

Hälsoekonomiskt underlag

Nationella riktlinjer för prostatacancer 2014

Innehåll

Inledning	4
Prevention och diagnostik.....	5
Rad: P022 Tillstånd: Prostatacancer, högrisk, nydiagnostiserad Åtgärd: PET-DT inför eventuell kurativt syftande behandling	5
Rad: P024 Tillstånd: Prostatacancer, högrisk, nydiagnostiserad Åtgärd: Utredning med PET-DT efter inkonklusiv skelettskintigrafi inför eventuell kurativt syftande behandling.....	6
Rad: P045 Tillstånd: Prostatacancer, stigande PSA-värde efter radikal prostatektomi, mellan-hög risk för lymfkörtelmetastaser Åtgärd: PET-DT för att påvisa lymfkörtelmetastaser	7
Kirurgi	8
Rad: P047a och b Tillstånd: Prostatacancer, mycket låg risk eller övrig låg risk, över 10 års förväntad kvarvarande livstid Åtgärd: Robotassisterad radikal prostatektomi.....	8
Rad: P059 Tillstånd: Prostatacancer, uttalad stressinkontinens Åtgärd: Kirurgi (sfinkterprotes)	12
Läkemedel.....	16
Rad: P081 Tillstånd: Prostatacancer, fjärrmetastaser, utan tidigare hormonbehandling Åtgärd: Antiandrogen som tillägg till kastrationsbehandling (total androgenblockad).....	16
Rad: P084a och b Tillstånd: Prostatacancer, risk för osteoporos efter kastrationsbehandling Åtgärd: Denosumab eller alendronat mot osteoporos.....	21
Rad: P088 Tillstånd: Prostatacancer, skelettmetastaser, kastrationsresistent, stigande PSA-värde Åtgärd: Palliativ behandling med docetaxel.....	26
Rad: P119 Tillstånd: Prostatacancer, skelettmetastaser, kastrationsresistent, behov av att förebygga smärta, frakturer eller kompressioner i skelettet Åtgärd: Zoledronsyra var fjärde vecka	31
Rad: P120 Tillstånd: Prostatacancer, skelettmetastaser, kastrationsresistent, behov av att förebygga smärta, frakturer eller kompressioner i skelettet Åtgärd: Denosumab	35
Rad: P123 Tillstånd: Prostatacancer, symtomgivande, skelettmetastaser, kastrationsresistent, progredierat trots docetaxelbehandling Åtgärd: Palliativ behandling med cabazitaxel.....	39
Rad: P125a Tillstånd: Prostatacancer, kastrationsresistent, inte-symtomgivande eller milda symtom, kastrationsresistent, snabbt stigande PSA Åtgärd: Abirateron som tillägg till prednison före kemoterapi.....	43
Rad: P125b Tillstånd: Prostatacancer, symtomgivande, skelettmetastaser, kastrationsresistent, progredierat trots docetaxelbehandling Åtgärd: Palliativ behandling med abirateron	48

Rad: P126 Tillstånd: Prostatacancer, skelettmetastaser, kastationsresistent, progredierat trots docetaxelbehandling Åtgärd: Palliativ behandling med enzalutamid	52
Strålning	57
Rad: P114 Tillstånd: Prostatacancer, symtomgivande, skelettmetastaser, kastationsresistent Åtgärd: Radium-223 efter kemoterapi eller dåligt allmäntillstånd	57

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 faktaordförande för prostatacancer. I metodbilagan finns ytterligare information om hur det hälsoekonomiska underlaget tagits fram.

Prevention och diagnostik

Rad: P022

Tillstånd: Prostatacancer, högrisk,
nydiagnostiserad

Åtgärd: PET-DT inför eventuell kurativt
syftande behandling

Jämförelsealternativ: Ingen utredning med PET/CT

Bakgrund

Enligt det medicinska underlaget utgör en frånvaro av säker metod för att definiera metastasering att de kliniska studiernas värde begränsas. Det går inte att utläsa effekten specifikt för patienter med högriskcancer. I samråd med områdesansvarig anges därför här bara enhetskostnaden för PET/CT och skelettscintigrafi.

Kostnader

PET/CT

Priset för en PET/CT varierar mellan 12 000 och 16 000 kr beroende på spårsubstans. Följande priser på olika spårsubstanser har hämtats från regionala priser och ersättningar för Södra Sjukvårdsregionen 2013 [1]: PET med FDG 12 000 kr, PET med 18-F 13 000 kr och PET med 18-F-Choline 16 000 kr.

Skelettscintigrafi

Priset för en skelettscintigrafi, helkropp är 2 600 kr, hämtat från Södra Sjukvårdsregionen 2013 [1].

Referenser

1. Region Skåne. Bild- och funktionsmedicin prislista 2013; http://www.skane.se/Public/SUS_extern/Verksamheter/BFC/Dokument/Prislista%20BFM/BFM%20prislista%202013.pdf. Accessed 2013-08-30.

Rad: P024

Tillstånd: Prostatacancer, högrisk,
nydiagnostiserad

Åtgärd: Utredning med PET-DT efter
inkonklusiv skelettskintigrafi inför eventuell
kurativt syftande behandling

Jämförelsealternativ: Ingen utredning med PET/CT

Bakgrund

Enligt det medicinska underlaget utgör en frånvaro av säker metod för att definiera metastasering att de kliniska studiernas värde begränsas. Det går inte att utläsa effekten specifikt för patienter med högriskcancer. I samråd med områdesansvarig anges därför här bara enhetskostnaden för PET/CT och skelettscintigrafi.

Kostnader

PET/CT

Priset för en PET/CT varierar mellan 12 000 och 16 000 kr beroende på spårsubstans. Följande priser på olika spårsubstanser har hämtats från regionala priser och ersättningar för Södra Sjukvårdsregionen 2013 [1]: PET med FDG 12 000 kr, PET med 18-F 13 000 kr och PET med 18-F-Choline 16 000 kr.

Skelettscintigrafi

Priset för en skelettscintigrafi, helkropp är 2 600 kr, hämtat från Södra Sjukvårdsregionen 2013 [1].

Referenser

1. Region Skåne. Bild- och funktionsmedicin prislista 2013; http://www.skane.se/Public/SUS_extern/Verksamheter/BFC/Dokument/Prislista%20BFM/BFM%20prislista%202013.pdf. Accessed 2013-08-30.

Rad: P045

Tillstånd: Prostatacancer, stigande PSA-värde efter radikal prostatektomi, mellan-
hög risk för lymfkörtelmetastaser

Åtgärd: PET-DT för att påvisa
lymfkörtelmetastaser

Jämförelsealternativ: Ingen utredning med PET/CT

Inledning

Enligt det medicinska underlaget är det kliniska värdet oklart vid de låga PSA-nivåer som beslut om postoperativ strålbehandling i Sverige vanligen fattas. Därför anges här bara enhetskostnaden för PET/CT.

Kostnader

PET/CT

Priset för en PET/CT varierar mellan 12 000 och 16 000 kr beroende på spårsubstans. Följande priser på olika spårsubstanser har hämtats från regionala priser och ersättningar för Södra Sjukvårdsregionen 2013 [1]: PET med FDG 12 000 kr, PET med 18-F 13 000 kr och PET med 18-F-Choline 16 000 kr.

Referenser

1. Region Skåne. Bild- och funktionsmedicin prislista 2013; http://www.skane.se/Public/SUS_extern/Verksamheter/BFC/Dokument/Prislista%20BFM/BFM%20prislista%202013.pdf. Accessed 2013-08-30.

Kirurgi

Rad: P047a och b

Tillstånd: Prostatacancer, mycket låg risk eller övrig låg risk, över 10 års förväntad kvarvarande livstid

Åtgärd: Robotassisterad radikal prostatektomi

Jämförelsealternativ: Öppen radikal prostatektomi

Bakgrund

År 2009 diagnostiserades 2 948 män med lågrisktumör i Sverige. Samma år gjordes enligt prostatacancerregistret (NPCR) totalt 2 707 radikala prostatektomier varav 1 297 gjordes med öppen (retropubisk) prostatektomi, 123 med laparoskopisk prostatektomi och 1 287 med robotassisterad laparoskopisk prostatektomi, dvs. cirka hälften av alla prostatektomier utförs med robot [1].

Endast en randomiserad studie från den medicinska genomgången studerade robotassisterad radikal prostatektomi vilken jämfördes med laparoskopisk prostatektomi [2].

Det finns jämförande icke-randomiserade studier som visar på att robotassisterad laparoskopisk prostatektomi minskar risken för blödning och blodtransfusion, blåshalsstrikturer, vårdtid samt sjukskrivning jämfört med öppen operation [3,4]. Det finns observationsstudier med motstridiga resultat men inga randomiserade studier som studerat de långsiktiga komplikationerna vad gäller urininkontinens och potens [5,6].

Det pågår för närvarande en stor prospektiv, icke-randomiserad multicenterstudie i Sverige, LAPPRO, där robotassisterad laparoskopisk operation jämförs med öppen operation. Effekterna på inkontinens/impotens, vårdförlopp, återfall, överlevnad, hälsorelaterad livskvalitet och kostnader studeras.

Metod: skattning (förenklad kalkyl)

Eftersom den medicinska bedömningen är att det inte finns någon skillnad i effekt mellan typerna av operation kan vi endast göra en skattning av kostnaderna för de olika alternativen, prostatektomi med öppen teknik respektive robotassisterad prostatektomi. Resursåtgången för de båda ingreppen har hämtats från klinisk expertis som deltar i riktlinjearbetet samt publicerad studie. Enhetspriset för instrumentkostnaden vid robotkirurgi har tagits från regionala priser och ersättningar för Södra sjukvårdsregionen 2013 och innefattar förutom engångsmaterial per operation även kapitalkostnader och kost-

nader för underhållsavtal [7]. Även enhetspriserna för operationsminuter och slutenvårdsdygn har hämtats från Södra sjukvårdsregionen medan enhetspriserna för sjukskrivningsdagar (produktionsbortfall) har beräknats från lönestatistik justerad för sociala avgifter [8,9]. Vi har antagit att sysselsättningsgraden i genomsnitt är 80 procent. Kostnaden för blodtransfusion är hämtad från en svensk studie och baserad på kostnaden för allogent blod ur ett sjukhusperspektiv [10]. Samtliga kostnader har beräknats i 2013 års prisnivå och redovisas i tabell 1.

Tabell 1. Enhetspriser

Enhet	Kostnad (kronor 2013)
Anestesistart	720
Operation (per min.)	225
Post-op. (per min.)	14
Robot	38 466
Blod (per enhet)	1 910
Intagning på vårdavdelning	3 531
Slutenvårdsdygn	3 587
Produktionsbortfall (per dag)	2 175

Det genomsnittliga antalet operationsminuter, slutenvårdsdygn och behov av blodtransfusion för öppen kirurgi och laparoskopisk kirurgi baseras på uppgifter från klinisk expertis som deltar i riktlinjearbetet. Antalet sjukskrivningsdagar för respektive ingrepp är hämtat från en svensk-dansk studie [4]. Vi har vidare antagit, baserat på Socialstyrelsens statistik över operationer i slutenvård för 2010, att ungefär hälften av alla som genomgår radikal prostatektomi är i arbetsför ålder, dvs. under 65 år [11]. Resursanvändningen redovisas i tabell 2.

Tabell 2. Resursanvändning för öppen kirurgi och robotkirurgi

Resursanvändning	Öppen	Robot
Operationsminuter	180	240
Post-operativa minuter	420	240
Blodtransfusion (enheter)	1,5	0
Slutenvårdsdygn	3	2
Sjukskrivningsdagar	49	11

Resultat

Vår skattning visar att de direkta kostnaderna för robotassisterad prostatektomi är ungefär 44 000 kronor högre än vid öppen kirurgi. Skattningen visar vidare att de indirekta kostnaderna är högre för öppen kirurgi. Vår skattning visar att de totala kostnaderna för robotassisterad prostatektomi är ungefär 11 000 kronor högre än vid öppen kirurgi. Kostnadsjämförelsen redovisas i tabell 3. Kostnaderna för robotkirurgi är beroende av hur många operationer som genomförs per år. Det innebär att för enheter som genomför

färre operationer kan den beräknade kostnaden per operation för kapital och underhåll bli betydligt högre än för enheter som genomför ett större antal operationer.

Tabell 3. Kostnader för öppen kirurgi och robotkirurgi (kronor 2013)

Kostnader	Öppen	Robot	Skillnad
Operationskostnad	52 165	100 146	47 981
Vårdkostnad	14 760	11 017	-3 743
Direkt kostnad	66 925	111 163	44 238
Indirekt kostnad	42 630	9 570	-33 060
Total kostnad	109 555	120 733	11 178

I denna kostnadsberäkning har vi inte tagit hänsyn till någon livskvalitetsaspekt beroende på begränsad evidens.

Känslighetsanalys

I en alternativ analys skattades antalet sjukskrivningsdagar efter öppen kirurgi till 20 dagar respektive 10 dagar efter robotassisterad prostatektomi (tabell 4). Kostnadsskillnaden för direkta kostnader är densamma medan skillnaden för indirekta kostnader mellan de två operationsmetoderna minskar. Sammantaget visar känslighetsanalysen att kostnaden för robotkirurgi är cirka 35 000 kronor högre än för öppen kirurgi vid den kortare sjukskrivningstiden.

Tabell 4. Känslighetsanalys, kostnader för öppen kirurgi och robotkirurgi (kronor 2013)

Kostnader	Öppen	Robot	Skillnad
Operationskostnad	52 165	100 146	47 981
Vårdkostnad	14 760	11 017	-3 743
Direkt kostnad	66 925	111 163	44 238
Indirekt kostnad	17 400	8 700	-8 700
Total kostnad	84 325	119 863	35 538

Slutsats

Ur ett rent kostnadsperspektiv förefaller kostnaderna vara lägre för öppen prostatektomi jämfört med robotassisterad prostatektomi. Då effektmått saknas bör resultaten emellertid tolkas med försiktighet. Det finns behov av ytterligare hälsoekonomiska analyser av operationsmetoderna när mera information finns tillgänglig, t.ex. genom resultaten från den pågående LAPPRO-studien.

Referenser

1. Adding C, Nilsson A, Hosseini A, Carlsson S, Haendler L, Wiklund P. Radikal prostatektomi - den botande kirurgiska behandlingen. *Läkartidningen*. 2012;109(8):407-411.

2. Asimakopoulos AD, Pereira Fraga CT, Annino F, Pasqualetti P, Calado AA, Mugnier C. Randomized comparison between laparoscopic and robot-assisted nerve-sparing radical prostatectomy. *J Sex Med.* May 2011;8(5):1503-1512.
3. Carlsson S, Nilsson AE, Schumacher MC, et al. Surgery-related complications in 1253 robot-assisted and 485 open retropubic radical prostatectomies at the Karolinska University Hospital, Sweden. *Urology.* May 2010;75(5):1092-1097.
4. Hohwu L, Akre O, Pedersen KV, Jonsson M, Nielsen CV, Gustafsson O. Open retropubic prostatectomy versus robot-assisted laparoscopic prostatectomy: a comparison of length of sick leave. *Scand J Urol Nephrol.* 2009;43(4):259-264.
5. Barry MJ, Gallagher PM, Skinner JS, Fowler FJ, Jr. Adverse effects of robotic-assisted laparoscopic versus open retropubic radical prostatectomy among a nationwide random sample of medicare-age men. *J Clin Oncol.* Feb 10 2012;30(5):513-518.
6. Hu JC, Gu X, Lipsitz SR, et al. Comparative effectiveness of minimally invasive vs open radical prostatectomy. *Jama.* Oct 14 2009;302(14):1557-1564.
7. Södra regionvårdsnämnden (2012). Regionala priser och ersättningar för Södra sjukvårdsregionen 2013.
8. Ekonomifakta. Sociala avgifter. www.ekonomifakta.se 2013.
9. Statistiska centralbyrån. Lönestrukturstatistik 2012; http://www.scb.se/Pages/TableAndChart____149087.aspx. Accessed 2013-08-29.
10. Glenngård HA, Persson U. En blodtransfusion i Sverige - så mycket kostar den samhället. *Läkartidningen.* 2006;103(38):2752-2756.
11. Socialstyrelsens statistikdatabas. Operationer i slutenvård. 2011.

