



Målriktad behandling av bröstcancer

Rapport från SNS forskningsprogram *Värdet av nya läkemedel*

Februari 2013

Adam Lundqvist

Nils Wilking

Ulf-G Gerdtham

Ulf Persson

Katarina Steen Carlsson

SNS är en politiskt oberoende ideell förening som genom forskning, möten och bokutgivning bidrar till att beslutsfattare i politik, offentlig förvaltning och näringsliv kan fatta välgrundade beslut baserade på vetenskap och saklig analys.

SNS, Jakobsbergsgatan 18, Box 5629, SE-114 86 Stockholm, Tel +46 8 507 025 00, info@sns.se, www.sns.se

Författare

Adam Lundqvist, ekon mag, bitr projektledare, Institutet för hälso- och sjukvårdsekonomi, IHE, Lund

Nils Wilking, docent, leg läk, klinikchef, Institutionen för onkologi-patologi, Karolinska Institutet; och Skånes onkologiska klinik, Skånes universitetssjukhus

Ulf-G Gerdtham, professor, Institutet för hälso- och sjukvårdsekonomi, IHE, Lund; och Institutionen för kliniska vetenskaper, Malmö, Lunds universitet

Ulf Persson, professor, Institutet för hälso- och sjukvårdsekonomi, IHE, Lund; Institutet för ekonomisk forskning, Lunds universitet

Katarina Steen Carlsson*, fil dr, projektledare, Institutet för hälso- och sjukvårdsekonomi, IHE, Lund; och Institutionen för kliniska vetenskaper, Malmö, Lunds universitet

*Kontaktperson: ksc@ihe.se, 046-32 91 08

Referensgrupp

Nedanstående företag, organisationer och myndigheter representeras i referensgruppen genom angivna medarbetare. Ordförande är Michael Sohlman.

Nadia Bracken och Anna Brodowsky, AbbVie

Birgitta Karpesjö, Apotekarsocieteten

Eva Fernvall, Apoteket AB

Suzanne Håkansson och Martin Henriksson, AstraZeneca

Thomas Broberg, Finansdepartementet

Johan Christenson, HealthCap

Anna Käll, Janssen-Cilag AB

Anders Blanck, LIF – De forskande läkemedelsföretagen

Susanne Baltzer, Läkemedelsverket

Billie Pettersson och Jacob Tellgren, Merck Sharp & Dohme

Erik Fahlbeck, Näringsdepartementet

Kerstin Falck och Johan Brun, Pfizer

Bo Claesson, Sveriges kommuner och landsting

Magnus Thyberg, Stockholms läns landsting

Pontus Johansson, Socialdepartementet

Maarten Sengers, Socialstyrelsen

Stefan Odeberg, Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket

Jenni Nordborg och Maria Landgren, VINNOVA

Innehåll

Förord	1
Sammanfattning	2
Bakgrund	6
Syfte	7
Avgränsningar	7
Metod	8
Antal behandlade kvinnor	8
Tamoxifen – spridd sjukdom	8
Tamoxifen – tilläggsbehandling	8
Trastuzumab – spridd sjukdom och tilläggsbehandling	10
Förväntad hälsovinst per behandlad kvinna	11
Modell för spridd sjukdom	11
Modell för tilläggsbehandling	14
Monetärt värde av hälsovinst	17
Effekter på produktivitet	17
Välfärdsöverskott	18
Resultat	18
Tamoxifen	18
Trastuzumab	20
Diskussion	23
Slutsats	24
Referenser	26

Förord

Innan nya läkemedel introduceras i vården görs en bedömning av deras värde. Denna bedömning baseras i huvudsak på resultat i kliniska prövningar. Men hur blir det när ett läkemedel används i verkligheten, av många olika patienter under lång tid? Vilka värden skapas då för den enskilda patienten, vården och samhällsekonomin? Om detta vet vi förvånansvärt lite.

Denna rapport är en del av SNS pågående forskningsprogram *Värdet av nya läkemedel*. Den utgör en av fem studier som har undersökt värdet av läkemedel genom att utgå från olika terapiområden: bröstcancer, leukemi, diabetes, reumatoid artrit och höga blodfetter. Dessa terapiområden har valts ut på basis av kriterier som presenterats i en förstudie till forskningsprogrammet (Gerdtham U-G, Persson U, Steen Carlsson K. *Värdet av nya läkemedel – en förstudie*. SNS 2011). En central utgångspunkt har varit att terapiområdena ska fungera som belysande exempel genom att illustrera kompletterande egenskaper, exempelvis vad gäller patientpopulationens storlek och den aktuella behandlingens innovationshöjd i förhållande till tidigare alternativ. En gemensam ansats i rapporterna har varit att fånga värden över en längre tidsperiod, när läkemedlen använts i rutinsjukvården.

En övergripande slutsats från de fem studierna är att bristande uppföljning och kunskapsspridning kan medföra stora välfärdsluster när nya läkemedel inte används på ett optimalt sätt. Det kan gälla både under- och överanvändning. Studierna visar också hur vi i Sverige skulle kunna minska osäkerheten om värdet av nya läkemedel genom att bättre utnyttja våra omfattande registerdatabaser.

