

Slutsats

Vid metastaserad hormonreceptorpositiv bröstcancer medför behandling med everolimus som tillägg till exemestan en måttlig till mycket hög kostnadseffektkvot motsvarande (464 000–1 086 000 kronor per QALY). Extra stor osäkerhet råder kring resultaten eftersom totalöverlevnaden bygger på en mycket liten studie.

Referenser

1. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. Feb 9 2012;366(6):520–529.

2. Bachelot T, Bourcier C, Cropet C, et al. Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: a GINECO study. *J Clin Oncol*. Aug 1 2012;30(22):2718–2724.
3. TLV. Läkemedelsförmånsnämndens allmänna råd om ekonomiska utvärderingar. Stockholm: TLV (LFNAR 2003:2) www.tlv.se; 2003.
4. Lidgren M, Wilking N, Jonsson B, Rehnberg C. Health related quality of life in different states of breast cancer. *Qual Life Res*. Aug 2007;16(6):1073–1081.
5. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6:84.
6. Läkemedelsindustriföreningens Service AB. FASS. 2013; www.fass.se.
7. Region Skåne. Avtalskatalogen dnr 1202388. www.skane.se. 2013.
8. Regionalt Cancercentrum Uppsala Örebro. Cytostatikamanual – Uppsala–Örebroregionen. 2012; <http://www.vinkancer.se/sv/OC-Uppsala-Orebro-publik/cytostatikamanual/>.
9. Södra regionsvårdsnämnden (2012). Regionala priser och ersättningar för Södra Sjukvårdsregionen 2013.
10. Sveriges Kommuner och Landsting. Vad kostar verksamheten i din kommun? Bokslut 2010. www.skl.se.
11. Svenska palliativregistret (2011). Årsrapport för Svenska Palliativregistret verksamhetsåret 2010. www.palliativ.se.

Rad: B089

Tillstånd: Bröstcancer, fjärrmetastaser

Åtgärd: Palliativ behandling med kemoterapi och tillägg av bevacizumab

Jämförelsealternativ: Första linjens kemoterapi utan bevacizumab

Bakgrund

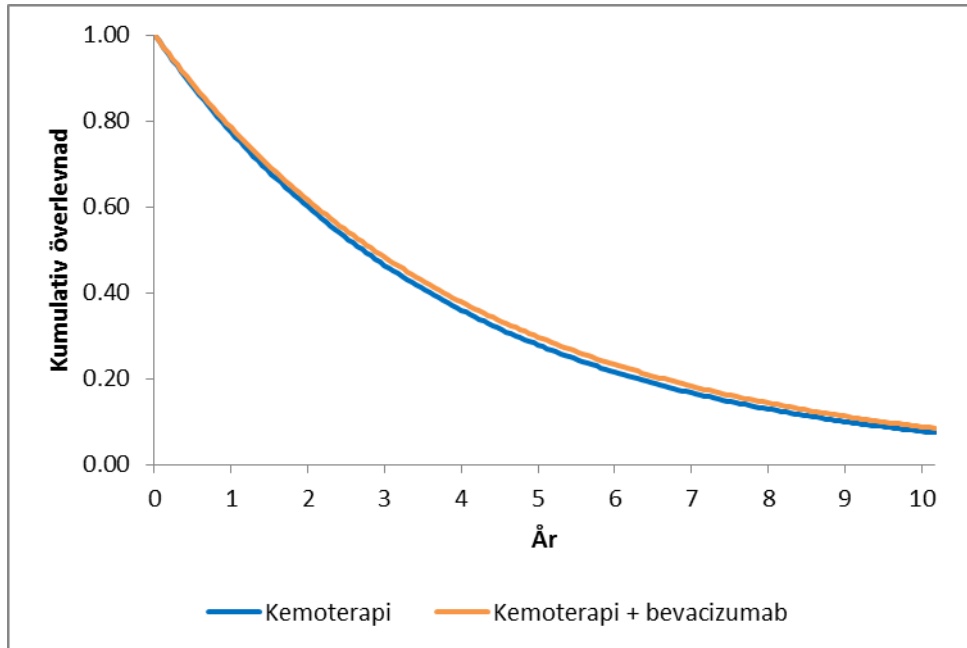
Vid metastaserad bröstcancer medför behandling med bevacizumab som tillägg till kemoterapi hos kvinnor med metastaserad bröstcancer en statistiskt signifikant ökning av progressionsfri medianöverlevnad med en hazardratio (HR) på 0,68 (0,56–0,81) och en statistiskt icke-signifikant ökning av total medianöverlevnad med en HR på 0,95 (0,85–1,05) enligt en metaanalys [1].