Rad: P059

Tillstånd: Prostatacancer, uttalad stressinkontinens

Åtgärd: Kirurgi (sfinkterprotes)

Jämförelsealternativ: Inkontinenshjälpmedel

Bakgrund

Vid radikal prostatektomi (RP) är inkontinens en relativt vanlig biverkning. Ofta kan denna inkontinens tränas bort utan invasiva åtgärder. Hos patienter där en acceptabel kontinens ej uppnås kan en sfinkterprotes opereras in. Andelen som kan bli aktuella för en sådan operation är cirka 5 procent. Enligt den nationella kvalitetsrapporten från Nationella prostatacancerregistret (NPCR) genomfördes år 2010 2 400 radikala prostatektomier [1]. Med antagande om att 5 procent av alla RP leder till urinläckage som kan kräva implantation av sfinkterprotes innebär det att runt 120 patienter skulle vara aktuella för implantat med sfinkterprotes varje år.

Metod: skattning (förenklad kalkyl)

Eftersom det saknas alternativ till implantat med sfinkterprotes har vi beräknat kostnaden för sfinkteroperation jämfört med kostnaden för att patienten har läckage och använder inkontinenshjälpmedel. Effekten av sfinkterprotes i kalkylen är baserad på den studie som fanns med i den systematiska översikten över kirurgi vid urininkontinens efter prostatektomi som redovisas i det medicinska underlaget [2]. Resursåtgången för kirurgi med sfinkterprotes har hämtats från klinisk expertis som deltar i riktlinjearbetet samt från informationsblad till patienter som ska få en sfinkterprotes, American Medical Systems, AMS 800, på Sahlgrenska universitetssjukhuset [3]. Vi har antagit att den återstående livstiden för en patient som genomgått prostatektomi i genomsnitt är 15 år.

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.

Klinisk effekt

Enligt studien i Cochrane-översikten som baserades på 45 patienter med inkontinens efter prostatakirurgi fick 22 patienter en AMS 800. Av dessa var 18 (82 procent) betraktade som ”torra” efter genomgången operation. Vidare fick 2 patienter göra en ny sfinkteroperation (9 procent) och 5 fick komplikationer som krävde operation (t.ex. uttag av sfinkter) (23 procent).

Kostnader och resursåtgång

Enhetspriset för sfinkterprotes AMS 800 har erhållits från klinisk expertis som deltar i riktlinjearbetet. Enhetspriser för operationsminuter och sluten-

vårdsdygn har hämtats från regionala priser och ersättningar för Södra sjukvårdsregionen 2013 [5] och enhetspriser för sjukskrivningsdagar (produktionsbortfall) har beräknats från lönestatistik justerad för sociala avgifter [6,7]. Vi har antagit att sysselsättningsgraden i genomsnitt är 80 procent för dem som är i arbetsför ålder (< 65 år). Samtliga kostnader har beräknats i 2013 års prisnivå och redovisas i tabell 1.

Tabell 1. Enhetspriser för kirurgi med sfinkterprotes

Enhet	Pris (kronor 2013)
Anestesistart	720
Operation (per min.)	225
Post-op. (per min.)	14
AMS 800, sfinkterprotes	79 800
Intagning på vårdavdelning	3 531
Slutenvårdsdygn	3 587
Produktionsbortfall (per dag)	2 175
Besök hos distriktssköterska	565
Besök hos urologmottagning	1 727

Det genomsnittliga antalet operationsminuter för kirurgi med sfinkterprotes och antalet slutenvårdsdagar i anslutning till ingreppet baseras på uppgifter från klinisk expertis som deltar i riktlinjearbetet. Vidare ska patienten efter hemkomst från sjukhuset besöka urologmottagningen efter cirka 4 veckor för att aktivera sfinktersystemet. Ingreppet innebär att patienten vid behov blir sjukskriven 2–4 veckor. Vi har antagit att antalet sjukskrivningsdagar för kirurgin i genomsnitt uppgår till 15 dagar. Baserat på Socialstyrelsens statistik över operationer i slutenvård för 2010, antar vi att ungefär hälften av alla som genomgår radikal prostatektomi är i arbetsför ålder, dvs. under 65 år [8]. Resursanvändningen redovisas i tabell 2.

Tabell 2. Resursanvändning vid kirurgi med sfinkterprotes

Resursanvändning	
Operationsminuter	80
Post-operativa minuter	60
Slutenvårdsdygn	1,5
Sjukskrivningsdagar	15
Besök hos urologmottagning	1

Kostnaderna för alternativet till sfinkterprotes är kostnader för hjälpmedel vid urinläckage. Dessa kostnader hämtas från en svensk studie som beräknar kostnader för inkontinenshjälpmedel [9]. Denna studie har beräknat den årliga hjälpmedelskostnaden för en man med inkontinensproblem som bor i eget boende till 3 380 kronor (2 777 kronor i 2009 års priser). Därutöver har vi antagit 1 besök hos distriktssköterska per år à 565 kronor.

Livskvalitet

Vi utgår från en internationell studie på livskvalitet vid urininkontinens efter prostatakirurgi [10]. Studien har beräknat livskvalitet baserat på EQ-5D 1 år efter radikal prostatektomi (RP). Av de män som upplevde urininkontinens 6 veckor efter operationen hade 76,7 procent fortfarande inkontinensproblem 12 månader efter. Ett måttligt till stort läckage rapporterades av 38,9 procent av männen. Tabell 3 visar livskvalitet för män med respektive utan urininkontinens efter 12 månader.

Tabell 3. Livskvalitetsvikter vid urininkontinens efter radikal prostatektomi

Hälsotillstånd	Livskvalitet (EQ-5D)
Urininkontinens	0,87
Ingen urininkontinens	0,92

Resultat

Totalkostnaderna för sfinkteroperation och alternativet att en patient måste använda inkontinenshjälpmedel livet ut redovisas i tabell 4.

Tabell 4. Kostnader per ingrepp eller hjälpmedelsanvändning (kronor 2013)

Kostnader	Sfinkterprotes	Inkontinenshjälpmedel
Operationskostnad inklusive protes	99 360	-
Vårdkostnad	10 639	565
Inkontinenshjälpmedel		3 380
Total direkt kostnad	109 999	3 945 ^a
Indirekt kostnad	13 050	
Total kostnad	123 049	57 451 ^b

^aper år, ^b diskonterat värde beräknat på en genomsnittlig återstående livslängd på 15 år

Om vi tar hänsyn till den kliniska effekten av operationen och att alla inte lyckas samt livskvalitetsaspekten så leder ingreppet med sfinkterprotes till en inkrementell hälsovinst på 0,60 QALY och en inkrementell kostnad på cirka 97 000 kronor. Detta innebär en kostnad på cirka 163 000 kronor per vunnen QALY, vilket motsvarar en måttlig kostnadseffektkvot enligt bedömningsalternativen i riktlinjearbetet (tabell 5).

Tabell 5. Resultat – kostnadseffektivitet (kronor 2013)

	Sfinkterprotes	Inkontinenshjälpmedel	Skillnad	Kostnadseffektkvot
Operationskostnad	99 360			
Vårdkostnad	10 639	565		
Inkontinenshjälpmedel	3 380 ^a	3 380		
Total direkt kostnad	109 999	3 945		
Indirekt kostnad	13 050			

Total kostnad	154 510 ^b	57 451 ^c	97 059	162 914
QALY	13,27	12,67	0,60	

^a för den andel (23 %) där sfinkterprotes leder till komplikationer och operation (t.ex. uttag av sfinkter),
^b inkluderande kostnad för omoperation och för operation pga. komplikationer samt inkontinenshjälpmedel,
^c diskonterat värde beräknat på en genomsnittlig återstående livslängd på 15 år

Slutsats

Kirurgi med sfinkterprotes hos en man med prostatacancer och stressinkontinens innebär en måttlig kostnad per vunnen QALY jämfört med användning av inkontinenshjälpmedel livet ut.

Referenser

1. Regionala cancercentrum i samverkan. Prostatacancer – Nationell kvalitetsrapport för diagnosår 2010 från Nationella prostatacancerregistret (NPCR). Uppsala 2012.
2. Silva LA, Andriolo RB, Atallah AN, da Silva EM. Surgery for stress urinary incontinence due to presumed sphincter deficiency after prostate surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(4):CD008306.
3. Västra Götalandsregionen Sahlgrenska universitetssjukhuset. Information till dig som ska få en AMS 800. <http://www.sahlgrenska.se/upload/SU/Omr%C3%A5de%205/Verksamheter/Urologi/patientinformation/AMS%20800.pdf>. 2011.
4. TLV. Läkemedelsförmånsnämndens allmänna råd om ekonomiska utvärderingar. Stockholm: TLV (LFNAR 2003:2) www.tlv.se; 2003.
5. Södra sjukvårdsregionen. Regionala priser och ersättningar för Södra sjukvårdsregionen 2013. 2012.
6. Ekonomifakta. Sociala avgifter. www.ekonomifakta.se 2013.
7. Statistiska centralbyrån. Lönestrukturstatistik 2012. http://www.scb.se/Pages/TableAndChart____149087.aspx. Accessed 2013-08-29.
8. Socialstyrelsens statistikdatabas. Operationer i slutenvård. 2011.
9. Samuelsson E, Mansson L, Milsom I. Incontinence aids in Sweden: users and costs. *BJU Int.* Dec 2001;88(9):893-898.
10. Buckley BS, Lapitan MC, Glazener CM. The effect of urinary incontinence on health utility and health-related quality of life in men following prostate surgery. *Neurourol Urodyn.* Apr 2012;31(4):465-469.

Läkemedel

Rad: P081

Tillstånd: Prostatacancer, fjärrmetastaser, utan tidigare hormonbehandling

Åtgärd: Antiandrogen som tillägg till kastrationsbehandling (total androgenblockad)

Jämförelsealternativ: Kastrationsbehandling (kirurgisk kastration eller GnRH-agonist)

Bakgrund

Enligt en Cochrane-rapport medför total androgenblockad med flutamid eller nilutamid vid prostatacancer med fjärrmetastaser utan tidigare hormonell behandling en signifikant ökning av totalöverlevnaden efter 5 år (odds ratio = 1,29) och en signifikant ökning av den progressionsfria överlevnaden efter 1 år (odds ratio = 1,38) jämfört med enbart kastrationsbehandling [1]. En jämförelse av total androgenblockad med flutamid respektive bicalutamid visade att bicalutamid var minst lika effektivt [2]. Vi har därför antagit att total androgenblockad med bicalutamid leder till samma överlevnadsvinster som flutamid och nilutamid.

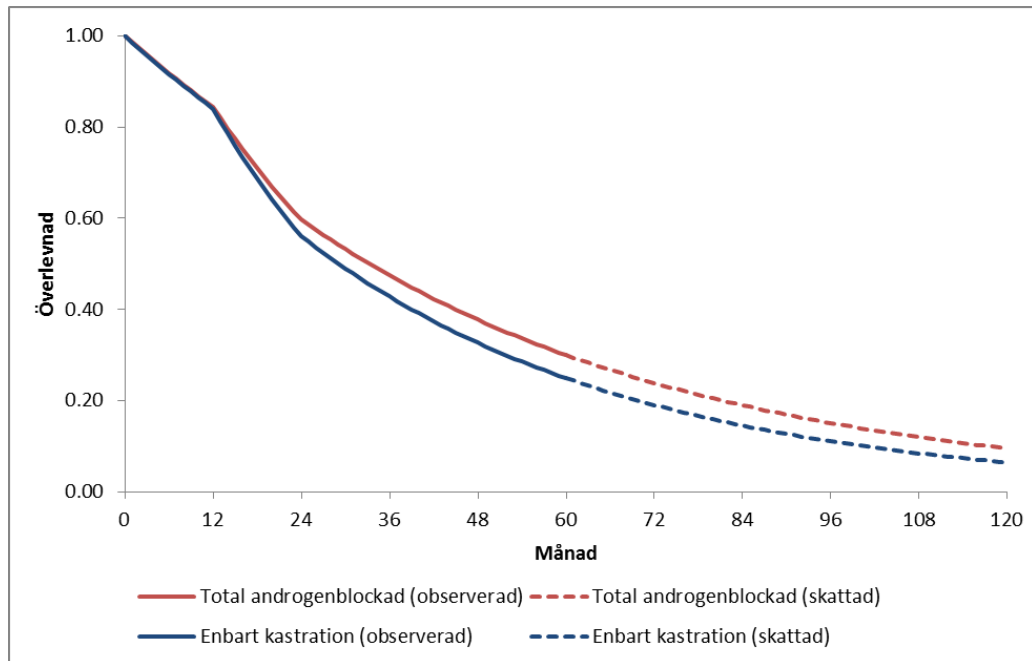
Metod: kalkylerad (fördjupad kalkyl)

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 varje månad 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.

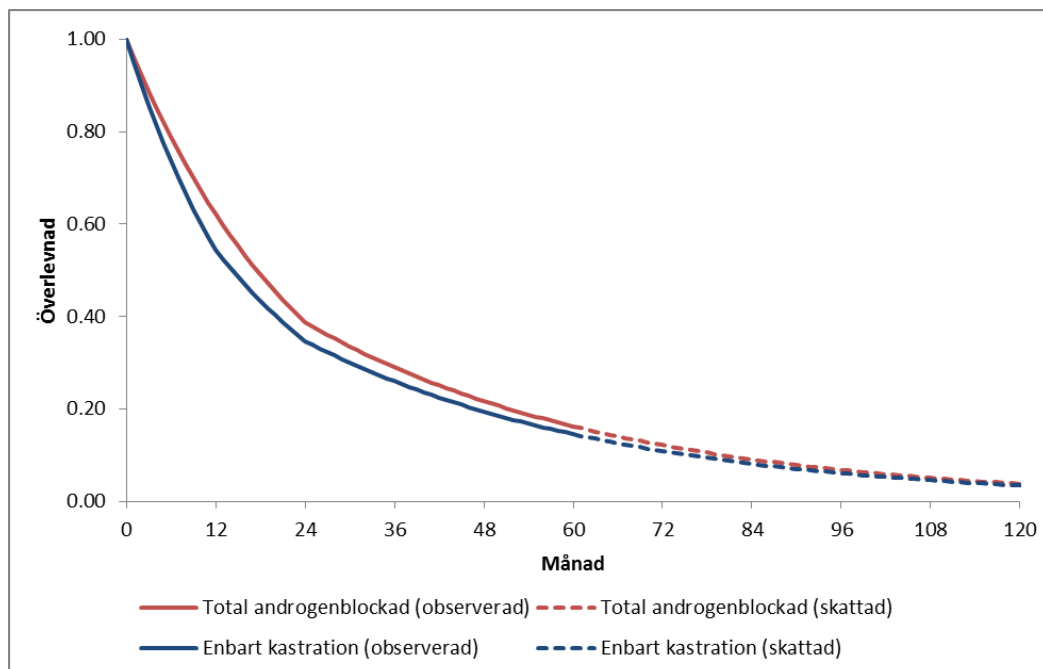
Överlevnad

Vi har utgått från Cochrane-rapporten för att skatta totalöverlevnad och progressionsfri överlevnad vid 1, 2 och 5 år [1]. Vi skattade överlevnaden för de mellanliggande månaderna genom att anta en konstant månatlig risk (figur 1 och 2, heldragna linjer). Därefter skattade vi överlevnaden för perioden efter

5 år (streckade linjer) genom att anta en konstant risk baserad på överlevnaden under de föregående 36 månaderna.



Figur 1. Totalöverlevnad



Figur 2. Progressionsfri överlevnad

Livskvalitet

Livskvaliteten skattades utifrån studier som mätt livskvalitet med indexet EuroQol (EQ-5D) som utgår från fem olika dimensioner: rörlighet, hygien, huvudsakliga aktiviteter, smärtor/besvär och oro/nedstämdhet. Vi antog att

åldersfördelningen för patienter med fjärrmetastaser var densamma som för patienter med prostatacancer som primär dödsorsak i Socialstyrelsens dödsorsaksregister [4]. Livskvalitet för progressionsfria patienter skattades utifrån livskvaliteten hos en svensk normalbefolkning med denna åldersfördelning [5]. Livskvaliteten justerades därefter enligt förekomsten av biverkningarna diarré och magsmärtor i Cochrane-rapporten och publicerade livskvalitetsvikter för biverkningar hos cancerpatienter [6]. En livskvalitetsvikt för magsmärtor saknades och istället har en livskvalitetsvikt för illamående och kräkningar använts. För patienter i progression skattades livskvalitet från en svensk studie av livskvaliteten hos patienter med prostatacancer under det sista levnadsåret [7] (tabell 1).