Under 2013 kommer fler studier att presenteras inom ramen för forskningsprogrammet, samt en sammanfattande slutrapport. Läs gärna mer på SNS hemsida: www.sns.se

För analys, slutsatser och förslag svarar helt och hållet de olika studiernas författare. SNS som organisation tar inte ställning till dessa. SNS har som uppdrag att initiera och presentera forskningsbaserade analyser av viktiga samhällsfrågor.

Arbetet har kunnat genomföras tack vare ekonomiskt bidrag från följande företag, myndigheter och organisationer: AbbVie, Apotekarsocieteten, Apoteket AB, AstraZeneca, HealthCap, Janssen-Cilag AB, LIF, Läkemedelsverket, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, Sveriges Kommuner och Landsting, Stockholms läns landsting och VINNOVA. Ett särskilt tack framförs också till Lars-Åke Levin för kommentarer på en preliminär rapportversion. Värdefulla synpunkter har också lämnats av projektets referensgrupp. Varken kommentatorn eller referensgruppen ansvarar dock för studiens innehåll.

Stockholm i januari 2013
Johanna Lind
forskningsledare SNS

Sammanfattning

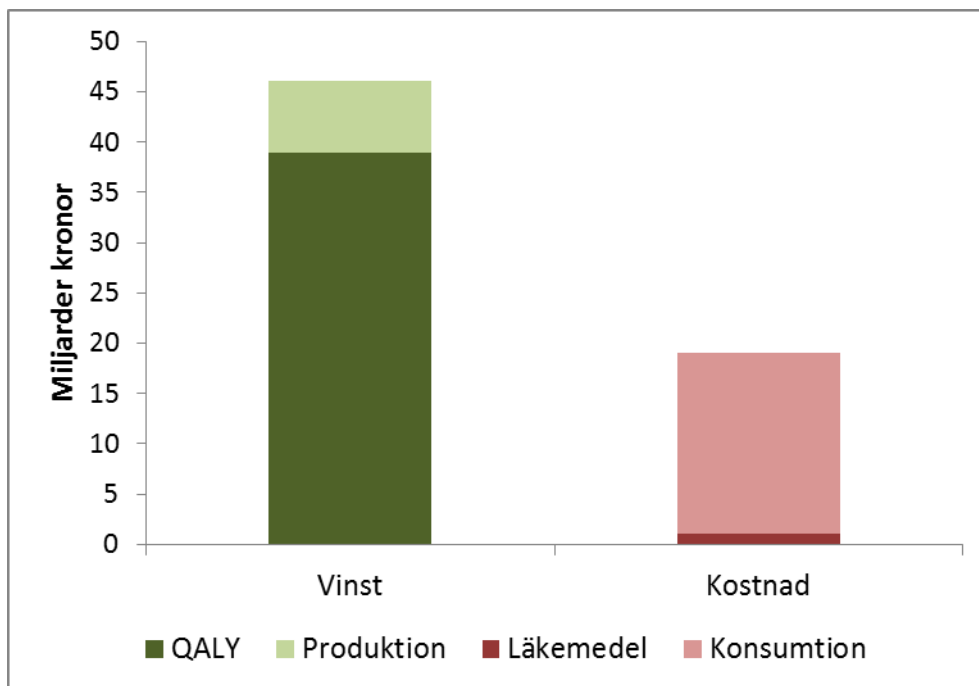
Inom ramen för SNS forskningsprogram *Värdet av nya läkemedel* beräknade vi värdet av två målriktade läkemedel som används i behandling av bröstcancer.

Det ena målriktade läkemedlet, tamoxifen, är ett etablerat läkemedel som introducerades i bröstcancer vården på 1970-talet. Tamoxifen ordinerades inledningsvis vid spridd sjukdom, men redan tidigt stod det klart att läkemedlet också gör nytta som tilläggsbehandling till cellgifter och strålning. Efter hand och mot bakgrund av nya vetenskapliga studier förlängdes behandlingstiden för tamoxifen som tilläggsbehandling. I denna studie beräknade vi värdet av hälsovinster och produktionsvinster i Sverige till följd av behandling med tamoxifen. Dessa vinster relaterades därefter till samhällets kostnader för läkemedelsbehandlingen och till konsumtionsökning i en diskussion om välfärdsöverskott i ett längre tidsperspektiv.

Det andra målriktade läkemedlet, trastuzumab, introducerades mer nyligen i bröstcancer vården. Trastuzumab godkändes i Sverige för behandling vid spridd bröstcancer år 2001 och började användas som tilläggsbehandling år 2005. Vi beräknade hälsovinster och produktionsvinster till följd av behandling med trastuzumab fram till år 2011 som var det sista året med tillgängliga data. Resultaten för trastuzumab speglar därför värden under en kortare tid i läkemedlets förväntade livscykel. Precis som för tamoxifen jämförde vi de samlade vinsterna med samhällets kostnader för läkemedelsbehandling och konsumtionsökning till följd av ökad livslängd.