Metod: kalkylerad (fördjupad kalkyl)

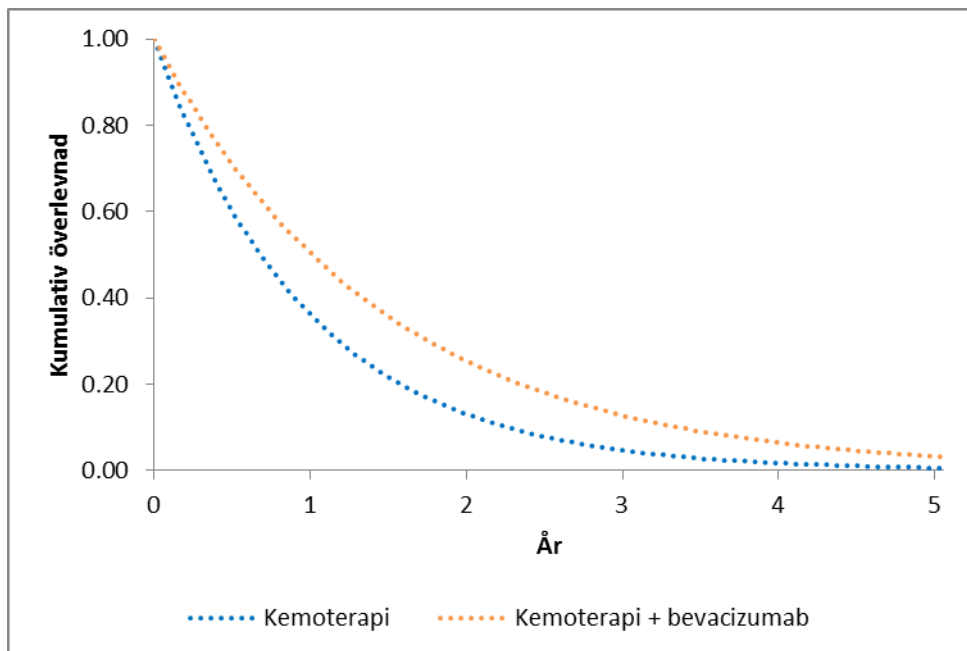
För den fördjupade kalkylen har vi konstruerat en hälsoekonomisk simuleringsmodell. Modellen utgår från att patienten kan befinna sig i ett av tre olika hälsotillstånd: progressionsfri, progression eller avliden. Utifrån publicerade överlevnadsdata skattas fördelningen av patientpopulationen mellan de olika tillstånden över en återstående livslång tidsperiod. Varje hälsotillstånd sammankopplas därefter med olika livskvalitetsvikter och kostnader utifrån tillståndets behandling. Hälsovinster beräknas i livskvalitetsjusterade levnadsår (QALY) och både QALY och kostnader har diskonterats enligt sedvanlig hälsoekonomisk metod med 3 procent per år [2]. Därefter jämförs skillnaden i hälsovinster och kostnader mellan behandlingsalternativen och en inkrementell kostnadseffektkvot beräknas.

Överlevnad

Vi antog att patienter utan behandling med bevacizumab hade samma medianöverlevnad som progressionsfri överlevnad (5,8 månader) och totalöverlevnad (24,8 månader) i kontrollarmen i en av studierna i metaanalysen [3]. Vi antog konstant risk och skattade kurvor för progressionsfri överlevnad och totalöverlevnad (figur 1 och figur 2). Därefter skattades progressionsfri överlevnad och totalöverlevnad för patienter med behandling med bevacizumab utifrån angivna HR i metaanalysen.



Figur 1. Skattad totalöverlevnad



Figur 2. Skattad progressionsfri överlevnad

Livskvalitet

Livskvaliteten baserades på en svensk studie [4] av 361 kvinnor med bröstcancer där livskvalitet mätts med EuroQol-indexet (EQ-5D) som utgår från fem olika dimensioner: rörlighet, hygien, huvudsakliga aktiviteter, smärtor/besvär, och oro/nedstämdhet (tabell 1). Denna studie rapporterade inte livskvaliteten för kvinnor före och efter progression separat utan enbart livskvaliteten för kvinnor med spridd sjukdom. Vi använde gränserna för konfi-

densintervallet i studien som vikter för progressionsfrihet respektive progression.