Tabell 1. Livskvalitetsvikter

Hälsotillstånd	Livskvalitet
Före progression	0,74
Efter progression	0,60
Kastration	0,74
Total androgenblockad	0,73

Kostnader

Kostnaderna har beräknats för läkemedel, administrering av läkemedel och vård i livets slutskede. Vi antog att patienterna behandlades tills de gick i progression. Läkemedelsanvändningen och läkemedelspriser baseras på uppgifter i FASS 2013 [8] (tabell 2). Priser för sjukvårdsresurser är hämtade från regionala priser och ersättningar för Södra sjukvårdsregionen [9]. Kostnaderna för vård i livets slutskede är skattade utifrån rapporter från svenska palliativregistret och SKL samt överlevnad för respektive behandlingsalternativ (tabell 3) [10,11]. Kostnaderna är därefter uppräknade till 2013 års prisnivå med Konsumentprisindex (KPI).

I ungefär 80–90 procent av fallen utförs kastrationsbehandlingen genom medicinsk kastration med en GnRH-analog (buserelin, goserelin, leuprorelin eller triptorelin). I våra beräkningar har vi utgått ifrån att läkemedlet ges subkutant i primärvården var tredje månad. Den exakta kostnaden varierar något mellan olika GnRH-analoger och vi beräknade en medelkostnad på 3 029 kronor för läkemedlet. Vid total androgenblockad ges flutamid 250 mg 3 gånger per dag eller bicalutamid 50 mg en gång per dag.

Tabell 2. Läkemedelspriser (kronor 2013)

Resurs	Koncentration (mg)	Mängd per förpackning (tabletter)	Pris
Buserelin	9,45	-	2 901
Goserelin	10,8	-	3 426
Leuprorelin	22,5	-	2 986
Triptorelin	11,25	-	2 801
Flutamid	250	84	322
Bicalutamid	50	30	75

Tabell 3. Enhetskostnader (kronor 2013)

Typ	Kostnad
Besök i primärvård för injektion	565
Vård i livets slutskede	88 312

Resultat

Total androgenblockad ledde till en inkrementell hälsovinst på 0,05 QALY jämfört med enbart kastration (tabell 4). Total androgenblockad med flutamid medförde en inkrementell kostnad på cirka 4 400 kronor i jämförelse med enbart kastration medan total androgenblockad med bicalutamid medförde en inkrementell kostnad på cirka 260 kronor. Detta innebär en kostnad på 89 000 kronor per vunnen QALY för total androgenblockad med flutamid och en kostnad på 5 300 kronor per vunnen QALY för total androgenblockad med bicalutamid, vilket i båda fallen motsvarar en låg kostnadseffektkvot enligt bedömningsalternativen i riktlinjearbetet.

Tabell 4. Resultattabell (kronor 2013)

	Total androgenblockad			Skillnad	
	Kastration	Flutamid	Bicalutamid	Flutamid	Bicalutamid
Total kostnad	53 267	57 647	53 528	4 380	261
Läkemedel	14 155	20 662	16 544	6 507	2 389
Administrering	2 641	2 873	2 873	232	232
Vård i livets slutskede	36 472	34 112	34 112	-2 360	-2 360
QALY	1,14	1,18	1,18	0,05	0,05
Kostnadseffektkvot				89 335	5 332

Känslighetsanalys

I en känslighetsanalys undersökte vi hur kostnadseffektkvoten påverkades när vi varierade våra antaganden. Vi gjorde om analysen under antagandet att GnRH-analogen gavs varje månad i stället för var tredje. Resultatet av känslighetsanalysen visas i tabell 5.

Tabell 5. Känslighetsanalys (kronor 2013)

	Kostnadseffektkvot	
	Flutamid	Bicalutamid
Basanalys	89 335	5 332
GnRH-analog varje månad	149 577	65 574

Slutsats

Vid prostatacancer med fjärrmetastaser utan tidigare hormonell behandling medför total androgenblockad med

- flutamid en låg till måttlig kostnadseffektkvot motsvarande 89 000–149 000 kronor

-
- bicalutamid en låg kostnadseffektkvot motsvarande 5 000–66 000 kronor.

Referenser

1. Schmitt B, Bennett C, Seidenfeld J, Samson D, Wilt T. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000(2):CD001526.
2. Schellhammer PF, Sharifi R, Block NL, et al. A controlled trial of bicalutamide versus flutamide, each in combination with luteinizing hormone-releasing hormone analogue therapy, in patients with advanced prostate carcinoma. Analysis of time to progression. CASODEX Combination Study Group. *Cancer.* Nov 15 1996;78(10):2164-2169.
3. TLV. Läkemedelsförmånsnämndens allmänna råd om ekonomiska utvärderingar. Stockholm: TLV (LFNAR 2003:2) www.tlv.se; 2003.
4. Socialstyrelsen. Dödsorsaksstatistik. 2012; <http://192.137.163.49/sdb/dor/val.aspx>. Accessed april 26, 2012.
5. Burström K, Rehnberg C. Hälsorelaterad livskvalitet i Stockholms län 2002. ISSN: 2000-1843. 2006.
6. 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.
7. Sandblom G, Carlsson P, Sennfalt K, Varenhorst E. A population-based study of pain and quality of life during the year before death in men with prostate cancer. *Br J Cancer.* Mar 22 2004;90(6):1163-1168.
8. Läkemedelsindustriföreningens Service AB. FASS. 2013; www.fass.se.
9. Södra regionvårdsnämnden (2012). Regionala priser och ersättningar för Södra sjukvårdsregionen 2013.
10. Svenska palliativregistret. Årsrapport för Svenska palliativregistret verksamhetsåret 2010. 2011; www.palliativ.se.
11. Sveriges Kommuner och Landsting. Vad kostar verksamheten i din kommun? 2010; www.skl.se.

Rad: P084a och b

Tillstånd: Prostatacancer, risk för osteoporos efter kastrationsbehandling

Åtgärd: Denosumab eller alendronat mot osteoporos

Jämförelsealternativ: Ingen förebyggande osteoporosbehandling

Bakgrund

Kastrationsbehandling minskar bentätheten och ökar därmed frakturrisken hos den behandlade. Randomiserade studier har visat att bisfosfonater kan bromsa osteoporosutvecklingen hos män med prostatacancer och risk för osteoporos efter kastrationsbehandling men effekten på frakturrisken är okänd. Däremot finns en minskad frakturrisks hos kvinnor som behandlats med bisfosfonater [1]. Frakturrisken vid behandling med denosumab och toremifen hos män med prostatacancer och risk för osteoporos efter kastrationsbehandling är studerad. I en klinisk studie ledde behandling med denosumab till en signifikant minskad 3-årsrisk för kotfraktur med 2,4 procentenheter, men en ökad risk för frakturer i övriga skelettet med 0,4 procentenheter [2]. I en annan studie ledde behandling med toremifen till en signifikant minskad 2-årsrisk för kotfraktur med 2,4 procentenheter och en minskad risk för frakturer i övriga skelettet med 1,4 procentenheter [3].

Toremifen har idag ingen indikation i Sverige för behandling av osteoporos utan har enbart indikation för behandling av hormonberoende, metastaserad bröstcancer hos postmenopausala patienter. Alla beräkningar för toremifen är därför hypotetiska.

Metod: skattning (förenklad kalkyl)

I den förenklade kalkylen har vi utifrån frakturrisken beräknat en hälsovinst i livskvalitetsjusterade levnadsår (QALY) till följd av olika medicinska behandlingar mot osteoporos. För denosumab använde vi en minskad 3-årsrisk för kotfraktur med 2,4 procentenheter och ingen påverkan på frakturer i övriga skelettet. För toremifen använde vi en minskad 3-årsrisk för kotfraktur med 2,4 procentenheter och en minskad risk för frakturer i övriga skelettet med 1,4 procentenheter. Eftersom frakturrisken vid behandling med bisfosfonater hos män inte är studerad har vi istället skattat kostnadseffektivitet för bisfosfonater utifrån tre olika antaganden om dess påverkan på frakturrisken:

- en minskad 3-årsrisk för kotfraktur med 2,4 procentenheter (samma effekt som denosumab)
- en minskad 3-årsrisk för kotfraktur med 1,2 procentenheter
- en minskad 3-årsrisk för kotfraktur med 0,6 procentenheter.

Hälsovinsten har jämförts med kostnaden för osteoporosbehandlingen och behandlingen av frakturer. Därefter jämfördes skillnaden i hälsovinst och kostnader mellan behandlingsalternativen och en inkrementell kostnadseffektivkvot beräknades.

QALY-förlust

Vi utgår från en svensk studie som har beräknat QALY-förluster till följd av kotfraktur, höftfraktur och handledsfraktur [4]. Vi skattade QALY-förlusten vid frakturer i övriga skelettet som medelvärdet för höftfraktur (0,23) och handledsfraktur (0,10) utifrån ett förenklat antagande att hälften av frakturerna i övriga skelettet var handledsfrakturer och den andra hälften höftfrakturer (tabell 1).

Tabell 1. Livskvalitetsvikter

Fraktur	QALY-förlust
Kotfraktur	0,30
Övriga skelettfakturer (skattad)	0,17

Kostnader

Kostnaderna för läkemedel och administrering av läkemedel vid osteoporosbehandling har beräknats, medan kostnaderna för olika frakturer har tagits från samma studie som QALY-förlusterna [4] och räknats om till 2013 års priser med hjälp av Konsumentprisindex (KPI). Läkemedelsanvändningen och läkemedelspriserna baseras på FASS [5]. Priserna för sjukvårdsresurser är tagna från regionala priser och ersättningar för Södra sjukvårdsregionen [6]. Vid beräkningarna har vi använt en behandlingstid som motsvarar uppföljningstiden i den kliniska studien.

Denosumab ges en gång var sjätte månad som subkutan injektion i primärvården och toremifen tas peroralt 80 mg dagligen. Toremifen säljs inte i den dos som använts i den kliniska studien (80 mg) utan enbart som 60 mg-tabletter. Vi gjorde en enkel skattning av priset för 80 mg-tabletter utifrån ett antagande om samma pris per mg som för 60 mg-tabletter (tabell 2). För bisfosfonater har vi utgått från priset på alendronat-veckotabletter, 70 mg.

Tabell 2. Läkemedelspriser (kronor 2013)

Resurs	Pris	Koncentration (mg)	Mängd per förpackning (tabletter)
Denosumab	2 250	60	-
Toremifen	1 055	60	100
Toremifen (skattad)	1 407	80	100
Alendronat	50,50	70	12

Vi skattade kostnaden för frakturer i övriga skelettet som medelvärdet för höftfraktur (141 544 kronor) och handledsfraktur (20 037 kronor) utifrån ett förenklat antagande att hälften av frakturerna i övriga skelettet var handledsfrakturer och den andra hälften höftfrakturer (tabell 3).

Tabell 3. Enhetskostnader (kronor 2013)

Typ	Kostnad
Besök i primärvård för injektion	565
Kotfraktur	122 699
Övriga skelettfrakturet (skattad)	80 791

Resultat

Medicinsk behandling mot osteoporos med denosumab hos 100 män med prostatacancer och risk för osteoporos efter kastrationsbehandling leder till en förväntad inkrementell hälsovinst på 0,72 QALY till en inkrementell kostnad av cirka 1 394 000 kronor. Detta innebär en kostnad på cirka 1 937 000 kronor per vunnen QALY vilket motsvarar en mycket hög kostnadseffektkvot enligt bedömningsalternativen i riktlinjearbetet (tabell 4).

Tabell 4. Resultattabell för denosumab (kronor 2013)

	Ingenbehandling	Denosumab	Skillnad
Total kostnad	745 135	2 139 657	1 394 523
Läkemedel	0	1 350 000	1 350 000
Administrering	0	339 000	339 000
Kotfrakturer	478 526	184 048	-294 477
Övriga frakturer	266 609	266 609	0
Total QALY	-1,71	-0,99	0,72
Kotfrakturer	-1,17	-0,45	0,72
Övriga frakturer	-0,54	-0,54	0,00
Kostnadseffektkvot			1 936 837

Medicinsk behandling mot osteoporos med toremifenhos 100 män med prostatacancer och risk för osteoporos efter kastrationsbehandling leder till en förväntad inkrementell hälsovinst på 0,95 QALY till en inkrementell kostnad av cirka 619 000 kronor. Detta innebär en kostnad på cirka 651 000 kronor per vunnen QALY vilket motsvarar en hög kostnadseffektkvot enligt bedömningsalternativen i riktlinjearbetet (tabell 5).

Tabell 5. Resultattabell för toremifen (kronor 2013)

	Ingenbehandling	Toremifen	Skillnad
Total kostnad	1 021 336	1 640 618	619 282
Läkemedel	0	1 026 867	1 026 867
Administrering	0	0	0
Kotfrakturer	601 225	306 747	-294 477
Övriga frakturer	420 111	307 004	-113 107
Total QALY	-2,33	-1,38	0,95
Kotfrakturer	-1,47	-0,75	0,72
Övriga frakturer	-0,86	-0,63	0,23
Kostnadseffektkvot			651 191

Medicinsk behandling mot osteoporos med alendronat hos 100 män med prostatacancer och risk för osteoporos efter kastrationsbehandling leder till (tabell 6)

- en förväntad ökad hälsovinst på 0,72 QALY till en minskad kostnad på cirka 229 000 kronor om minskningen av risken för kotfraktur var 2,4 procentenheter
- en förväntad ökad hälsovinst på 0,36 QALY till en minskad kostnad på cirka 82 000 kronor om minskningen av risken för kotfraktur var 1,2 procentenheter
- en förväntad ökad hälsovinst på 0,18 QALY till en minskad kostnad på cirka 30 000 kronor om minskningen av risken för kotfraktur var 0,6 procentenheter.

I samtliga fall är medicinsk behandling mot osteoporos med alendronat hos män med prostatacancer och risk för osteoporos efter kastrationsbehandling kostnadsbesparande.

Tabell 6. Resultattabell för alendronat (kronor 2013)

		Alendronat			Skillnad		
		Minskad risk för kotfraktur			Minskad risk för kotfraktur		
Ingen behandling		2,4 procent	1,2 procent	0,6 procent	2,4 procent	1,2 procent	0,6 procent
Total kostnad	805 259	546 171	705 290	765 133	-259 089	-99 969	-40 126
Läkemedel	-	59 150	59 150	39 433	59 150	59 150	39 433
Administrering	-	0	0	0	0	0	0
Kotfrakturer	517 138	198 899	358 019	437 578	-318 239	-159 119	-79 560
Övriga frakturer	288 121	288 121	288 121	288 121	0	0	0
Total QALY	-1,71	-0,99	-1,35	-1,53	0,72	0,36	0,18
Kotfrakturer	-1,17	-0,45	-0,81	-0,99	0,72	0,36	0,18
Övriga frakturer	-0,54	-0,54	-0,54	-0,54	0,00	0,00	0,00
Kostnadseffektkvot					<0	<0	<0

Känslighetsanalys

I en känslighetsanalys testade vi alternativa livskvalitetsvikter (tabell 7) från samma studie [4] för att se vilken effekt detta hade på kostnadseffekten för de olika behandlingarna.

Tabell 7. Alternativ livskvalitetsvikter

Fraktur	QALY-förlust
Kotfraktur	0,26
Övriga skelettfakturer (skattad)	0,12
Höftfraktur	0,17
Handledfraktur	0,06

Vi testade även att variera andelen av övriga frakturer som var höftfrakturer respektive handledsfrakturer för att se vilken effekt detta hade på kostnadseffekten för toremifen (för denosumab och alendronat har det ingen påverkan)(tabell 8).