En sammanlagd hälsovinst för respektive läkemedel beräknades med en bottomup-ansats utifrån statistik över antalet behandlade kvinnor och den förväntade hälsovinsten per behandlad kvinna. Med utgångspunkt i kvalitetsregister, Socialstyrelsens register samt försäljningsdata kunde antalet kvinnor som erhållit behandling med tamoxifen respektive trastuzumab skattas. Utifrån publicerade resultat från kliniska prövningar och uppgifter om svenska kvinnors livslängd från Statistiska centralbyråns register beräknades den förväntade hälsovinsten i form av kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs). Hälsovinster värderades med det skattade värdet av en QALY på 845 000 kronor som baserats på det aktuella värdet på ett statistiskt liv.

Läkemedlen tamoxifen och trastuzumab påverkar livslängden och därmed även produktion i ett livscykelperspektiv. Vi skattade därför produktions- och konsumtionsförändringar enligt riktlinjer från Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. Nettoproduktionen beräknades som differensen mellan produktionstillskott och konsumtionstillskott. Välfärdsöverskottet i sin tur beräknades utifrån det monetära värdet av hälsovinsten plus nettoproduktionen minus läkemedelskostnaden.

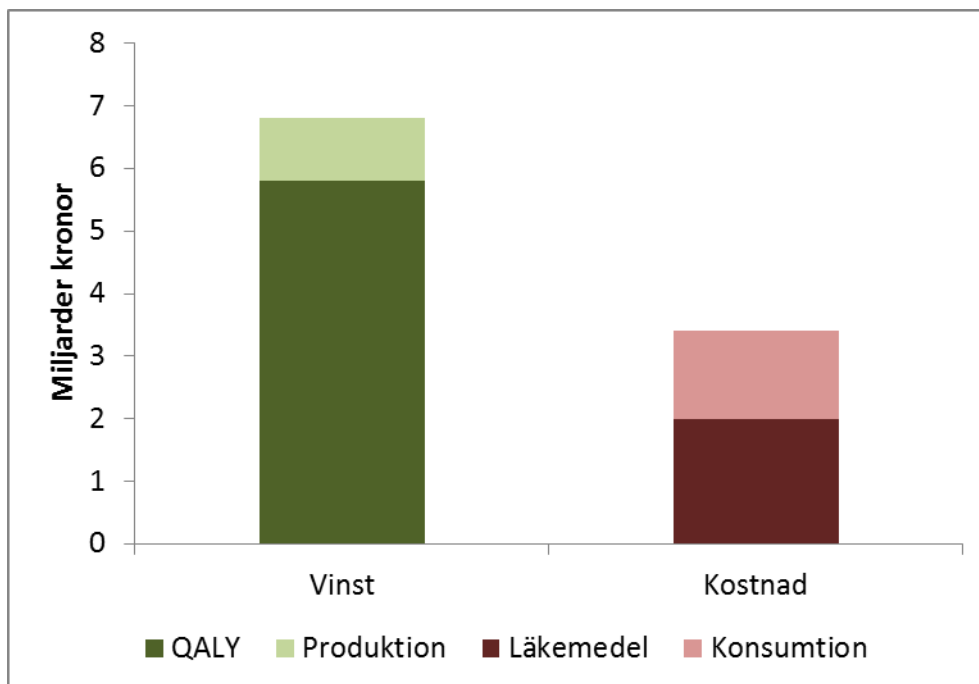


Figur 9. Vinster och kostnader till följd av behandling med tamoxifen under perioden 1979–2004. Från rapporten s. 20.

Enligt våra beräkningar behandlades sammanlagt ungefär 75 000 kvinnor med tamoxifen under perioden 1979–2004: cirka 19 000 för spridd sjukdom och cirka 56 000 med tilläggsbehandling. Hälsovinsten per behandlad kvinna beräknades utifrån publicerade studier till 0,24–0,58 QALY vid spridd sjukdom och 0,34–0,82 QALY vid tilläggsbehandling, beroende på behandlingens längd. Den sammanlagda hälsovinsten till följd av behandlingarna var cirka 39 000–52 000 QALYs till ett värde av 33–44 miljarder kronor exklusive produktionsökningen och 40–51 miljarder kronor inklusive produktionsökningar.

Den genomsnittliga hälsovinsten på 39 miljarder och produktionsökningen på 7,1 miljarder kronor till följd av behandling med tamoxifen motsvarades av en läkemedelskostnad på 1,1 miljarder och en konsumtionsökning på 18 miljarder kronor (Figur 9). Det innebär en negativ nettoproduktion på –11 miljarder men ett totalt välfärdsöverskott på 27 miljarder kronor. Läkemedelskostnaderna för tamoxifen är låga, vilket beror på att det tillverkas och säljs som generika (kopia på läkemedel vars patent har gått ut). Att den negativa nettoproduktionen är så pass stor beror på att de flesta kvinnor som behandlats med tamoxifen har nått pensionsålder.