Tabell 1. Livskvalitetsvikter

Hälsotillstånd	Livskvalitet
Före progression	0,74
Efter progression	0,62

Kostnader

Kostnader har beräknats för läkemedel, administrering av läkemedel och vård i livets slutskede. Eventuella kostnader för resor och övernattnings har inte inkluderats. Vi antog att patienterna behandlas med paklitaxel i nio cykler eller tills de går i progression och med bevacizumab tills de går i progression. Kostnaden för läkemedel beräknades utifrån svenska cytostatikamanualer och prislister (tabell 2 och 3) [5–7]. En kroppsytta på 1,7 m² och en kroppsvikt på 70 kg har använts vid samtliga beräkningar. Priser för sjukvårdsresurser är tagna från regionala priser och ersättningar för Södra sjukvårdsregionen (tabell 4) [8]. Kostnad för vård i livets slutskede är skattad utifrån rapporter från Svenska palliativregistret och SKL samt överlevnad för respektive behandlingsalternativ [9, 10].

Tabell 2. Resursanvändning per 3-veckorscykel

Resurs	Paklitaxel+ Bevacizumab	Paklitaxel
Cykel 1–9		
Läkemedel		
Bevacizumab (mg/kg)	15	-
Paklitaxel (mg/m ²)	2 x 80	2 x 80
Administrering		
Besök, cytostatikamottagning	2	2
Cykel 10+		
Läkemedel		
Bevacizumab (mg/kg)	15	-
Administrering		
Besök, cytostatikamottagning	1	-

Tabell 6. Läkemedelspriser (kronor 2013)

Resurs	Pris
Bevacizumab, 16 ml á 25 mg/ml	10 936
Paklitaxel, 50 ml á 6 mg/ml	239

Tabell 4. Enhetskostnader (kronor 2013)

Typ	Kostnad
Besök, cytostatikamottagning	3 123
Vård i livets slutskede	88 312

Resultat

Behandling med paklitaxel med tillägg av bevacizumab leder till en inkrementell hälsovinst på 0,12 QALY (tabell 5). Behandling med tillägg av bevacizumab medför även en inkrementell kostnad på cirka 527 000 kronor. Detta innebär enligt analysen en kostnad på knappt 4,4 miljoner kronor per vunnen QALY, vilket motsvarar en mycket hög kostnadseffektkvot enligt bedömningsalternativen i riktlinjearbetet.

Tabell 5. Resultattabell (kronor 2013)

	Paklitaxel+ Bevacizumab	Paklitaxel	Differens
Total kostnad	685 393	158 152	527 241
Läkemedel	509 207	1 373	507 834
Administrering	77 357	74 811	2 546
Vård i livets slutskede	81 588	81 968	-381
QALY	1,92	1,80	0,12
Kostnadseffektkvot			4 367 044

Känslighetsanalys

I en känslighetsanalys skattade vi istället medianöverlevnad för patienter utan behandling med bevacizumab utifrån en annan studie i metaanalysen där den progressionsfria överlevnaden var 8,0 månader och totalöverlevnaden 31,9 månader [11]. Enligt känslighetsanalysen leder behandling med bevacizumab till en inkrementell hälsovinst på 0,15 QALY och en inkrementell kostnad på cirka 717 000. Detta innebär en kostnad på cirka 4,8 miljoner kronor per vunnen QALY, vilket motsvarar en mycket hög kostnadseffektkvot enligt bedömningsalternativen i riktlinjearbetet.

Slutsats

Vid metastaserad bröstcancer medför behandling med bevacizumab i första linjen som tillägg till paklitaxel en mycket hög kostnadseffektkvot (motsvarande 4,4–4,8 miljoner kronor).