Tabell 8. Känslighetsanalys av kostnadseffekten (kronor 2013)

	Denosumab	Toremifen	Alendronat		
			Minskad risk för kotfraktur		
			2,4 pro- cent	1,2 pro- cent	0,6 pro- cent
	Kostnadseffektkvoter		Kostnadseffektkvoter		
Basanalys	1 936 837	651 191	<0	<0	<0
Alternativ livskvalitet	2 234 812	788 895	<0	<0	<0
75 procent höftfraktur	1 936 837	578 781	<0	<0	<0
25 procent höftfraktur	1 936 837	730 878	<0	<0	<0

Slutsats

Kostnaden per vunnen QALY vid medicinsk behandling mot osteoporos hos män med prostatacancer och risk för osteoporos efter kastrationsbehandling med

- denosumab var mycket hög (1 937 000–2 235 000 kronor)
- toremifen var hög (579 000–789 000 kronor)
- alendronat var kostnadsbesparande (< 0 kronor).

Referenser

1. Crandall C, Newberry SJ, Diamant A, et al. Treatment To Prevent Fractures in Men and Women With Low Bone Density or Osteoporosis: Update of a 2007 Report. Rockville (MD)2012.
2. Smith MR, Egerdie B, Hernandez Toriz N, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. N Engl J Med. Aug 20 2009;361(8):745-755.
3. Smith MR, Morton RA, Barnette KG, et al. Toremifene to reduce fracture risk in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. J Urol. Oct 2010;184(4):1316-1321.
4. Borgstrom F, Zethraeus N, Johnell O, et al. Costs and quality of life associated with osteoporosis-related fractures in Sweden. Osteoporos Int. 2006;17(5):637-650.
5. Läkemedelsindustriföreningens Service AB. FASS. 2013; www.fass.se.
6. Södra regionvårdsnämnden (2012). Regionala priser och ersättningar för Södra sjukvårdsregionen 2013.

Rad: P088

Tillstånd: Prostatacancer,
skelettmetastaser, kastrationsresistent,
stigande PSA-värde

Åtgärd: Palliativ behandling med
docetaxel

Jämförelsealternativ: Understödjande behandling

Bakgrund

Behandling med 75 mg/m² docetaxel var tredje vecka i kombination med 10 mg prednison dagligen innebar en signifikant förlängd totalöverlevnad från 16,3 månader till 19,2 månader (hazard ratio = 0,79, p = 0,004) jämfört med behandling med 12 mg/m² mitoxantron var tredje vecka i kombination med 10 mg prednison dagligen [1]. Progressionsfri överlevnad har inte rapporterats. Istället har vi använt behandlingslängden som proxy för progressionsfri överlevnad [2]. Detta innebär en progressionsfri överlevnad på cirka 6,6 månader för patienter behandlade med docetaxel i kombination med prednison och 3,5 månader för patienter behandlade med mitoxantron. Mitoxantron används nästan inte alls i Sverige idag enligt kliniska experter som deltar i riktlinjearbetet. Det har inte heller någon påverkan på överlevnaden [2]. Den hälsoekonomiska jämförelsen görs därför med understödjande behandling.

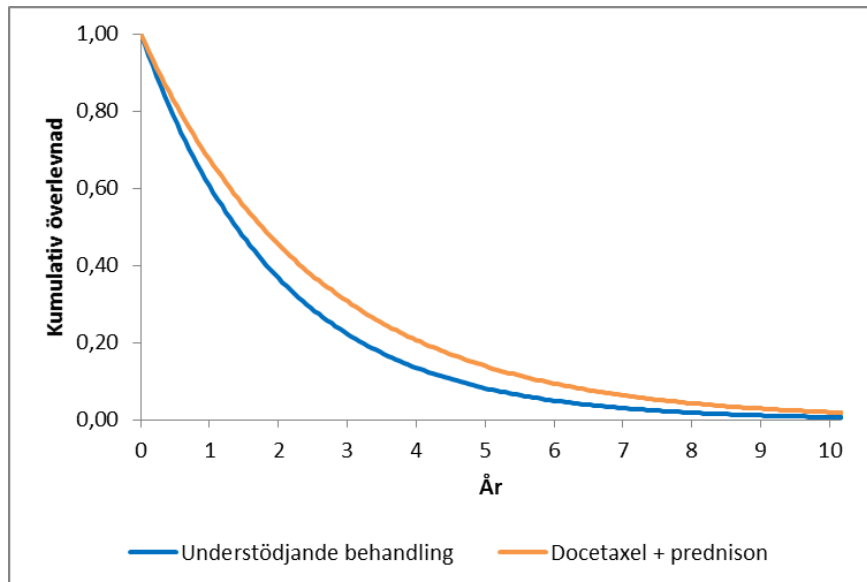
Metod: kalkylerad (fördjupad kalkyl)

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 varje månad 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.

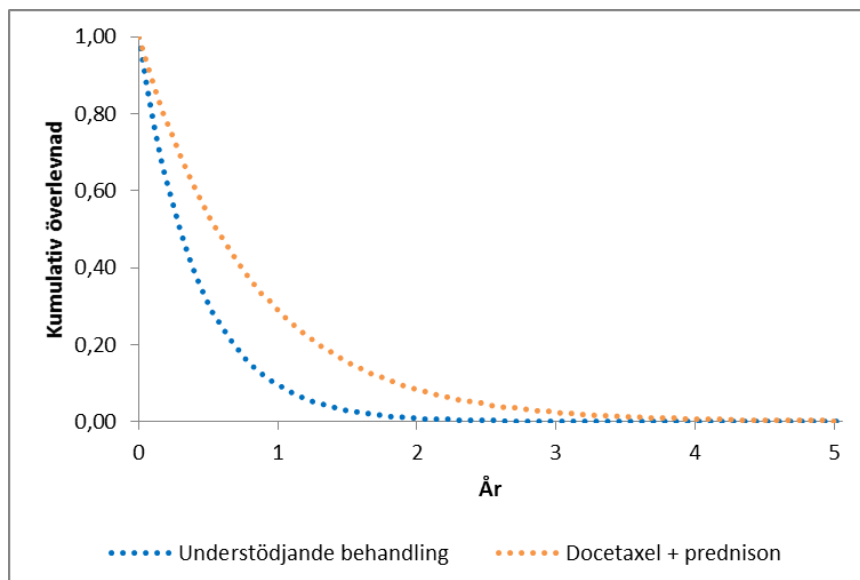
Överlevnad

Överlevnaden för patienter som behandlas med understödjande behandling har skattats utifrån en progressionsfri överlevnad på 3,5 månader i median och en totalöverlevnad på 16,3 månader i median samt ett antagande om konstant risk (figur 1 och 2). Den progressionsfria överlevnaden för patienter som behandlats med docetaxel i kombination med prednison skattades på samma vis utifrån en progressionsfri överlevnad på 6,6 månader och anta-

gande om konstant risk. Totalöverlevnaden för patienter som behandlats med docetaxel i kombination med prednison skattades utifrån totalöverlevnaden hos patienter som behandlats med understödande behandling samt en hazardratio på 0,79.



Figur 1. Totalöverlevnad



Figur 2. Progressionsfri överlevnad

Livskvalitet

Livskvaliteten skattades utifrån studier som mätt livskvalitet med indexet EuroQol (EQ-5D) som utgår från fem olika dimensioner: rörlighet, hygien, huvudsakliga aktiviteter, smärtor/besvär och oro/nedstämdhet. Vi antog att åldersfördelningen för patienter med skelettmastast var densamma som för patienter med prostatacancer som primär dödsorsak i Socialstyrelsens dödsorsaksregister [4]. Livskvalitet för progressionsfria patienter skattades utifrån

livskvaliteten hos en svensk normalbefolkning med denna åldersfördelning [5]. Livskvaliteten justerades därefter enligt förekomsten av biverkningarna neutropeni, febril neutropeni, anemi och utmattning i studien [2] och publicerade livskvalitetsvikter för biverkningar hos cancerpatienter [6]. För patienter i progression skattades livskvalitet från en svensk studie av livskvaliteten hos patienter med prostatacancer under det sista levnadsåret [7] (tabell 1).

Tabell 4. Livskvalitetsvikter

Hälsotillstånd	Livskvalitet
Före progression, understödjande behandling	0,74
Före progression, docetaxel + prednison	0,70
Efter progression	0,60

Kostnader

Kostnaderna har beräknats för läkemedel, administrering av läkemedel, biverkningar och vård i livets slutskede. Vi antog att patienterna behandlades tills de gick i progression. Läkemedelsanvändningen och kostnaderna baseras på FASS [8] samt Region Skånes upphandlingsavtal [9] (tabell 2). Priserna för sjukvårdsresurser är hämtade från regionala priser och ersättningar för Södra sjukvårdsregionen [10]. Kostnaderna för vård i livets slutskede är skattade utifrån rapporter från Svenska palliativregistret och SKL samt överlevnad för respektive behandlingsalternativ (tabell 3) [11,12]. Vi antog att patienter som behandlades med docetaxel i kombination med prednison gjorde ett besök på cytostatikamottagning varje cykel och ett besök hos läkare var fjärde cykel.

Tabell 2. Läkemedelspriser (kronor 2013)

Resurs	Pris
Docetaxel, 7 ml, 20 mg/ml	349
Prednison, 5 mg, 100 tabletter	121

Tabell 3. Enhetskostnader (kronor 2013)

Typ	Kostnad
Besök hos läkare	2 976
Besök på cytostatikamottagning	3 123
Kostnad för vård i livets slutskede	88 312

Resultat

Behandling med docetaxel i kombination med prednison innebär en inkrementell hälsovinst på 0,31 QALY till en inkrementell kostnad av cirka 70 000 kronor (tabell 4). Detta innebär en kostnadseffektkvot på ungefär 228 000 kronor per QALY, vilket motsvarar en måttlig kostnadseffektkvot enligt bedömningsalternativen i riktlinjearbetet.

Tabell 4. Resultattabell (kronor 2013)

Kostnad	Understödjandebehandling	Docetaxel + prednison	Skillnad
Total kostnad	84 403	154 139	69 736
Läkemedel	0	4 332	4 332
Läkemedelsadministrering	0	52 387	52 387
Biverkningar	0	8 448	8 448
Vård i livets slutskede	84 403	83 144	-1 259
QALY	1,18	1,49	0,31
Kostnadseffektkvot			228 344

Känslighetsanalys

I en känslighetsanalys gjordes en alternativ beräkning baserad på en nordisk studie där skillnaden i överlevnad var 9 månader och skillnaden i progressionsfri överlevnad var 7 månader [13]. På samma sätt som i basanalysen beräknades docetaxel för tiden fram till progression, varför läkemedelskostnaden är något högre i känslighetsanalysen samtidigt som QALY-vinsten ökar. Kostnadseffektkvoten blir då cirka 173 000 kronor (tabell 5).

Tabell 5. Känslighetsanalys (kronor 2013)

Kostnad	Understödjandebehandling	Docetaxel + prednison	Skillnad
Total kostnad	83 915	192 558	108 643
Läkemedel	0	7 139	7 139
Läkemedelsadministrering	0	86 325	86 325
Biverkningar	0	8 448	8 448
Vård i livets slutskede	83 915	81 332	-2 583
QALY	1,30	1,93	0,63
Kostnadseffektkvot			173 204

Slutsats

Behandling med docetaxel i kombination med prednison innebär en kostnadseffektkvot på ungefär 228 000 kronor per QALY i basanalysen och cirka 173 000 kronor i känslighetsanalysen, vilket i båda fallen motsvarar en måttlig kostnadseffektkvot enligt bedömningsalternativen i riktlinjearbetet.

Referenser

- Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol*. Jan 10 2008;26(2):242-245.
- Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*. Oct 7 2004;351(15):1502-1512.
- TLV. Läkemedelsförmånsnämndens allmänna råd om ekonomiska utvärderingar. Stockholm: TLV (LFNAR 2003:2) www.tlv.se; 2003.
- Socialstyrelsen. Dödsorsaksstatistik. 2012; <http://192.137.163.49/sdb/dor/val.aspx>. Accessed april 26, 2012.

-
5. Burström K, Rehnberg C. Hälsorelaterad livskvalitet i Stockholms län 2002. ISSN: 2000-1843. 2006.
 6. 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.
 7. Sandblom G, Carlsson P, Sennfalt K, Varenhorst E. A population-based study of pain and quality of life during the year before death in men with prostate cancer. *Br J Cancer*. Mar 22 2004;90(6):1163-1168.
 8. Läkemedelsindustriföreningens Service AB. FASS. 2013; www.fass.se.
 9. Region Skåne. Avtalskatalogen dnr 1202388. www.skane.se. 2013.
 10. Södra regionvårdsnämnden (2012). Regionala priser och ersättningar för Södra sjukvårdsregionen 2013.
 11. Svenska palliativregistret. Årsrapport för Svenska palliativregistret verksamhetsåret 2010. 2011; www.palliativ.se.
 12. Sveriges Kommuner och Landsting. Vad kostar verksamheten i din kommun? 2010; www.skl.se.
 13. Fosså SD, Jacobsen AB, Ginman C, et al. Weekly docetaxel and prednisolone versus prednisolone alone in androgen-independent prostate cancer: a randomized phase II study. *European urology*. Dec 2007;52(6):1691-1698.

Rad: P119

Tillstånd: Prostatacancer, skelettmetastaser, kastrationsresistent, behov av att förebygga smärta, frakturer eller kompressioner i skelettet

Åtgärd: Zoledronsyra var fjärde vecka

Jämförelsealternativ: Ingen förebyggande behandling

Bakgrund

I en klinisk studie ledde behandling med zoledronsyra 4 mg var tredje vecka till en statistiskt signifikant minskning av antalet skelettrelaterade händelser från 44,2 procent till 33,2 procent ($P = 0,021$) jämfört med placebo [1]. Studien innehöll också en grupp patienter som först behandlades med 8 mg och senare med 4 mg zoledronsyra. I denna grupp sågs en icke-signifikant minskning av antalet skelettrelaterade händelser från 44,2 procent till 38,5 procent ($P = 0,222$) jämfört med placebo.

Metod: skattning (förenklad kalkyl)

I den förenklade kalkylen har vi utifrån risken för skelettrelaterade händelser beräknat en hälsovinst i livskvalitetsjusterade levnadsår (QALY) till följd av behandling med zoledronsyra jämfört med ingen förebyggande läkemedelsbehandling. I basanalysen antog vi följande risker (tabell 1).

Tabell 5. Risk för skelettrelaterade händelser (%)

Händelse	Ingenosteoporosbehandling	Zoledronsyra
Kotfraktur	22,6	14,5
Fraktur i övriga skelettet	11,5	6,1
Strålbehandling	29,3	22,9

Som ett förenklat antagande har antalet kotfrakturer beräknats som summan av antalet rapporterade fall av kotfrakturer och kotkompressioner i den randomiserade studien. [1] Antalet frakturer i övriga skelettet har förenklat antagits som summan av antalet rapporterade fall av icke-kotfrakturer och skelettkirurgi i studien. Vi antog att strålbehandlingen huvudsakligen gjordes på grund av smärta relaterat till skelettrelaterade händelser.

Hälsovinsten har jämförts med kostnaden för den förebyggande behandlingen och behandlingen av frakturer. Därefter jämfördes skillnaden i hälsovinst och kostnader mellan behandlingsalternativen och en inkrementell kostnadseffektkvot beräknades.

QALY-förlust

Vi utgick från en svensk studie som har beräknat QALY-förluster till följd av kotfraktur (0,30), höftfraktur (0,23) och handledsfraktur (0,10) [2]. Vi skattade QALY-förlusten vid frakturer i övriga skelettet som medelvärdet för höftfraktur och handledsfraktur utifrån ett förenklat antagande att hälften av frakturerna i övriga skelettet var handledsfrakturer och den andra hälften höftfrakturer. I brist på annan information har QALY-förlusten till följd av smärta före och under strålbehandlingen antagits vara densamma som QALY-förlusten vid handledsfrakturer (tabell 2).

Tabell 2. Livskvalitetsvikter

Fraktur	QALY-förlust
Kotfraktur	0,30
Övriga skelettfrakurer (skattad)	0,17
Smärta/strålbehandling (skattad)	0,10

Kostnader

Zoledronsyra gavs i studien var tredje vecka som en intravenös infusion under 9,4 månader i medel, vilket innebär knappt 14 infusioner [1]. Denna behandlingstid har använts vid beräkningarna av kostnader.