Enligt våra beräkningar behandlades cirka 6 500 kvinnor med trastuzumab under perioden 2000–2011: 3 300 för spridd sjukdom, 3 200 med tilläggsbehandling. Hälsovinsten per behandlad kvinna var 0,60–1,00 QALY vid spridd sjukdom och 0,97–1,22 QALY vid tilläggsbehandling. Det gav en sammanlagd hälsovinst motsvarande 5 100–7 200 QALYs till ett värde av 4,3–6,1 miljarder kronor exklusive produktionsökningen och 5,3–7,2 miljarder kronor inklusive produktionsökningar.



Figur 11. Vinster och kostnader till följd av behandling med trastuzumab under perioden 2000–2011. Från rapporten s 22.

Den genomsnittliga hälsovinsten på 5,2 miljarder och produktionsökningen på 1 miljard kronor till följd av behandling med trastuzumab motsvarades av en läkemedelskostnad på 2 miljarder och en konsumtionsökning på 1,4 miljarder kronor (Figur 11). Det innebär en negativ nettoproduktion på –400 miljoner kronor men ett totalt välfärdsöverskott på 2,9 miljarder kronor.

Läkemedelskostnaderna för trastuzumab är höga, vilket beror på att patent inte har gått ut än. Att den negativa nettokonsumtionen är så pass liten beror på att en stor andel av de kvinnor som behandlats med trastuzumab är i arbetsför ålder.

I ett tankeexperiment gjorde vi två enkla kalkyler över vilka potentiella värden som inte realiserades under de första decennierna med tamoxifen.

Den första kalkylen utgick från observerade variationer mellan sjukvårdsregioner i upptag av tamoxifen. Om alla sjukvårdsregioner hade behandlat kvinnor med tidig bröstcancer på samma sätt som regioner med snabbt upptag, hade det enligt våra beräkningar inneburit att ytterligare cirka 10 700 kvinnor hade behandlats med tamoxifen under åren 1979–2004. Tillsammans skulle dessa kvinnor ha erhållit en hälsovinst motsvarande cirka 7 600 QALYs till ett värde av ungefär 6,4 miljarder kronor. Inkluderas även produktionsökningen steg värdet till cirka 7,6 miljarder kronor.

Den andra kalkylen utgick från skillnaden mellan tamoxifen och trastuzumab i hur snabbt upptaget ökade efter det att resultat av vetenskapliga studier presenterats. Om de svenska behandlingsriktlinjerna hade uppdateras lika snabbt för tamoxifen, såsom skedde 20 år senare för trastuzumab, skulle ytterligare cirka 10 900 kvinnor ha kunnat behandlas med tamoxifen. Hälsovinsten för dessa kvinnor skulle ha varit ungefär 5 400 QALYs till ett värde av 4,6 miljarder kronor eller 5,2 miljarder kronor inklusive produktionsökningar.

Slutsats

Användningen av tamoxifen och trastuzumab har inneburit stora välfärdsvinster för de kvinnor som behandlats. Värdet av nya läkemedel styrs i stor utsträckning av hur upptaget av nya läkemedel ser ut. Det är naturligt att det förekommer regionala variationer och att upptag kan gå olika fort efter publikation av vetenskapliga resultat. Våra enkla kalkyler illustrerade att värdet av nya läkemedel kan förväntas realiseras tidigare när det finns nationella strukturer som utvärderar ny vetenskaplig evidens och bidrar till att stötta det lokala beslutsfattandet i den kliniska vardagen. Det tycks också som om en centraliserad cancervård har gynnat kvinnor med bröstcancer.

Bakgrund

Bröstcancer är den vanligast förekommande tumörsjukdomen hos kvinnor. År 2010 registrerades 7 950 fall av nyupptäckt bröstcancer i Socialstyrelsens cancerregister – av dessa var 7 919 kvinnor [1]. En majoritet av alla som diagnostiseras i ett tidigt stadium av bröstcancer genomgår operation för att avlägsna cancer. År 2010 opererades drygt 91 procent av de nyupptäckta fallen [2]. En anledning att inte operera är att cancer har spridit sig och bildat dottertumörer, så kallade metastaser.

Forskningen har efter hand identifierat olika typer av bröstcancer och bland annat eftersträvat att utveckla så kallade målriktade läkemedel. Ungefär 80 procent av kvinnorna som opererades för bröstcancer år 2010 hade hormonkänslig (ER-positiv) bröstcancer [2]. I de allra flesta fall behandlas dessa kvinnor med målriktad hormonell tilläggsbehandling efter sin operation. Hormonell behandling används även för att fördröja sjukdomsförloppet hos kvinnor med spridd hormonkänslig bröstcancer. Idag finns det ett flertal olika preparat för behandling av hormonkänslig bröstcancer. Ett av de första läkemedlen var tamoxifen som sedan 1970-talet har använts vid olika stadier i behandling av hormonkänslig bröstcancer.