Referenser

1. Cuppone F, Bria E, Vaccaro V, et al. Magnitude of risks and benefits of the addition of bevacizumab to chemotherapy for advanced breast cancer patients: Meta-regression analysis of randomized trials. *J Exp Clin Cancer Res.* 2011;30:54.
2. Läkemedelsförmånsnämnden. Läkemedelsförmånsnämndens allmänna råd om ekonomiska utvärderingar. 2003.
3. Gray R, Bhattacharya S, Bowden C, Miller K, Comis RL. Independent review of E2100: a phase III trial of bevacizumab plus paclitaxel versus paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* Oct 20 2009;27(30):4966–4972.

4. Lidgren M, Wilking N, Jonsson B, Rehnberg C. Health related quality of life in different states of breast cancer. *Qual Life Res.* Aug 2007;16(6):1073–1081.
5. Läkemedelsindustriföreningens Service AB. FASS. 2013; www.fass.se.
6. Region Skåne. Avtalskatalogen dnr 1202388. www.skane.se. 2013.
7. Regionalt Cancercentrum Uppsala Örebro. Cytostatikamanual – Uppsala–Örebroregionen. 2012; <http://www.vinkcancer.se/sv/OC-Uppsala-Orebro-publik/cytostatikamanual/>.
8. Södra regionsvårdsnämnden (2012). Regionala priser och ersättningar för Södra sjukvårdsregionen 2013.
9. Sveriges Kommuner och Landsting. Vad kostar verksamheten i din kommun? Bokslut 2010. www.skl.se.
10. Svenska palliativregistret (2011). Årsrapport för Svenska Palliativregistret verksamhetsåret 2010. www.palliativ.se.
11. Miles DW, Chan A, Dirix LY, et al. Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* Jul 10 2010;28(20):3239–3247.

Strålning

Rad: B050

Tillstånd: Bröstcancer, 1–3 regionala lymfkörtelmetastaser, efter mastektomi

Åtgärd: Lokoregional strålbehandling

Jämförelsealternativ: Ingen strålbehandling

Bakgrund

Enligt en metaanalys av 2 801 kvinnor innebar lokoregional strålbehandling efter mastektomi hos kvinna med 1–3 regionala lymfkörtelmetastaser en signifikant minskad risk för recidiv med 13,7 procentenheter efter 10 år (från 52,3 procent till 38,6 procent) [1]. Den lokoregionala strålbehandlingen innebar också en signifikant minskning av den bröstcancerspecifika dödligheten med 9,7 procent efter 20 år (från 55,8 procent till 46,1 procent). Samtidigt medförde strålbehandlingen sannolikt en ökad dödlighet av andra orsaker än bröstcancer, framför allt hjärtsjukdom och lungcancer. Den sammanlagda effekten på totaldödligheten var därför mindre. Totaldödligheten minskade med 5,0 procentenheter efter 20 år (från 61,2 procent till 56,2 procent).

Metod: kalkylerad (fördjupad kalkyl)

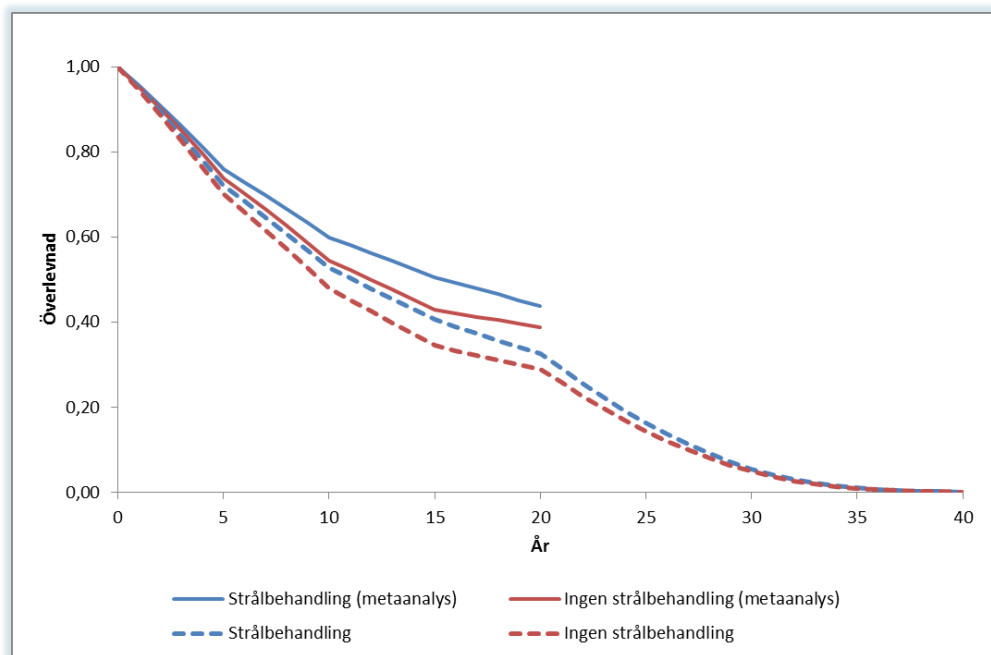
För den fördjupade kalkylen har vi konstruerat en hälsoekonomisk simuleringsmodell. Modellen utgår från att patienten kan befinna sig i ett av två olika hälsotillstånd: levande eller avliden. Det hade varit att föredra att använda tre olika hälsotillstånd: remission, recidiv eller avliden. Då vi saknade tillgång till data över sjukdomsfri överlevnad eller samtliga recidiv gick detta inte att genomföra.