Kostnaderna för läkemedel och administrering av läkemedel vid förebyggande behandling har beräknats (tabell 3), medan kostnaderna för olika frakturer har tagits från samma studie som QALY-förlusterna [2] och räknats om till 2013 års priser med hjälp av Konsumentprisindex (KPI). Läkemedelspriserna baseras på svenska prislister [3,4]. Priserna för sjukvårdsresurser är tagna från regionala priser och ersättningar för Södra sjukvårdsregionen [5].

Tabell 3. Läkemedelspriser (kronor 2013)

Resurs	Pris
Zoledronsyra, 4 mg	809

Vi skattade kostnaden för frakturer i övriga skelettet som medelvärdet för höftfraktur (141 544 kronor) och handledsfraktur (20 037 kronor) utifrån ett förenklat antagande att hälften av frakturerna i övriga skelettet var handledsfrakturer och den andra hälften höftfrakturer (tabell 4).

Tabell 4. Enhetskostnader (kronor 2013)

Typ	Kostnad
Besök för intravenös infusion	1 090
Kotfraktur	122 699
Övriga skelettfrakurer (skattad)	80 791
Strålbehandling	6 027

Resultat

Medicinsk behandling för förebyggande av skelettrelaterade händelser med zoledronsyra jämfört med ingen behandling beräknas leda till en inkrementell hälsovinst på 0,04 QALY till en inkrementell kostnad av cirka 10 400 kro-

nor. Detta innebär en kostnad på cirka 262 000 kronor per vunnen QALY vilket motsvarar en måttlig kostnadseffektkvot enligt bedömningsalternativen i riktlinjearbetet (tabell 5).

Tabell 5. Resultattabell (kronor 2013)

	Ingenosteoporosbehandling	Zoledronsyra	Skillnad
Total kostnad	38 815	49 216	10 402
Läkemedel	0	10 984	10 984
Administrering	0	14 170	14 170
Kotfrakturer	27 725	17 774	-9 951
Övriga frakturer	9 322	4 908	-4 414
Strålbehandling	1 767	1 380	-387
Total QALY	-0,116	-0,076	0,040
Kotfrakturer	-0,068	-0,043	0,024
Övriga frakturer	-0,019	-0,010	0,009
Strålbehandling	-0,029	-0,023	0,006
Kostnadseffektkvot			261 511

Känslighetsanalys

I en känslighetsanalys skattade vi nya risker genom att summera patienterna som behandlats med 4 mg zoledronsyra och patienterna som först behandlades med 8 mg och senare med 4 mg zoledronsyra i studien [1] (tabell 6).

Tabell 6. Alternativ risk för skelettrelaterade händelser (%)

Händelse	Zoledronsyra
Kotfraktur	14,7
Fraktur i övriga skelettet	8,3
Strålbehandling	23,4

I känslighetsanalysen testade vi även alternativa livskvalitetsvikter från samma studie som tidigare [2] för att se vilken effekt detta hade på kostnadseffekten för de olika behandlingarna (tabell 7). QALY-vikterna för övriga skelettfrakturer och smärta beräknades därefter på samma sätt som i basanalysen.

Tabell 7. Alternativ livskvalitetsvikt

Fraktur	QALY-förlust
Kotfraktur	0,26
Övriga skelettfrakturer (skattad)	0,12
Smärta/strålbehandling (skattad)	0,06

Resultaten från känslighetsanalyserna redovisas i tabell 8.

Tabell 8. Känslighetsanalys av kostnadseffekten (kronor 2013)

	Basanalys	Alternativ risk
--	-----------	-----------------

Basanalys	261 511	357 789
Alternativ livskvalitet	333 093	449 710

Slutsats

Behandling med zoledronsyra hos män med skelettmetastaserad, kastrationsresistent prostatacancer och behov av att förebygga skelettrelaterade händelser innebär en måttlig kostnadseffektkvot enligt bedömningsalternativen i riktlinjearbetet (262 000–450 000 kronor).

Referenser

1. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*. Oct 2 2002;94(19):1458-1468.
2. Borgstrom F, Zethraeus N, Johnell O, et al. Costs and quality of life associated with osteoporosis-related fractures in Sweden. *Osteoporos Int*. 2006;17(5):637-650.
3. Läkemedelsindustriföreningens Service AB. FASS. 2013; www.fass.se.
4. Region Skåne. Avtalskatalogen dnr 1202388. www.skane.se. 2013.
5. Södra regionvårdsnämnden (2012). Regionala priser och ersättningar för Södra sjukvårdsregionen 2013.

Rad: P120

Tillstånd: Prostatacancer, skelettmetastaser, kastrationsresistent, behov av att förebygga smärta, frakturer eller kompressioner i skelettet

Åtgärd: Denosumab

Jämförelsealternativ: Behandling med zoledronsyra

Bakgrund

I en klinisk studie ledde behandling med denosumab var fjärde vecka till en minskning av antalet skelettrelaterade händelser från 41 procent till 36 procent ($P = 0,021$) jämfört med zoledronsyra [1].

Metod: skattning (förenklad kalkyl)

I den förenklade kalkylen har vi utifrån risken för skelettrelaterade händelser beräknat en hälsovinst i livskvalitetsjusterade levnadsår (QALY) till följd av behandling med denosumab jämfört med zoledronsyra. I basanalysen antog vi följande risker (tabell 1).

Tabell 1. Risk för skelettrelaterade händelser (%)

Händelse	Zoledronsyra	Denosumab
Kotfraktur	11,3	9,9
Fraktur i övriga skelettet	7,9	7,3
Strålbehandling	21,3	18,6

Som ett förenklat antagande har antalet kotfrakturer beräknats som summan av antalet rapporterade fall av kotkompressioner och hälften av antalet rapporterade fall av patologiska frakturer i den randomiserade studien [1]. Antalet frakturer i övriga skelettet har förenklat antagits som summan av antalet rapporterade fall av skelettkirurgi och hälften av antalet rapporterade fall av patologiska frakturer i studien. Vi antog att strålbehandlingen huvudsakligen gjordes på grund av smärta relaterat till skelettrelaterade händelser.

Hälsovinsten har jämförts med kostnaden för den förebyggande behandlingen och behandlingen av frakturer. Därefter jämfördes skillnaden i hälsovinst och kostnader mellan behandlingsalternativen och en inkrementell kostnadseffektkvot beräknades.

QALY-förlust

Vi utgick från en svensk studie som har beräknat QALY-förluster till följd av kotfraktur (0,30), höftfraktur (0,23) och handledsfraktur (0,10) [2]. Vi skattade QALY-förlusten vid frakturer i övriga skelettet som medelvärdet för höftfraktur och handledsfraktur utifrån ett förenklat antagande att hälften av frakturerna i övriga skelettet var handledsfrakturer och den andra hälften

höftfrakturer. I brist på annan information har QALY-förlusten till följd av smärta före och under strålbehandlingen antagits vara densamma som QALY-förlusten vid handledsfrakturer (tabell 2).

Tabell 2. Livskvalitetsvikter

Fraktur	QALY-förlust
Kotfraktur	0,30
Övriga skelettfrakturer (skattad)	0,17
Smärta/strålbehandling (skattad)	0,10

Kostnader

Denosumab gavs i studien var fjärde vecka som subkutan injektion under 11,9 månader i medel, vilket innebär knappt 13 injektioner. [1] Zoledronsyra gavs i studien var fjärde vecka som en intravenös infusion under 10,2 månader i medel, vilket innebär drygt 11 infusioner. Denna behandlingstid har använts vid beräkningarna av kostnader. I basanalysen antogs att de subkutana injektionerna utfördes av sjukvårdspersonal i primärvården.

Kostnaderna för läkemedel och administrering av läkemedel vid förebyggande behandling har beräknats, medan kostnaderna för olika frakturer har tagits från samma studie som QALY-förlusterna [2] och räknats om till 2013 års priser med hjälp av Konsumentprisindex (KPI). Läkemedelspriserna baseras på svenska prislister [3,4]. Priserna för sjukvårdsresurser är tagna från regionala priser och ersättningar för Södra sjukvårdsregionen [5].

Tabell 3. Läkemedelspriser (kronor 2013)

Resurs	Pris
Denosumab, 120 mg	3 225
Zoledronsyra, 4 mg	809

Vi skattade kostnaden för frakturer i övriga skelettet som medelvärdet för höftfraktur (141 544 kronor) och handledsfraktur (20 037 kronor) utifrån ett förenklat antagande att hälften av frakturerna i övriga skelettet var handledsfrakturer och den andra hälften höftfrakturer (tabell 4).

Tabell 4. Enhetskostnader (kronor 2013)

Typ	Kostnad
Besök för subkutan injektion	565
Besök för intravenös infusion	1 090
Kotfraktur	122 699
Övriga skelettfrakturer (skattad)	80 791
Strålbehandling	6 027

Resultat

Medicinsk behandling för förebyggande av skelettrelaterade händelser med denosumab jämfört med behandling med zoledronsyra beräknas leda till en

inkrementell hälsovinst på 0,008 QALY till en inkrementell kostnad av cirka 23 800 kronor. Detta innebär en kostnad på cirka 3 miljoner kronor per vunnna QALY vilket motsvarar en mycket hög kostnadseffektkvot enligt bedömningsalternativen i riktlinjearbetet (tabell 5).

Tabell 5. Resultattabell (kronor 2013)

	Zoledronsyra	Denosumab	Skillnad
Total kostnad	42 554	66 323	23 769
Läkemedel	8 939	41 576	32 636
Administrering	12 045	5 509	-6 536
Kotfrakturer	13 870	12 205	-1 664
Övriga frakturer	6 414	5 910	-504
Strålbehandling	1 286	1 123	-164
Total QALY	-0,068	-0,061	0,008
Kotfrakturer	-0,034	-0,030	0,004
Övriga frakturer	-0,013	-0,012	0,001
Strålbehandling	-0,021	-0,019	0,003
Kostnadseffektkvot			3 042 514

Känslighetsanalys

I en känslighetsanalys antog vi att en andel av patienterna själva eller med hjälp av anhöriga kan ta subkutana injektioner i hemmet. I känslighetsanalysen testade vi även alternativa livskvalitetsvikter från samma studie som tidigare [2] för att se vilken effekt detta hade på kostnadseffekten för de olika behandlingarna (tabell 6). QALY-vikterna för övriga skelettfrakturer och smärta beräknades därefter på samma sätt som i basanalysen.

Tabell 6. Alternativ livskvalitetsvikter

Fraktur	QALY-förlust
Kotfraktur	0,26
Övriga skelettfrakturer (skattad)	0,12
Smärta/strålbehandling (skattad)	0,06

Resultaten från känslighetsanalyserna redovisas i tabell 7.

Tabell 7. Känslighetsanalys av kostnadseffekten (kronor 2013)

	Basanalys	Alternativ livskvalitet
Andel som utför subkutan injektion i hemmet		
0 procent (basanalys)	3 042 514	4 047 640
25 procent	2 866 229	3 813 116
50 procent	2 689 943	3 578 593
75 procent	2 513 658	3 344 070

Slutsats

Behandling med denosumab hos män med skelettmetastaserad, kastrationsresistent prostatacancer och behov av att förebygga skelettrelaterade händelser innebär en mycket hög kostnadseffektkvot enligt bedömningsalternativen i riktlinjearbetet (2,5–4,0 miljoner kronor) jämfört med behandling med zoledronsyra.

Referenser

1. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet*. Mar 5 2011;377(9768):813-822.
2. Borgstrom F, Zethraeus N, Johnell O, et al. Costs and quality of life associated with osteoporosis-related fractures in Sweden. *Osteoporos Int*. 2006;17(5):637-650.
3. Läkemedelsindustriföreningens Service AB. FASS. 2013; www.fass.se.
4. Region Skåne. Avtalskatalogen dnr 1202388. www.skane.se. 2013.
5. Södra regionvårdsnämnden (2012). Regionala priser och ersättningar för Södra sjukvårdsregionen 2013.

Rad: P123

Tillstånd: Prostatacancer, symtomgivande, skelettmetastaser, kastrationsresistent, progredierat trots docetaxelbehandling

Åtgärd: Palliativ behandling med cabazitaxel

Jämförelsealternativ: Prednisolon (mitoxantron i känslighetsanalys)

Bakgrund

Cabazitaxel är ett cytostatikum som ges i kombination med prednison/prednisolon till patienter med metastaserad, kastrationsresistent/hormonrefraktär prostatacancer. En randomiserad, klinisk studie på behandling med cabazitaxel i kombination med prednison/prednisolon jämfört med mitoxantron i kombination med prednison/prednisolon (TROPIC) visade på en ökad överlevnad (median) med 2,4 månader (HR = 0,70 $p < 0,001$) och en ökad progressionsfri överlevnad med 1,4 månader (HR = 0,74 $p < 0,001$) [1].

Inom klinikläkemedelsprojektet har Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) analyserat kostnadseffektiviteten och tagit fram ett hälsoekonomiskt kunskapsunderlag [2].

Metod: Förenklad kalkyl baserad på TLV-analys

Nedan följer en sammanfattning av TLV:s hälsoekonomiska kunskapsunderlag [2]. Det bygger på en modell framtagen av företaget som marknadsför cabazitaxel. Rapporten refererar till ovan nämnda kliniska studie. TLV bedömer att det mest relevanta jämförelsealternativet i Sverige är prednison/prednisolon istället för mitoxantron, då det senare endast används i begränsad utsträckning i klinisk praxis.

Modellen bygger på tre hälsotillstånd: progressionsfri, progression och avliden. Behandling med cabazitaxel ges intravenöst var tredje vecka. Rapporten anger inte hur länge patienterna behandlas i modellen, men i den kliniska studien varade behandlingen i maximalt 10 cykler [1]. Till varje hälsotillstånd kopplas övriga kostnader för behandling samt en livskvalitetsvikt. Total överlevnad är extrapolerad med Weibullfördelning. Progressionsfri överlevnad för cabazitaxel är också extrapolerad med Weibullfördelning medan progressionsfri överlevnad för mitoxantron/prednisolon är extrapolerad med en lognormal fördelning. Kostnader och QALY diskonteras med 3 procent per år.

Hälsovinst

Hälsovinsten mäts i QALY och baseras på överlevnad och livskvalitetsvikter. Livskvaliteten mäts i EQ-5D i ett Early Access Program (tabell 1). TLV be-

dömer att nyttovikterna är osäkra då studien är baserad på ett litet antal patienter men konstaterar samtidigt att känslighetsanalyser på nyttovikterna får relativt liten effekt på resultatet. Livskvaliteten justeras nedåt vid förekomst av biverkningar. TLV specificerar inte hur det är gjort i modellen.

Tabell 1. Livskvalitetsvikter

Hälsotillstånd	EQ-5D
Progressionsfri	0,76
Progression	0,69

Läkemedelskostnader

TLV har räknat med priset 41 538 kronor per förpackning för cabazitaxel (60 mg). I modellen leder detta till en total kostnad per patient på cirka 255 000 kronor (inklusive premedicinering och administrering) om man räknar med en hel förpackning per patient och behandling. Den kostnaden går att minska till 195 000 kronor om det är möjligt att dela upp en förpackning på flera patienter så att det inte blir något svinn. TLV bedömer dock att det är rimligt att räkna med svinn då relativt få patienter behandlas med cabazitaxel.

Övriga kostnader

Modellen tar indirekta kostnader i beaktande, vilket i detta fall blir en kostnad för nettokonsumtion vid ökad överlevnad. Den ökade överlevnaden för patienter behandlade med cabazitaxel beräknas leda till en inkrementell kostnad av 59 000 kronor jämfört med den alternativa behandlingen. Kostnader till följd av biverkningar baserade på antaganden om vårdkonsumtion räknas också med. Kostnaderna i modellen är angivna i 2011 eller 2012 års prisnivå.

Resultat

I grundanalysen räknar TLV med kassationssvinn vid beredningen och indirekta kostnader. TLV presenterar inkrementell kostnad och effekt i sin rapport. Kostnad per vunnen QALY (ICER) blir i grundanalysen 1,4 miljoner (tabell 2).