Inledningsvis ordinerades tamoxifen enbart vid spridd bröstcancer men redan i ett tidigt skede upptäcktes dess goda effekt även vid tilläggsbehandling efter operation. I mitten av 1980-talet publicerades nya studier som pekade på förbättrad effekt om tilläggsbehandlingen förlängdes till två år vilket också blev standard i svensk sjukvård [3]. I mitten av 1990-talet kom nya rapporter som visade på ytterligare förbättrad effekt om tilläggsbehandlingen förlängdes till fem år vilket sedan dess ingår i de svenska kliniska behandlingsriktlinjerna [4, 5]. Under de första tjugo åren gavs tamoxifen företrädesvis till kvinnor som passerat klimakteriet, men sedan mitten av 1990-talet används det även i behandlingen av yngre kvinnor.

I slutet av 1990-talet kom även en ny typ av hormonell behandling, så kallade aromatashämmare, i bruk vid spridd hormonkänslig bröstcancer. Vid spridd sjukdom gavs dessa preparat som tillägg till tamoxifen och kunde på så sätt öka sjukdomskontrollen över längre tid hos en stor andel av dessa patienter. I mitten av 00-talet började aromatashämmarna även att ges som tilläggsbehandling, antingen i stället för tamoxifen eller i sekvens med tamoxifen och det är därför svårt att separera användningen av tamoxifen från användningen av aromatashämmare vid tilläggsbehandling. Effektmässigt finner man en högre återfallsförebyggande effekt av aromatashämmare men effekterna på totalöverlevnaden har varit marginella.

Ungefär 14 procent av kvinnor med tidig bröstcancer och 25 procent av kvinnor med spridd bröstcancer har så kallad HER2-positiv bröstcancer [6]. För denna specifika typ av bröstcancer har det målriktade läkemedlet trastuzumab utvecklats. Trastuzumab godkändes för behandling av spridd HER2-positiv bröstcancer i Sverige år 2000. Sedan år 2005 används trastuzumab även som tilläggsbehandling efter operation av HER2-positiv bröstcancer, vilket förväntas minska risken för återfall.

För närvarande pågår ett intensivt utvecklingsarbete inom området med läkemedel som blockerar tillväxten av HER2-positiv bröstcancer. Ett preparat, lapatinib, registrerades för några år sedan, men har hittills fått en relativt blygsam användning hos patienter vars sjukdom har spritt sig under trastuzumabbehandling. Lapatinib verkar dock nu få en mer framträdande roll i kombination med trastuzumab och ges då till patienter med otillräcklig effekt av trastuzumabbehandling.

I SNS förstudie från år 2011 presenterades studier av värdet av ny medicinsk teknologi och de metoder som tillämpats för att mäta värdet [7]. Rapporten pekar på att det väsentligen finns två ansatser för att analysera värdet av ny medicinsk teknologi eller nya läkemedel.

En ansats är att utgå från aggregerade data, exempelvis uppgifter om livslängd på nationell nivå, och sedan sträva efter att identifiera hur stor andel av vunna levnadsår som kan tillskrivas ny medicinsk teknologi. Detta kallas för att man tillämpar en topdown-ansats. Genom att utgå från observerade utfall som ökad livslängd lägger metoden ett övre tak på hur stora vinster som ny teknologi kan ge. Däremot finns en utmaning i att avgöra hur stor andel av den observerade ökade livslängden som kan tillskrivas nya medicinska behandlingar och vad som är resultatet av förbättrade levnadsförhållanden eller ändrad livsstil såsom förändrade tobaksvanor. Den andra ansatsen utgår i stället från en enskild intervention, såsom introduktionen av ett nytt läkemedel, och beräknar hälsoeffekter av denna nerifrån, en bottomup-ansats. Studier med en bottomup-ansats förutsätter detaljerad kunskap om interventionen, dess hälsoeffekter och kostnader.

I denna studie använde vi en bottomup-ansats för att skatta värdet av två läkemedel i behandlingen av bröstcancer utifrån resultat om effekter på överlevnad och livskvalitet från publicerade, randomiserade kliniska prövningar samt registerdatauppgifter över antalet behandlade personer.

Syfte

Det övergripande syftet med projektet är att i ett längre tidsperspektiv beräkna värdet av nya läkemedel inom behandling av bröstcancer med en bottomup-ansats. Vi har avgränsat oss till två målriktade läkemedel som haft en avgörande betydelse för överlevnad och livskvalitet: tamoxifen och trastuzumab. För respektive läkemedel besvaras följande frågor:

- Hur stor är den aggregerade hälsovinsten under läkemedlets produktlivscykel?
- Hur stort är det monetära värdet av den aggregerade hälsovinsten och tillhörande förändringar i produktionen till följd av behandlingen?
- Hur stort är välfärdsöverskottet om hänsyn tas till läkemedelskostnader (försäljningsvärde) och förändringar i konsumtionen till följd av behandlingen?

Avgränsningar

Vi valde att avgränsa beräkningarna till enbart kvinnor av framför allt tre skäl. För det första är fler än 99 procent av alla personer som drabbas av bröstcancer kvinnor. För det andra baserades publicerade effektdata för läkemedlen tamoxifen och trastuzumab på randomiserade kliniska prövningar som enbart inkluderade kvinnor. Dessa effektdata utgjorde en central del av vår bottomup-analys. För det tredje fanns även en avgränsning till enbart kvinnor i flera av de bröstcancerregister som vi hämtade statistik från.