Utifrån det kliniska underlaget skattas fördelningen av patientpopulationen mellan de olika tillstånden över en livslång tidsperiod. Varje hälsotillstånd sammankopplas därefter med olika livskvalitetsvikter och kostnader utifrån tillståndets behandling. Hälsovinster beräknas i livskvalitetsjusterade levnadsår (QALY) och både QALY och kostnader har diskonterats enligt sedvanlig hälsoekonomisk metod med 3 procent per år [2]. Därefter jämförs skillnaden i hälsovinster och kostnader mellan behandlingsalternativen och en inkrementell kostnadseffektkvot beräknas.

Överlevnad

Vi har skattat överlevnadskurvor utifrån totaldödligheten efter 5 år, 10 år, 15 år och 20 år i metaanalysen och ett antagande om konstanta risker i de tre mellanliggande perioderna (figur 1, heldragna linjer). Kvinnorna i studierna var nästan uteslutande yngre än 70 år medan strålbehandling i Sverige även är aktuellt för kvinnor äldre än 70 år. Vi har därför justerat överlevnaden från

metaanalysen för att den bättre ska motsvara överlevnaden hos behandlade kvinnor i Sverige. Vi beräknade en bakgrundsöverlevnad utifrån åldersfördelningen hos kvinnor mellan 20 och 84 år som genomgått mastektomi år 2010 samt befolkningsstatistik från Statistiska centralbyrån [3, 4]. Denna bakgrundsöverlevnad användes för att justera överlevnaden under de 20 år då det fanns överlevnadsdata från metaanalysen samt för att skatta överlevnaden efter metaanalysens slut (streckade linjer). Vi antog ingen ökad bröstcancerdödlighet efter 20 år jämfört med normalbefolkningen.



Figur 2. Totalöverlevnad hos mastektomerade kvinnor med 1–3 regionala lymfkörtelmetastaser, med och utan strålbehandling

Biverkningar

Vi har antagit att 10 procent av kvinnorna som genomgår strålbehandling drabbas av kroniskt lymfödem.

Livskvalitet

Livskvaliteten skattades utifrån studier som mätt livskvalitet med EuroQol-indexet (EQ-5D) som utgår från fem olika dimensioner: rörlighet, hygien, huvudsakliga aktiviteter, smärtor/besvär, och oro/nedstämdhet. Den genomsnittliga livskvaliteten för patienter som inte genomgår strålning är tagen från en svensk studie av livskvaliteten hos kvinnor med bröstcancer [5]. Litteraturgenomgången fann inga studier som mätt livskvaliteten med EQ-5D hos patienter under strålbehandling. Livskvalitet för patienter under strålbehandling har därför skattats baserat på en amerikansk hälsoekonomisk studie och livskvaliteten utan strålbehandling (tabell 1). Denna livskvalitetsvikt är osäker, men då behandlingen endast pågår i 5 veckor är påverkan på resultatet inte stor. Livskvalitet för patienter med kroniskt lymfödem kommer från en amerikansk studie av 123 kvinnor med bröstcancerrelaterat övre lymfödem [6].