Tabell 2. ICER cabazitaxel vs prednison/prednisolon; 2011/12 årsprisnivå

	Kostnad/QALY
Inkrementell kostnad	334 612
Inkrementella levnadsår	0,33
Inkrementella QALY	0,23
ICER	1 436 677

Känslighetsanalyser

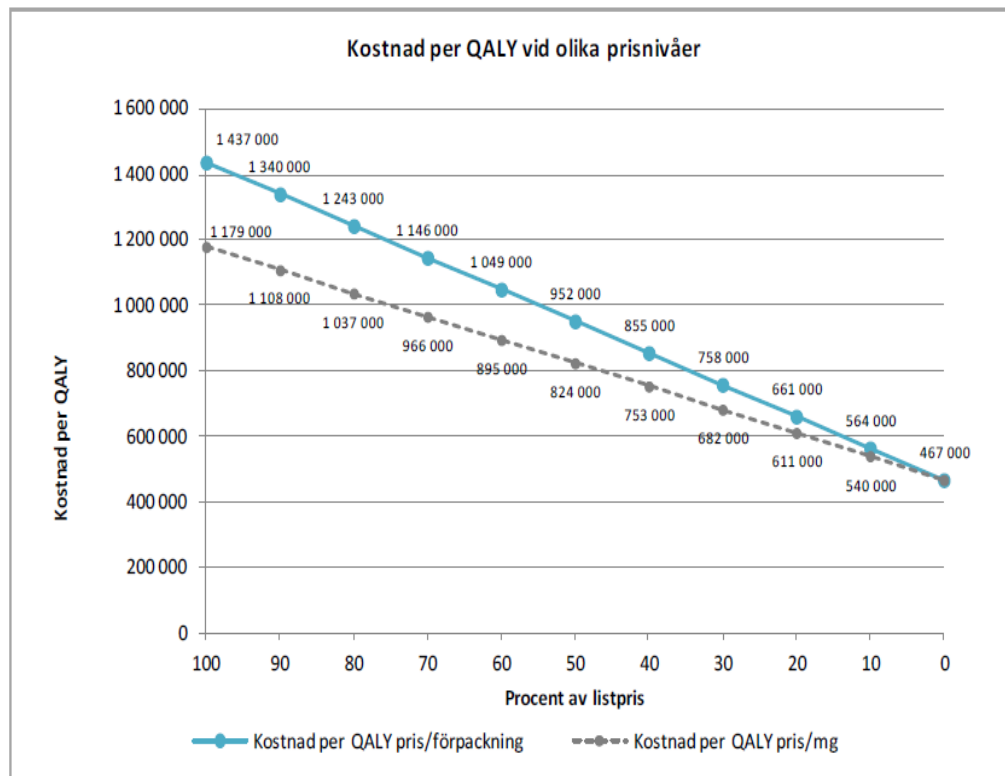
Om sjukhuset kan samordna behandlingarna för att minimera kassationssvinn minskar kostnaden per behandling med cabazitaxel. Likaså, sett från ett sjukvårdsperspektiv, minskar den inkrementella kostnaden då nettokostnader inte räknas med (tabell 3). I en subgruppsanalys bestående av patienter som initialt svarat på docetaxel men som progredierat inom 3 månader efter den sista dosen docetaxel uppmättes en längre total överlevnad än i hela gruppen.

Tabell 3. ICER cabazitaxel vs prednison/prednisolon, 2011/12 årsprisnivå

	Kostnad/QALY
Grundanalys	1 436 677
Inget kassationssvinn	1 179 000
Endast sjukvårdsperspektiv	1 184 000
Subgruppsanalys	999 000

Pris

Grundanalysen utgår ifrån listpriset på cabazitaxel men då landstingen kan förhandla direkt med företaget så har TLV tagit fram en graf som visar på kostnad per QALY vid olika priser på cabazitaxel beroende på om man räknar med kassationssvinn (pris/förpackning) eller inte (pris per mg). (Figur 1).

Figur 1. Kostnad per vunnen QALY vid olika prisnivåer

Slutsats

Behandling med cabazitaxel jämfört med behandling med prednison/prednisolon leder till en ökad överlevnad men även till ökade kostnader. Kostnaden per QALY beräknas vara mellan 1 180 000 och 1 440 000 kronor vid det antagna priset på cabazitaxel beroende på om det blir svinn vid beredningen av läkemedlet. Motsvarande kostnad per QALY var 860 000–1 000 000 kronor för en subgrupp som initialt svarat på docetaxelbehandling men progredierat inom 3 månader efter den senaste docetaxelbehandlingen. Kostnadseffektiviteten påverkas även av priset på cabazitaxel. Kostnaden per QALY blir lägre med den rabatt på läkemedlet

som landstingen erhållit. Eftersom nivån på rabatten är okänd får vägledning om kostnadseffektiviteten för varje enskilt landsting hämtas från nivåerna i figuren ovan.

Referenser

1. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. Oct 2 2010;376(9747):1147-1154.
2. TLV. Jevtana (cabazitaxel) Hälsoekonomiskt kunskapsunderlag. 2013.

Rad: P125a

Tillstånd: Prostatacancer, kastrationsresistent, inte-symtomgivande eller milda symtom, kastrationsresistent, snabbt stigande PSA

Åtgärd: Abirateron som tillägg till prednison före kemoterapi

Jämförelsealternativ: Enbart prednison

Bakgrund

Sedan tidigare är abirateron indicerat för patienter med metastaserad kastrationsresistent prostatacancer vars sjukdom har progredierat under eller efter en docetaxelbaserad kemoterapiregim. Nyligen utökades indikationen till att innefatta patienter före kemoterapi.

Behandling med abirateron 1 000 mg dagligen som tillägg till prednison (10 mg dagligen) för män med kastrationsresistentprostatacancer, icke-symtomgivande eller med milda symtom, innebar en signifikant förlängd radiografisk progressionsfri överlevnad (median) jämfört med behandling med enbart prednison 10 mg dagligen (16,5 respektive 8,3 månader, HR = 0,53; $p < 0,001$). Det fanns även en trend till ökad överlevnad; medianen var 27,2 månader för prednisongruppen men nåddes inte för abiraterongruppen (HR = 0,75, $p=0,01$) [1].

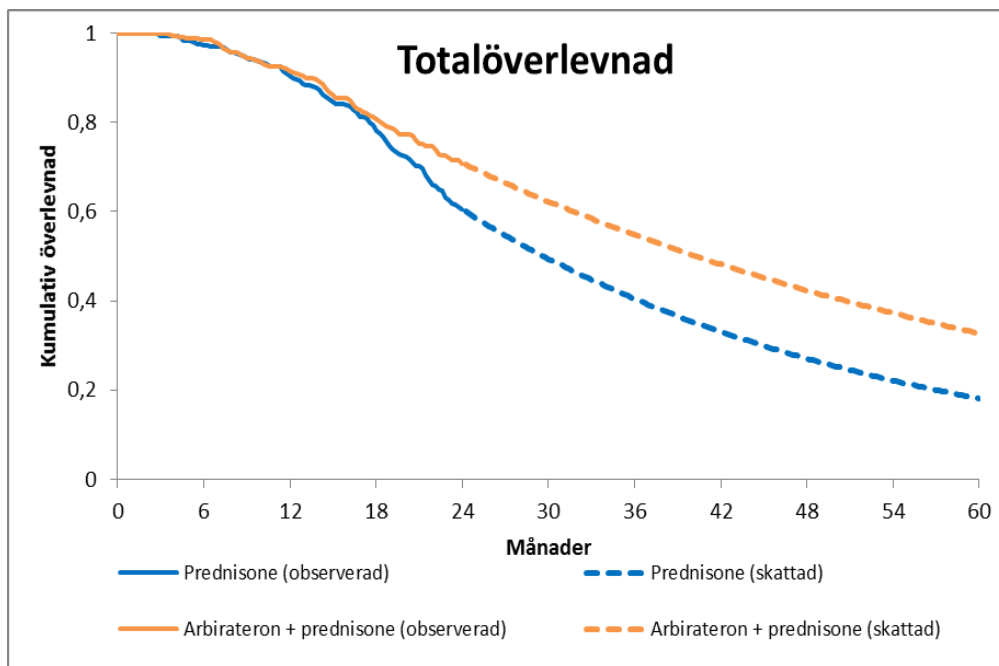
Metod: kalkylerad (fördjupad kalkyl)

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 varje månad 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]. Modellen har en tidshorisont på 10 år. Därefter jämförs skillnaden i hälsovinster och kostnader mellan behandlingsalternativen och en inkrementell kostnadseffektkvot beräknas.

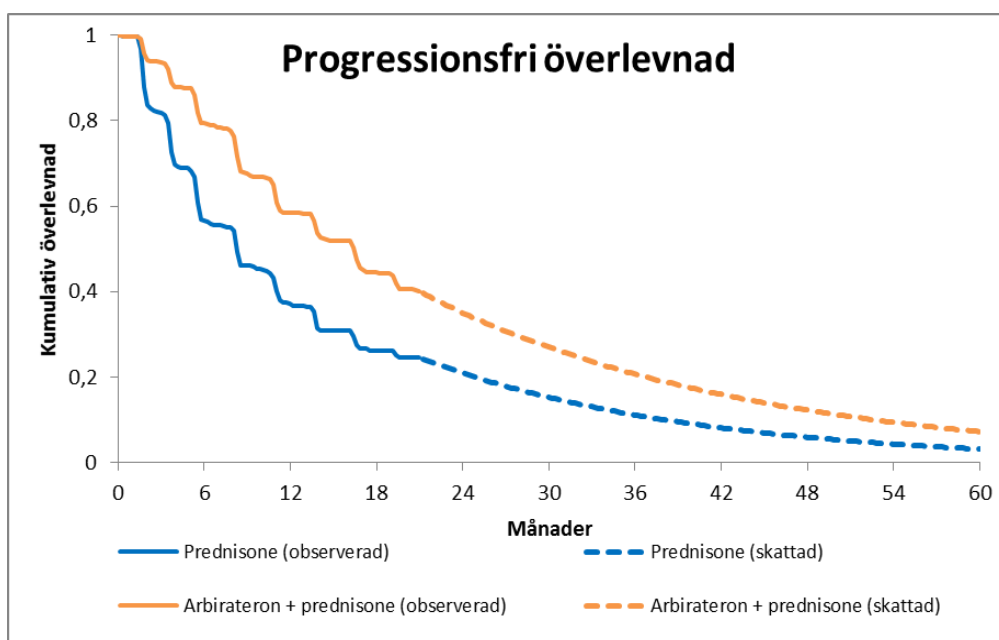
Överlevnad

Vi digitaliserade de publicerade överlevnadskurvorna från studien med hjälp av programmet FindGraph. För totalöverlevnad använde vi överlevnaden från den publicerade kurvan de första 24 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 21 månaderna. Därefter skattade vi överlevnaden genom att anta en konstant risk baserad på överlevnaden under de föregående 9 månaderna (figur 2). De heldragna linjerna i figurerna representerar data från den publicerade studien och de streckade linjerna visar våra skattningar.



Figur 1. Totalöverlevnad



Figur 2. Progressionsfri överlevnad

Livskvalitet

Livskvaliteten skattades utifrån studier som mätt livskvalitet med indexet EuroQol (EQ-5D) som utgår från fem olika dimensioner: rörlighet, hygien, huvudsakliga aktiviteter, smärtor/besvär och oro/nedstämdhet. Vi antog att åldersfördelningen för patienter med kastrationsresistent prostatacancer, icke-symtomgivande eller med milda symtom, var densamma som för patienter med prostatacancer som primär dödsorsak i Socialstyrelsens dödsorsaksregister [3].

Livskvalitet för progressionsfria patienter skattades utifrån livskvaliteten hos en svensk normalbefolkning med denna åldersfördelning [4]. Livskvaliteten justerades därefter enligt förekomsten av biverkningar. Allvarliga biverkningar (grad 3 och 4) var inte specifikt rapporterade i den publicerade studien. Istället antogs samma biverkningsförekomst som i en abirateronstudie på metastaserade kastrationsresistenta prostatacancerpatienter efter kemo-terapi [5]. Förekomst av anemi, diarré, trötthet, illamående och kräkningar kombinerades med publicerade livskvalitetsviker för biverkningar hos cancerpatienter [6]. För patienter i progression skattades livskvalitet från en svensk studie av livskvaliteten hos patienter med prostatacancer under det sista levnadsåret [7] (tabell 1).

Tabell 1. Livskvalitetsviker

Hälsotillstånd	Livskvalitet
Före progression, prednison	0,73
Före progression, abirateron	0,73
Efter progression	0,60

Kostnader

Kostnaderna har beräknats för läkemedel och vård i livets slutskede. Då både abirateron och prednison tas som tabletter beräknas inga kostnader för administrering av läkemedel. Vi antog att patienterna behandlades tills de gick i progression. Kostnaderna för vård i livets slutskede är skattade utifrån rapporter från Svenska palliativregistret och SKL samt överlevnad för respektive behandlingsalternativ (tabell 2) [8,9]. Kostnaderna är därefter uppräknade till 2013 års prisnivå.

Priset på abirateron är taget från Region Skånes avtalskatalog [10]. Priset på prednison är taget från FASS.se (Prednisolon Alternova, 2013-10-09) [11] (tabell 3).

Tabell 2. Enhetskostnader (kronor 2013)

Typ	Kostnad
Vård i livets slutskede	88 312

Tabell 3. Läkemedelspriser (kronor 2013)

Resurs	Styrka (mg)	Mängd per förpackning (tabletter)	Pris
Abirateron	250	120	30 822,72

Resultat

Behandling med abirateron leder enligt analysen till en hälsovinst på 2,56 QALY i jämförelse med 1,96 med enbart prednison, en skillnad på 0,60 QALY. Behandling med abirateron medför en total kostnad på 769 735 kronor i jämförelse med 83 323 kronor med prednison, en skillnad på 686 412 kronor. Detta innebär en kostnad på 1 139 901 kronor per vunnen QALY, vilket motsvarar en mycket hög kostnadseffektkvot enligt bedömningsalternativen i riktlinjearbetet (tabell 4).

Tabell 4. Resultattabell (kronor 2013)

Kostnad	Prednison	Abirateron + prednison	Skillnad
Total kostnad	83 323	769 735	686 412
Läkemedel	1 070	694 465	693 395
Biverkningar	2 257	2 217	-240
Vård i livets slutskede	79 997	73 254	-6 743
QALY	1,96	2,56	0,60
ICER			1 139 901

Känslighetsanalyser

Känslighetsanalyserna baseras på pris och behandlingstid. TLV har tagit fram ett hälsoekonomiskt kunskapsunderlag för abirateron för den ursprungliga indikationen (patienter med metastaserad kastrationsresistent prostatacancer vars sjukdom har progredierat under eller efter en docetaxelbaserad kemoterapiregim) [12]. Av den framgår att TLV ifrågasätter om behandlingen verkligen avslutas vid progression. Rapporten har varit ett underlag för prissförhandlingar inom NLT-gruppen mellan landsting och företag. Med denna utgångspunkt görs känslighetsanalyser på olika nivåer av längre behandling och lägre priser. Resultatet av känslighetsanalysen visas i tabell 5.

Tabell 5. Känslighetsanalys (kronor 2013)

Antagande	Kostnadseffektkvot vid pris: basanalys	Kostnadseffektkvot vid pris: -25 %	Kostnadseffektkvot vid pris: -50 %
Behandlingslängd: basanalys	1 139 901	852 260	564 619
Behandlingslängd: +10 %	1 255 228	938 823	622 418
Behandlingslängd: +20 %	1 370 555	1 025 387	680 218

Slutsats

För patienter med kastrationsresistent prostatacancer, icke-symtomgivande eller med milda symtom, medför behandling med abirateron en hög till mycket hög kostnadseffektkvot (565 000–1 370 000 kronor) i jämförelse med prednisonbehandling beroende på antaganden om behandlingstid och pris.

Referenser

1. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*. Jan 10 2013;368(2):138-148.
2. TLV. Läkemedelsförmånsnämndens allmänna råd om ekonomiska utvärderingar. Stockholm: TLV (LFNAR 2003:2) www.tlv.se; 2003.
3. Socialstyrelsen. Dödsorsaksstatistik. 2012; <http://192.137.163.49/sdb/dor/val.aspx>. Accessed april 26, 2012.
4. Burström K, Rehnberg C. Hälsorelaterad livskvalitet i Stockholms län 2002. ISSN: 2000-1843. 2006.
5. Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *The Lancet Oncology*. Oct 2012;13(10):983-992.
6. 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.
7. Sandblom G, Carlsson P, Sennfalt K, Varenhorst E. A population-based study of pain and quality of life during the year before death in men with prostate cancer. *Br J Cancer*. Mar 22 2004;90(6):1163-1168.
8. Svenska palliativregistret. Årsrapport för Svenska palliativregistret verksamhetsåret 2010. 2011; www.palliativ.se.
9. Sveriges Kommuner och Landsting. Vad kostar verksamheten i din kommun? 2010; www.skl.se.
10. Region Skåne. Avtalskatalogen dnr 1202388. www.skane.se. 2013.
11. Läkemedelsindustriföreningens Service AB. FASS. 2013; www.fass.se.
12. TLV. Zytiga (abirateron) Hälsoekonomiskt kunskapsunderlag. 2012.