För studien gjordes också avgränsningar vad gäller studieperiodernas längd med hänvisning till datatillgång. Tamoxifen utvecklades under 1960-talet och prövades i studier under 1970-talet innan det år 1977 godkändes för den amerikanska marknaden. Vi hade tillgång till data över användning av tamoxifen i Sverige för åren 1979–2004. Efter 2004 hade vi svårt att separera användningen av tamoxifen från användningen av aromatashämmare vid tilläggsbehandling och vi avgränsade därför studieperioden till åren 1979–2004. Studieperioden för trastuzumab avgränsades till den period då

läkemedlet varit tillgängligt i Sverige, från år 2001 då det godkändes fram till år 2011 som var sista tillgängliga år med kompletta registerdata.

Beräkningarna av värdet för tamoxifen och trastuzumab utgick från tidpunkten efter diagnos då läkemedlen vanligen sätts in. Detta sker sällan direkt efter diagnos utan ges i regel först efter kirurgi och/eller behandling med cellgifter.

Metod

En dynamisk livscykelmodell användes för att beräkna det aggregerade värdet under hela produktlivscykeln för tamoxifen respektive trastuzumab [8]. Två olika modellvarianter konstruerades, en för spridd sjukdom och en för tilläggsbehandling. En sammanlagd hälsovinst beräknades genom att multiplicera antalet behandlade kvinnor med den förväntade hälsovinsten per behandlad kvinna i form av kvalitetsjusterade levnadsår (QALY). Därefter värderades den aggregerade hälsovinsten i monetära termer [9]. Utöver hälsovinstens monetära värde beräknades även ökad produktion till följd av behandlingen. Slutligen beräknades ett välfärdsöverskott genom att hälsovinst och ökad produktion jämfördes med kostnader för läkemedlen och den ökade konsumtionen till följd av behandlingen.

I det som följer redogör vi för metoder, datakällor och antaganden för nyckeluppgifter i den dynamiska livscykelmodellen: antal behandlade kvinnor, förväntad hälsovinst per behandlad kvinna, monetärt värde av hälsovinsten, effekter på produktivitet och konsumtion samt välfärdsöverskott.

Antal behandlade kvinnor

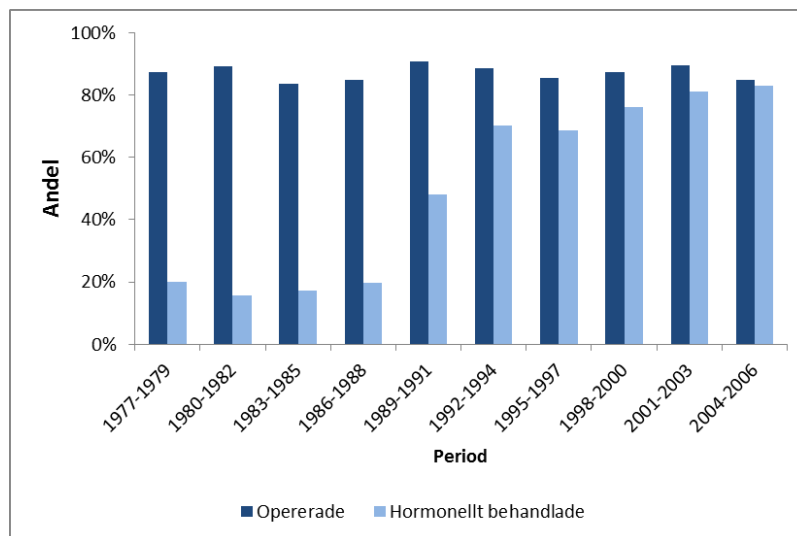
Vi beräknade antalet kvinnor som erhållit behandling utifrån nationell och regional cancerstatistik samt försäljningsdata och rekommenderad dos. I denna analys har hormonell behandling och behandling med tamoxifen jämförts under perioden 1979–2004.

Tamoxifen – spridd sjukdom

Medianöverlevnaden ligger kring 1,5 år utan tamoxifen och 2 år med tamoxifen [10]. Antalet kvinnor som behandlats med tamoxifen för spridd sjukdom under perioden 1979–2004 beräknades därmed utifrån antalet avlidna kvinnor i Sverige med bröstcancer som primär dödsorsak [12]. Vi utgick från att antalet avlidna kvinnor med bröstcancer som primär dödsorsak motsvarade antalet kvinnor med spridd bröstcancer. Andelen kvinnor med spridd bröstcancer i Stockholm–Gotlandsregionen som testat positivt för hormonkänslig bröstcancer var strax över 50 procent under perioden [11, 12]. Vi antog därför att 50 procent av kvinnorna som avlidit i spridd bröstcancer även fått hormonell behandling.