Tabell 1. Livskvalitetsvikter

Hälsotillstånd	Livskvalitet
Ingen strålbehandling	0,80
Pågående strålbehandling	0,75
Kroniskt lymfödem	0,77

Direkta kostnader

Direkta kostnader har beräknats för strålningsbehandlingen, behandling av biverkningar och vård i livets slutskede. Vi antog att standarddosen vid strålbehandling mot regionala lymfkörtlar är 50 Gy à 2 Gy dagligen, det vill säga totalt 25 behandlingar motsvarande 5 veckors behandling. Priser för sjukvårdsresurser och biverkningar är tagna från regionala priser och ersättningar för Södra sjukvårdsregionen 2013, tabell 2 [7]. Kostnad för vård i livets slutskede är hämtad från en svensk studie som beräknat kostnaderna för behandling av metastaserad bröstcancer [8].

Tabell 2. Enhetskostnader (kronor 2013)

Typ	Kostnad (kronor 2013)
Strålbehandling, Initial kostnad	19 669
Strålbehandling, per behandling	769
Behandling av metastaserad cancer och vård i livets slutskede	946 334

Resultat

Enligt basanalysen leder lokoregional strålbehandling efter mastektomi hos kvinna med en eller flera regionala lymfkörtelmetastaser till en inkrementell hälsovinst på 0,46 QALY i jämförelse med ingen strålbehandling (tabell 3). Samtidigt medför strålbehandlingen en inkrementell kostnadsbesparing på cirka 28 000 kronor i jämförelse med ingen strålbehandling. Behandlingarna medför alltså både hälsovinster och kostnadsbesparingar vilket innebär att en beräkning av kostnadseffektkvot inte fyller någon funktion.

Tabell 3. Resultattabell

Hälsovinst	Strålbehandling	Ej strålbehandling	Differens
QALY	8,13	7,67	0,46
Sjukvårdskostnad	37 884	0	37 884
Behandling av metastaserad cancer och vård i livets slutskede	344 890	410 680	-65 790
Total kostnad	382 775	410 680	-27 905
Kostnadseffektkvot			-

Känslighetsanalys

Prognosen för denna patientgrupp är bättre idag än i de studier som ligger till grund för metaanalysen. Vi gjorde en känslighetsanalys där vi halverade totaldödligheten från metaanalysen i båda armarna. Detta innebär att totaldöd-

ligheten minskade med 2,5 procentenheter efter 20 år (från 30,6 procent till 28,1 procent). Därefter skattades överlevnadskurvor på samma vis som i basanalysen (tabell 4).

Tabell 4. Känslighetsanalys

Hälsovinst	Strålbehandling
Full totaldödlighet (basanalys)	kostnadsbesparande
Halverad totaldödlighet	25 872

Slutsats

Enligt basanalysen innebär åtgärden både en hälsovinst och en kostnadsbesparing. Enligt känslighetsanalysen leder åtgärden till en låg kostnadseffektkvot motsvarande cirka 32 000 kronor per QALY. Åtgärden är därmed kostnadsbesparande eller har en låg kostnad per QALY enligt bedömningsalternativen i riktlinjearbetet.

Referenser

1. McGale P, Taylor C, Correa C, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analyses of individual patient data for 15,016 women in 35 randomised trials. Manuscript. 2013.
2. TLV. Läkemedelsförmånsnämndens allmänna råd om ekonomiska utvärderingar. Stockholm: TLV (LFNAR 2003:2) www.tlv.se; 2003.
3. Socialstyrelsens. Operationer i slutenvård. 2012; <http://192.137.163.49/sdb/ope/val.aspx>.
4. Statistiska centralbyrån. Befolkningsstatistik, livslängdstabeller, 2006–2010. <http://www.scb.se/>.
5. Lidgren M, Wilking N, Jonsson B, Rehnberg C. Health related quality of life in different states of breast cancer. *Qual Life Res.* Aug 2007;16(6):1073–1081.
6. Cheville AL, Almoza M, Courmier JN, Basford JR. A prospective cohort study defining utilities using time trade-offs and the Euroqol-5D to assess the impact of cancer-related lymphedema. *Cancer.* Aug 1 2010;116(15):3722–3731.
7. Södra regionsvårdsnämnden (2012). Regionala priser och ersättningar för Södra sjukvårdsregionen 2013.
8. Dahlberg L, Lundkvist J, Lindman H. Health care costs for treatment of disseminated breast cancer. *Eur J Cancer.* Jul 2009;45(11):1987–1991.