Rad: P125b

Tillstånd: Prostatacancer, symtomgivande, skelettmetastaser, kastrationsresistent, progredierat trots docetaxelbehandling

Åtgärd: Palliativ behandling med abirateron

Jämförelsealternativ: Symtomlindrande behandling med prednison/prednisolon

Bakgrund

En randomiserad, placebokontrollerad klinisk studie på behandling med abirateron i kombination med prednison/prednisolon jämfört med endast prednison/prednisolon visade på en ökad överlevnad (median) med 4,6 månader (HR = 0,74 p < 0,0001) och en ökad radiologisk progressionsfri överlevnad med 2 månader (HR = 0,66 p < 0,0001) [1].

Tandvårds- och läkemedelsverket (TLV) har beslutat att abirateron inte ska ingå i högkostnadsskyddet [2]. Inom klinikläkemedelsprojektet har de analyserat kostnadseffektiviteten och tagit fram ett hälsoekonomiskt kunskapsunderlag [3].

Metod: Förenklad kalkyl baserad på TLV-analys

Nedan följer en sammanfattning av TLV:s hälsoekonomiska kunskapsunderlag. Det bygger på en modell framtagen av företaget som marknadsför abirateron. Rapporten refererar till en interimanalys [4] av ovan nämnda kliniska studie där överlevnaden skiljer sig något från den slutgiltiga analysen samt nämner resultaten från den slutgiltiga överlevnadsanalysen. Det framgår inte från TLV:s rapport om företaget baserat analysen på interimdata eller slutgiltiga data.

Modellen bygger på tre hälsotillstånd: progressionsfri, progression och avliden. Behandling med abirateron pågår fram till progression. Till varje hälsotillstånd kopplas övriga kostnader för behandling samt en livskvalitetsvikt. Total överlevnad är extrapolerad med Weibullfördelning medan progressionsfri överlevnad är extrapolerad med en exponentialfördelning och konstant risk att progrediera. Kostnader och QALY diskonteras med 3 procent per år.

Hälsovinst

Hälsovinsten mäts i QALY och baseras på överlevnad och livskvalitetsvikter som översatts från FACT-P till EQ-5D (tabell 1). QALY-vinsten är även justerad för allvarliga biverkningar. Varje allvarlig biverkning genererar en nyttoförlust på 0,078 i modellen. TLV bedömer osäkerheten i nyttovikterna som mycket hög men konstaterar samtidigt att känslighetsanalyser på nyttovikterna får relativt liten effekt på resultatet.

Tabell 1. Livskvalitetsvikter

Hälsotillstånd	EQ-5D
Progressionsfri	0,78
Progression	0,50

Läkemedelskostnader

Kostnaden för abirateron i Sverige är 30 822,72 för en förpackning på 120 tabletter vilket räcker till 4veckors behandling [5]. TLV har räknat med priset 30 989,50 per förpackning. I modellen leder detta till en total kostnad per patient på cirka 320 000 kronor. Motsvarande kostnad för prednison/prednisolon är 26 000 kronor. Behandling med abirateron antas i modellen pågå fram till progression, men TLV ifrågasätter att behandling skulle avbrytas direkt vid progression i klinisk praxis.

Övriga kostnader

Övriga behandlingskostnader är enligt TLV:s rapport relativt lika mellan alternativen. Modellen tar även indirekta kostnader i beaktande, vilket i detta fall blir en kostnad för nettokonsumtion vid ökad överlevnad. Den ökade överlevnaden för patienter behandlade med abirateron beräknas leda till en inkrementell kostnad av 62 000 kronor. TLV anger inte vilket års prisnivå kostnaderna är angivna i, men troligtvis är det 2011 eller 2012 då rapporten publicerades år 2012.

Resultat

TLV presenterar endast den inkrementella kostnadseffektkvoten (ICER) i sin rapport, utan att nämna vad resultatet i form av kostnader och QALY blev för respektive behandlingsalternativ. De anger dock att den förlängda överlevnaden skattades till 5 månader i modellen (tabell 2).

Tabell 2. ICER abirateron vs. prednison/prednisolon

	Kostnad/QALY	Kostnad/levnadsår
Grundanalys	1 161 059	986 385
Endast sjukvårdsperspektiv	984 880	836 711

Känslighetsanalyser

Behandlingslängd

Då TLV ifrågasätter företagets antagande om att behandling med abirateron sätts ut vid progression presenteras känslighetsanalyser (som utgår ifrån grundanalysen) där behandlingen fortsätter med en respektive två förpackningar efter progression (tabell 3).

Tabell 3. ICER abirateron vs. prednison/prednisolon

	Kostnad/QALY	Kostnad/levnadsår
Grundanalys	1 161 059	986 385
+ 1 förpackning	1 230 086	1 055 551
+ 2 förpackningar	1 297 751	1 124 718

Överlevnad

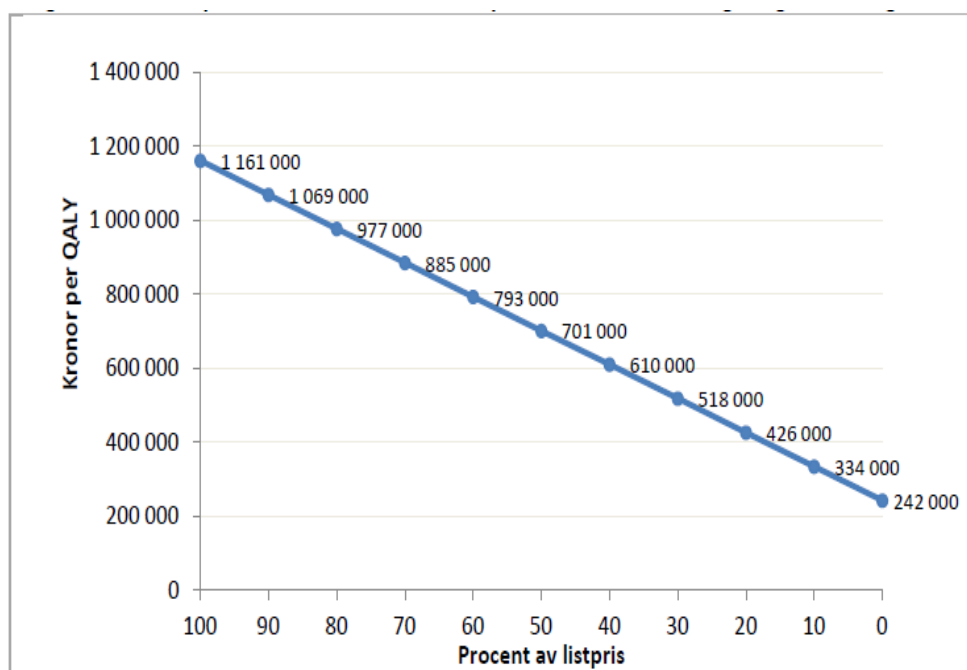
Företaget presenterar även ett alternativt sätt att extrapolera överlevnad (med exponentialfördelning) som leder till en förlängd överlevnad med 8 månader (tabell 4).

Tabell 4. ICER abirateron vs. prednison/prednisolon

	Kostnad/QALY	Kostnad/levnadsår
Känslighetsanalys överlevnad	1 014 373	735 677
Känslighetsanalys överlevnad: endast sjukvårdsperspektiv	803 880	583 017

Pris

Grundanalysen utgår ifrån listpriset på abirateron men efter avslag hos TLV har företaget förhandlat direkt med landstingen. Priset per förpackning i landstingen är okänt, men TLV har tagit fram grafer som visar på kostnad per QALY vid olika priser på abirateron (figur 1 och 2).

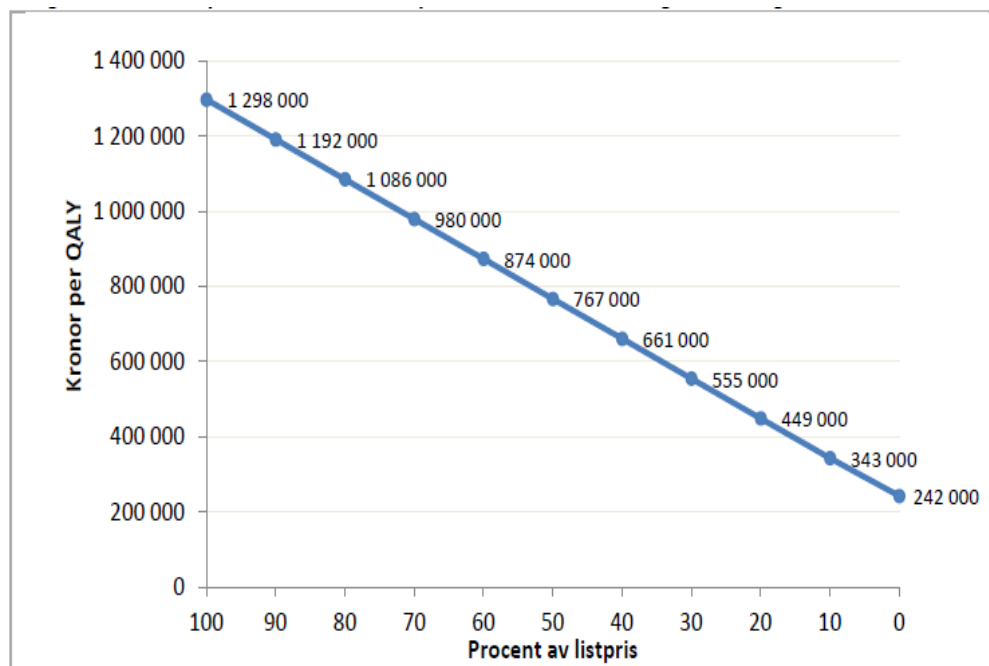


Figur 1. Kostnad per vunnen QALY vid olika prisnivåer med företagets grundantaganden [3, 4].

Slutsats

Behandling med abirateron jämfört med behandling med prednison/prednisolon leder till en ökad överlevnad men även till ökade kostnader. Kostnad per QALY utan förhandlad rabatt beräknas vara mellan 1 160 000 och 1 300 000 kronor beroende på behandlingens längd. Kostnadseffektiviteten påverkas av antaganden kring utsättande av behandling, överlevnad och pris på abirateron. Kostnaden per QALY blir lägre med den rabatt på läkemedlet som landstingen erhållit.

Eftersom nivån på rabatten är okänd får vägledning om kostnadseffektiviteten för varje enskilt landsting hämtas från nivåerna i figurerna ovan. I analysen har överlevnad extrapolerats med både Weibull och exponential (konstant risk) fördelning där den förra ger kortare överlevnad (5 månader för Weibull) än den senare (8 månader för exponential), dvs. ICER-värdet baserat på Weibull blir något högre. Man har även beräknat nettokonsumtion vid ökad överlevnad vilket också ger högre ICER med samhällsperspektiv. Andra rader i cancerriktlinjer är inte lika konservativt skattade.



Figur 2. Kostnad per vunnen QALY vid olika prisnivåer med TLV:s grundantaganden [3, 4].

Referenser

1. Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *The Lancet Oncology*. Oct 2012;13(10):983-992.
2. TLV Beslut. 3122/2011. 2012 05 30.
3. TLV. Zytiga (abirateron) Hälsoekonomiskt kunskapsunderlag. 2012.
4. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. May 26 2011;364(21):1995-2005.
5. Region Skåne. Avtalskatalogen dnr 1202388. www.skane.se. 2013.

Rad: P126

Tillstånd: Prostatacancer, skelettmetastaser, kastrationsresistent, progredierat trots docetaxelbehandling

Åtgärd: Palliativ behandling med enzalutamid

Jämförelsealternativ: Enbart understödjande behandling

Bakgrund

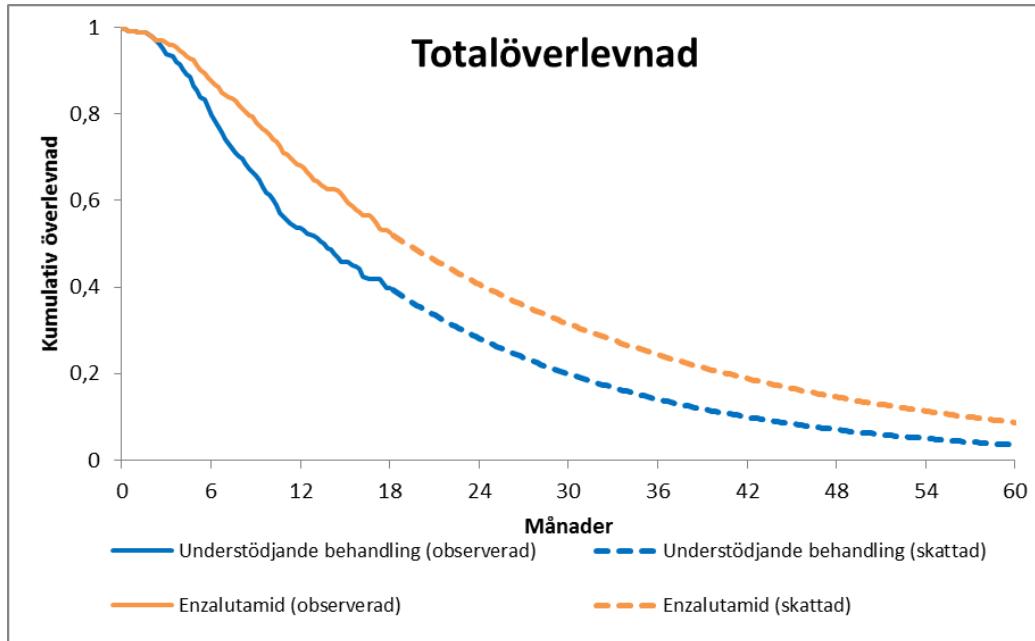
Behandling med enzalutamid 160 mg dagligen innebar en signifikant förlängd totalöverlevnad från 13,6 månader till 18,4 månader (HR = 0,63; $p < 0,001$) och en signifikant förlängd progressionsfri överlevnad från 2,9 månader till 8,3 månader (HR = 0,40; $p < 0,001$) jämfört med enbart understödjande behandling [1].

Metod: kalkylerad (fördjupad kalkyl)

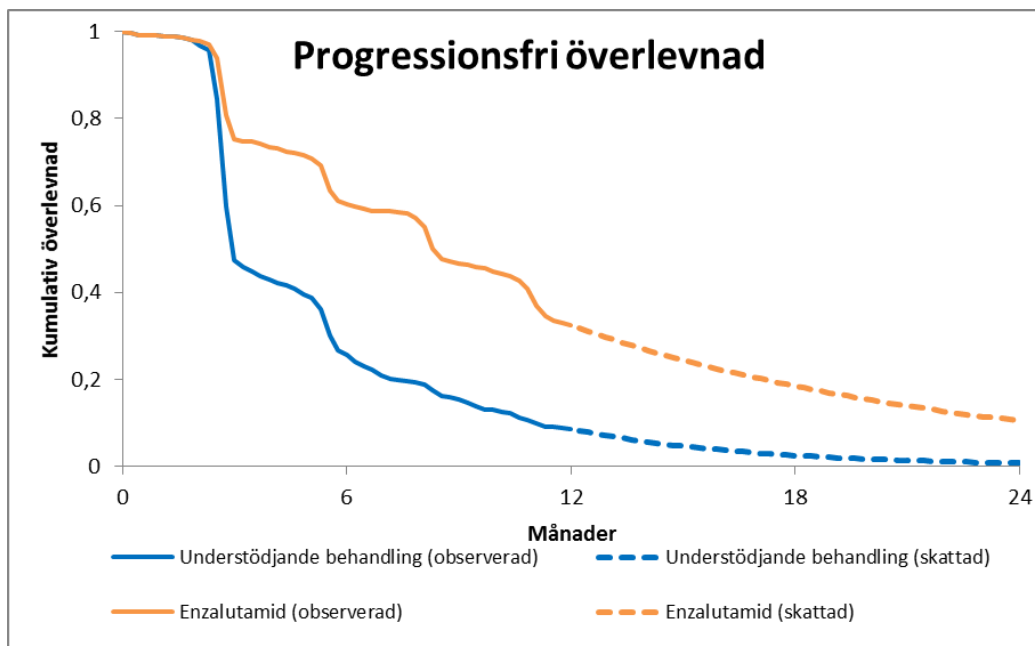
För den fördjupade kalkylen har vi konstruerat en hälsoekonomisk simuleringsmodell. Modellen utgår från att patienten kan befinna sig i ett av tre olika hälsotillstånd: progressionsfri, progression eller avliden. Utifrån publicerade överlevnadsdata skattas fördelningen av patientpopulationen mellan de olika tillstånden varje månad 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 digitaliserade de publicerade överlevnadskurvorna från studien med hjälp av programmet FindGraph. För totalöverlevnad använde vi överlevnaden från den publicerade kurvan de första 18 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 12 månaderna. Därefter skattade vi överlevnaden genom att anta en konstant risk baserad på överlevnaden under samma 12 månader (figur 2). De heldragna linjerna i figuren representerar data från den publicerade studien och de streckade linjerna visar våra skattningar.