Tamoxifen – tilläggsbehandling

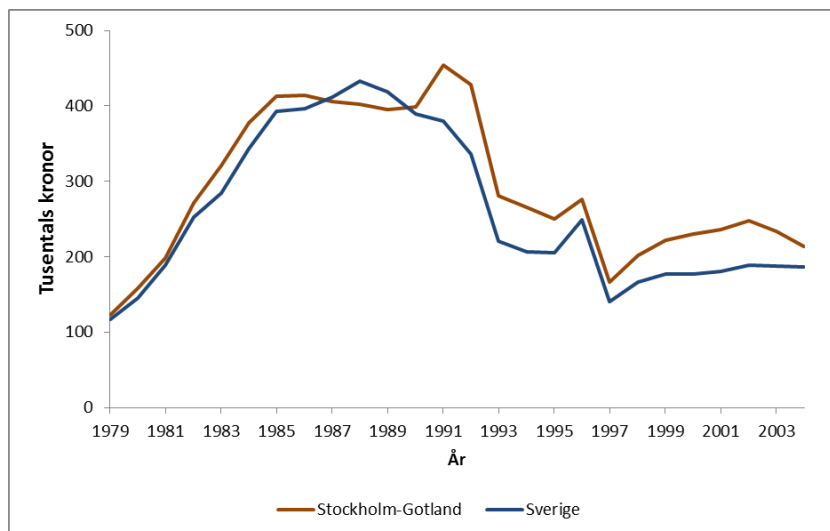
Antalet kvinnor som behandlats med tamoxifen som tilläggsbehandling under perioden 1979–2004 beräknades utifrån antalet kvinnor som diagnostiserats med bröstcancer i Sverige, andelen kvinnor som genomgick primär operation och andelen av dessa som fick hormonell tilläggsbehandling i Stockholm–Gotlandsregionen [1, 13, 14]. Andelen hormonellt behandlade kvinnor i denna region visas i Figur 1.



Figur 1. Andelen kvinnor i Stockholm-Gotlandsregionen som genomgått primär operation och andelen av dessa som fick hormonell tilläggsbehandling under perioden 1977-2004.

Andelen som genomgick primär operation under perioden 2008–2010 var densamma på nationell nivå som i Stockholm–Gotlandsregionen [2]. Beräkningarna här bygger på att andelen opererade i Stockholm–Gotlandsregionen var representativa för landet i övrigt också under perioden 1979-2004. Andelen hormonellt behandlade på nationell nivå kan skilja sig från andelen i Stockholm–Gotlandsregionen. För att justera statistiken från denna region jämförde vi årligt totalt försäljningsvärde för tamoxifen per 100 000 invånare på nationell nivå och i Stockholm–Gotlandsregionen (Figur 2).¹ Andelen som fick tamoxifen som tilläggsbehandling på nationell nivå beräknades genom att andelen med hormonell behandling i Stockholm–Gotlandsregionen multiplicerades med försäljningskvoten för tamoxifen mellan nationell nivå och Stockholm–Gotlandsregionen.

¹ Nedgången i försäljningsvärde kring år 1992 berodde på en prisminskning till följd av patentutgång.

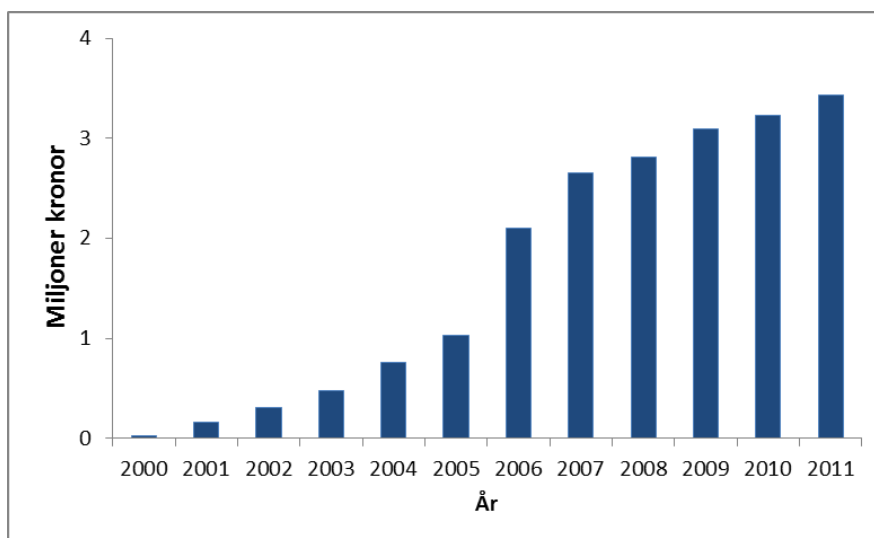


Figur 2. Totalt nominellt försäljningsvärde för tamoxifen per 100 000 invånare i Stockholm-Gotlandsregionen och i Sverige totalt under perioden 1979-2004.