Figur 1. Totalöverlevnad



Figur 2. Progressionsfri överlevnad

Livskvalitet

Livskvaliteten skattades utifrån studier som mätt livskvalitet med indexet EuroQol (EQ-5D) som utgår från fem olika dimensioner: rörlighet, hygien, huvudsakliga aktiviteter, smärtor/besvär och oro/nedstämdhet. Vi antog att åldersfördelningen för patienter med skelettmetastas var densamma som för patienter med prostatacancer som primär dödsorsak i Socialstyrelsens dödsorsaksregister [3]. Livskvalitet för progressionsfria patienter skattades utifrån livskvaliteten hos en svensk normalbefolkning med denna åldersfördel-

ning [4]. Livskvaliteten justerades därefter enligt förekomsten av biverkningarna diarré och trötthet i den randomiserade studien [1] och publicerade livskvalitetsvikter för biverkningar hos cancerpatienter [5]. För patienter i progression skattades livskvalitet från en svensk studie av livskvaliteten hos patienter med prostatacancer under det sista levnadsåret [6] (tabell 1).

Tabell 1. Livskvalitetsvikter

Hälsotillstånd	Livskvalitet
Före progression, understödande behandling	0,74
Före progression, enzalutamid	0,74
Efter progression	0,60

Kostnader

Kostnaderna har beräknats för läkemedel, administrering av läkemedel och vård i livets slutskede. Vi antog att patienterna behandlades tills de gick i progression. Priserna för sjukvårdsresurser är hämtade från regionala priser och ersättningar för Södra sjukvårdsregionen [7]. Kostnaderna för vård i livets slutskede är skattade utifrån rapporter från Svenska palliativregistret och SKL samt överlevnad för respektive behandlingsalternativ (tabell 2) [8,9]. Kostnaderna är därefter uppräknade till 2013 års prisnivå.

Det saknas ett publicerat svenskt pris för enzalutamid. Det pris på 28 768 kronor för en förpackning med 112 tabletter à 40 mg som har använts i analysen har som ett antagande beräknats utifrån priset för abirateron som anges i Region Skånes avtalskatalog [10]. Abirateron är ett läkemedel som används vid samma indikation som enzalutamid. Läkemedelskostnaden per dag blir då densamma som för abirateron. Det antagna priset har därefter varierats i känslighetsanalys. Resursanvändningen och kostnaderna vid behandling med enzalutamid anges i tabell 2 och 3.

Tabell 2. Enhetskostnader (kronor 2013)

Typ	Kostnad
Vård i livets slutskede	88 312

Tabell 3. Läkemedelspriser (kronor 2013)

Resurs	Koncentration (mg)	Mängd per förpackning (tabletter)	Pris
Enzalutamid	40	112	28 768

Resultat

Behandling med enzalutamid leder enligt analysen till en hälsovinst på 1,38 QALY i jämförelse med 0,99 med enbart understödande behandling, en skillnad på 0,39 QALY. Behandling med enzalutamid medför en total kostnad på 433 000 kronor i jämförelse med 85 000 kronor med enbart understödande behandling. Detta innebär en kostnad på 893 000 kronor per vunnna QALY, vilket motsvarar en hög kostnadseffektkvot enligt bedömningsalternativen i riktlinjearbetet (tabell 4).

Tabell 4. Resultattabell (kronor 2013)

Kostnad	Understödjandebehandling	Enzalutamid + understödjandebehandling	Skillnad
Total kostnad	85 414	432 718	347 304
Läkemedel	0	349 031	349 031
Administrering	0	0	0
Biverkningar	0	95	95
Vård i livets slutskede	85 414	83 592	-1 822
QALY	0,99	1,38	0,39
ICER			892 754

Känslighetsanalys

I en känslighetsanalys undersökte vi hur kostnadseffektkvoten påverkades när vi varierade priset på enzalutamid. Resultatet av känslighetsanalysen visas i tabell 5.

Tabell 5. Känslighetsanalys (kronor 2013)

Antagande	Kostnadseffektkvot
Pris: basanalys	892 754
Pris: +25 %	1 117 053
Pris: +50 %	1 341 351
Pris: -25 %	668 456
Pris: -50 %	444 157

Slutsats

Vid skelettmetastaserad kastrationsresistent prostatacancer som progredierat trots behandling med docetaxel medför palliativ behandling med enzalutamid en måttlig till mycket hög kostnadseffektkvot (444 000–1 341 000 kronor) i jämförelse med enbart understödjande behandling. Resultaten är extra osäkra eftersom vi inte känner till priset på enzalutamid, och basanalysen har utgått från ett antagande om samma pris som för ett annat läkemedel som används för behandling vid samma indikation.

Referenser

1. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*. Sep 27 2012;367(13):1187-1197.
2. TLV. Läkemedelsförmånsnämndens allmänna råd om ekonomiska utvärderingar. Stockholm: TLV (LFNAR 2003:2) www.tlv.se; 2003.
3. Socialstyrelsen. Dödsorsaksstatistik. 2012; <http://192.137.163.49/sdb/dor/val.aspx>. Accessed april 26, 2012.
4. Burström K, Rehnberg C. Hälsorelaterad livskvalitet i Stockholms län 2002. ISSN: 2000-1843. 2006.

-
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. Sandblom G, Carlsson P, Sennfalt K, Varenhorst E. A population-based study of pain and quality of life during the year before death in men with prostate cancer. *Br J Cancer*. Mar 22 2004;90(6):1163-1168.
 7. Södra regionvårdsnämnden (2012). Regionala priser och ersättningar för Södra sjukvårdsregionen 2013.
 8. Svenska palliativregistret. Årsrapport för Svenska palliativregistret verksamhetsåret 2010. 2011; www.palliativ.se.
 9. Sveriges Kommuner och Landsting. Vad kostar verksamheten i din kommun? 2010; www.skl.se.
 10. Region Skåne. Avtalskatalogen dnr 1202388. www.skane.se. 2013.

Strålning

Rad: P114

Tillstånd: Prostatacancer, symtomgivande, skelettmetastaser, kastrationsresistent

Åtgärd: Radium-223 efter kemoterapi eller dåligt allmäntillstånd

Jämförelsealternativ: Enbart understödjande behandling

Bakgrund

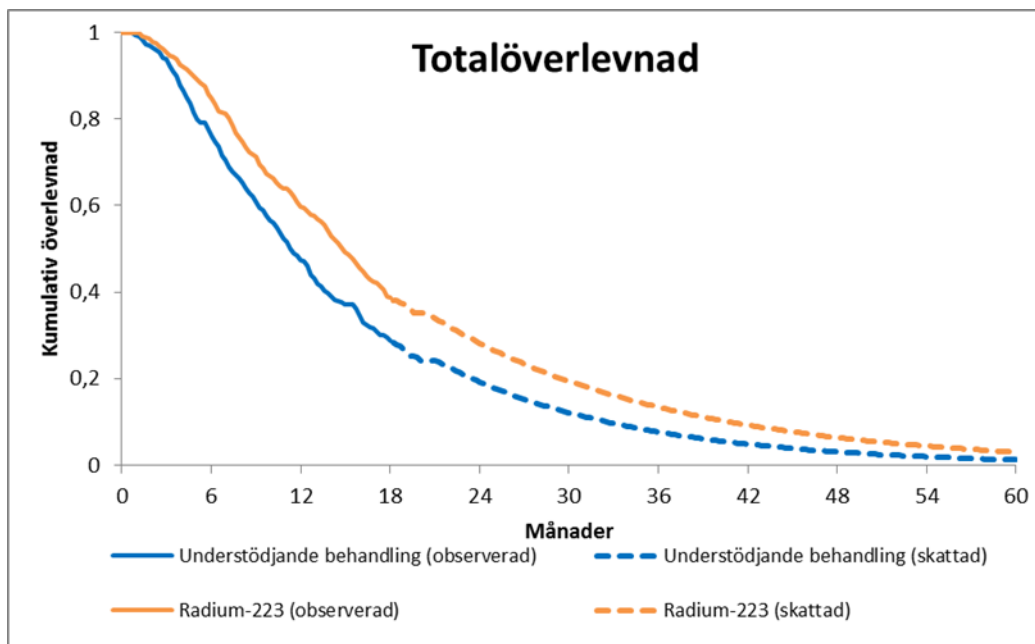
Behandling med 6 cykler radium-223 50 kBq per kg var fjärde vecka innebar en signifikant förlängd totalöverlevnad från 14,9 månader till 11,3 månader (HR = 0,70; $p < 0,001$) jämfört med enbart understödjande behandling [1]. Effekten på progressionsfri överlevnad har inte rapporterats.

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: symtomgivande kastrationsresistent prostatacancer eller avliden. Utifrån publicerade överlevnadsdata skattas andelen överlevande varje månad över en återstående livslång tidsperiod. Hälsotillståndet sammankopplas därefter med en livskvalitetsvikt 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 digitaliserade den publicerade överlevnadskurvan från studien med hjälp av programmet FindGraph. För totalöverlevnad använde vi överlevnaden från den publicerade kurvan de första 21 månaderna. Därefter skattade vi överlevnaden genom att anta en konstant risk baserad på överlevnaden under de föregående 12 månaderna (figur 1).



Figur 1. Totalöverlevnad

Livskvalitet

Livskvaliteten skattades utifrån studier som mätt livskvalitet med indexet EuroQol (EQ-5D) som utgår från fem olika dimensioner: rörlighet, hygien, huvudsakliga aktiviteter, smärtor/besvär och oro/nedstämdhet. För samtliga patienter skattades livskvalitet från en svensk studie av livskvaliteten hos patienter med prostatacancer under det sista levnadsåret [3] (tabell 1).

Tabell 6. Livskvalitetsvikter

Hälsotillstånd	Livskvalitet
Symtomgivande kastrationsresistent prostatacancer	0,60

Kostnader

Kostnaderna har beräknats för läkemedel, administrering av läkemedel och vård i livets slutskede. Vi antog att patienterna behandlades i maximalt 6 cykler. Priserna för sjukvårdsresurser är hämtade från regionala priser och ersättningar för Södra sjukvårdsregionen [4]. Kostnaderna för vård i livets slutskede är skattade utifrån rapporter från Svenska palliativregistret och SKL samt överlevnad för respektive behandlingsalternativ (tabell 2) [5,6]. Kostnaderna är därefter uppräknade till 2013 års prisnivå.

Det saknas ett publicerat svenskt pris för radium-223. Det pris på 49 316 kronor för en flaska med 6 MBq som har använts i analysen har som ett antagande beräknats utifrån priset för abirateron som anges i Region Skånes avtalskatalog [7]. Abirateron är ett läkemedel som används vid samma indikation som radium-223. Läkemedelskostnaden per dag blir då densamma som för abirateron. En genomsnittlig kroppsvikt på 70 kg har använts vid samtliga beräkningar. Det antagna priset har därefter varierats i känslighetsanalys.

Resursanvändningen och kostnaderna vid behandling med radium-223 anges i tabell 3 och 4.

Tabell 2. Enhetskostnader (kronor 2013)

Typ	Kostnad
Behandling med radioaktiva isotoper	2 888
Vård i livets slutskede	88 312

Tabell 3. Resursanvändning per cykel vid behandling med regorafenib (4 veckor)

Resurs	Radium-223 + understödjandebehandling
Läkemedel	
Radium-223 (kBq/kg)	50
Administrering	
Behandling med radioaktiva isotoper	1

Tabell 4. Antageläkekemedelspris (kronor 2013)

Resurs	Koncentration (MBq/ml)	Mängd per flaska (MBq)	Pris
Radium-223	1	6	49 316

Resultat

Behandling med radium-223 leder enligt analysen till en hälsovinst på 0,95 QALY i jämförelse med 0,75 med enbart understödjande behandling, en skillnad på 0,20 QALY. Behandling med radium-223 medför en total kostnad på 267 000 kronor i jämförelse med 86 000 kronor med enbart understödjande behandling. Detta innebär en kostnad på 905 000 kronor per vunnna QALY, vilket motsvarar en hög kostnadseffektkvot enligt bedömningsalternativen i riktlinjearbetet (tabell 5).

Tabell 5. Resultattabell (kronor 2013)

Kostnad	Understödjandebehandling	Radium-223 + understödjandebehandling	Skillnad
Total kostnad	86 246	266 666	180 420
Läkemedel	0	164 701	164 701
Administrering	0	16 534	16 534
Biverkningar	0	95	95
Vård i livets slutskede	86 246	85 336	-910
QALY	0,75	0,95	0,20
ICER			905 002

Känslighetsanalys

I en känslighetsanalys undersökte vi hur kostnadseffektkvoten påverkades när vi varierade priset och förbrukningen av radium-223. Det antagna priset varierades med 25 och 50 procent både uppåt och nedåt. I basanalysen antog

vi att en läkemedelsförpackning kunde användas till mer än en patient om patienterna behandlas samtidigt eller i nära anslutning till varandra. Då radium-223 är flyktigt testade vi i känslighetsanalysen även antagandet att varje förpackning endast kan användas för en patient. Resultatet av känslighetsanalysen visas i tabell 6.

Tabell 6. Känslighetsanalys (kronor 2013)

Antagande	Pris -50 %	Pris -25 %	Pris: basanalys	Pris +25%	Pris +50 %
Varje förpackning används till flera patienter (basanalys)	491 925	698 464	905 002	1 111 541	1 318 080
Varje förpackning används endast till en patient	786 980	1 141 046	1 495 113	1 849 179	2 203 245

Slutsats

Vid symtomgivande kastrationsresistent prostatacancer medför palliativ behandling med radium-223 en måttlig till mycket hög kostnadseffektkvot (492 000–2 203 000 kronor) i jämförelse med enbart understödjande behandling. Resultaten är extra osäkra eftersom vi inte känner till priset på radium-223 och basanalysen har utgått från ett antagande om samma pris som för ett annat läkemedel som används för behandling vid samma indikation.

Referenser

1. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. Jul 18 2013;369(3):213-223.
2. TLV. Läkemedelsförmånsnämndens allmänna råd om ekonomiska utvärderingar. Stockholm: TLV (LFNAR 2003:2) www.tlv.se; 2003.
3. Sandblom G, Carlsson P, Sennfalt K, Varenhorst E. A population-based study of pain and quality of life during the year before death in men with prostate cancer. *Br J Cancer*. Mar 22 2004;90(6):1163-1168.
4. Södra regionvårdsnämnden (2012). Regionala priser och ersättningar för Södra sjukvårdsregionen 2013.
5. Svenska palliativregistret. Årsrapport för Svenska palliativregistret verksamhetsåret 2010. 2011; www.palliativ.se.
6. Sveriges Kommuner och Landsting. Vad kostar verksamheten i din kommun? 2010; www.skl.se.
7. Region Skåne. Avtalskatalogen dnr 1202388. www.skane.se. 2013.