Eftersom det förekommit olika behandlingstider för tilläggsbehandling med tamoxifen har vi delat upp tidsperioden i tre delar. Vi antog att kvinnor under åren 1979–1986 huvudsakligen erhöll tamoxifen under ett år. För åren 1987–1994 antog vi att kvinnor i genomsnitt erhöll behandling under två år och åren 1995–2004 förlängdes behandlingsperioden för tamoxifen till fem år.

Trastuzumab – spridd sjukdom och tilläggsbehandling

Det totala antalet behandlade kvinnor beräknades utifrån årlig totalt försäljningsvärde, genomsnittlig dos per kvinna och behandlingstillfälle, behandlingstid samt pris per enhet. Det årliga totala försäljningsvärdet för trastuzumab per 100 000 invånare framgår av Figur 3.



Figur 3. Totalt nominellt försäljningsvärde för trastuzumab per 100 000 invånare i Sverige under perioden 2000-2011.

Vi antog en genomsnittlig veckoförbrukning av trastuzumab vid tilläggsbehandling och spridd sjukdom på 150 ml i likhet med en tidigare svensk studie [6]. Vidare antog vi ett konstant pris under hela perioden, 6 357 kronor per behandlingsvecka [15]. Vi använde en behandlingstid på 52 veckor vid tilläggsbehandling, baserat på svenska behandlingsrekommendationer, och en behandlingstid på 38 veckor vid spridd sjukdom i likhet med den tidigare svenska studien [6]. Vår modell fångar bara användningen av trastuzumab när det används fram till progression. Senare års utveckling har inneburit att man även använder det efter sjukdomsprogression, vilket innebär att behandlingstiden sannolikt har varit längre än 38 veckor under de senare åren. Detta innebär en viss överskattning av antalet behandlade med spridd cancer under de sista åren som trastuzumab använts.

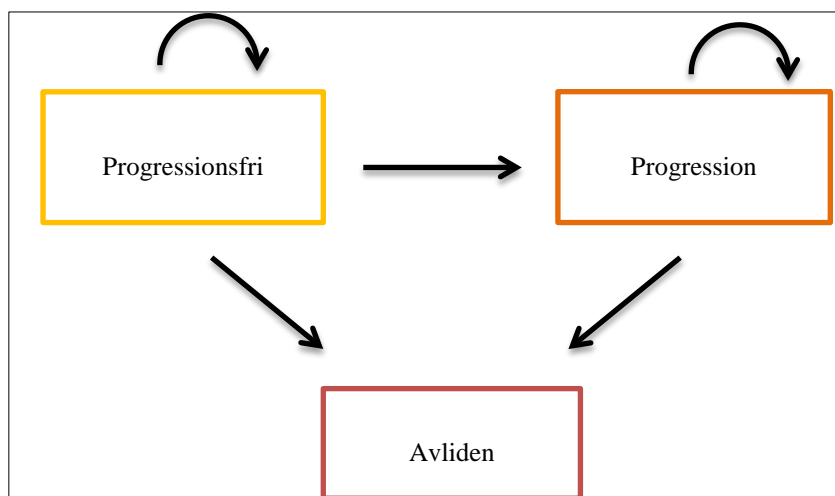
Åren 2001–2004 användes trastuzumab enbart vid spridd bröstcancer och antalet behandlade kvinnor med spridd sjukdom beräknades direkt från totalförsäljningen. För åren 2008–2010 kunde antalet kvinnor med tilläggsbehandling beräknas utifrån det nationella bröstcancerregistret [2]. Kostnaden för behandlingen av dessa kvinnor drogs ifrån den totala försäljningen för dessa år och därefter beräknades antalet behandlade kvinnor med spridd cancer utifrån resterande försäljning. Antalet behandlade kvinnor med spridd cancer under perioden 2005–2007 beräknades genom linjär interpolering. Kostnaden för behandlingen av dessa kvinnor drogs ifrån den totala försäljningen för dessa år och därefter beräknades antalet kvinnor med tilläggsbehandling utifrån resterande försäljning.

Förväntad hälsovinst per behandlad kvinna

Vi använde en modell för att beräkna den förväntade hälsovinsten av nya läkemedel vid spridd sjukdom och en annan modell för hälsovinst när de nya läkemedlen används som tilläggsbehandling.

Modell för spridd sjukdom

Vår modell för spridd sjukdom utgick från att kvinnor med spridd bröstcancer kunde befinna sig i ett av tre hälsotillstånd: *progressionsfri*, *progression* och *avliden* (Figur 4). Den hade en tidshorisont på 10 år och uppdaterades på månatlig basis. Vi antog att samtliga kvinnor vid modellens startpunkt hade progressionsfri spridd bröstcancer och var aktuella för behandling enligt kliniska riktlinjer. De kunde sedan antingen förbli i detta hälsotillstånd, drabbas av progression eller avlida. Kvinnor i progression kunde förbli i detta hälsotillstånd eller avlida.



Figur 4. Illustration av modellen för spridd sjukdom.

Publicerade medianvärden för progressionsfri överlevnad och totalöverlevnad i randomiserade studier användes för att beräkna hur stor andel av kvinnorna som befann sig i respektive tillstånd varje månad.

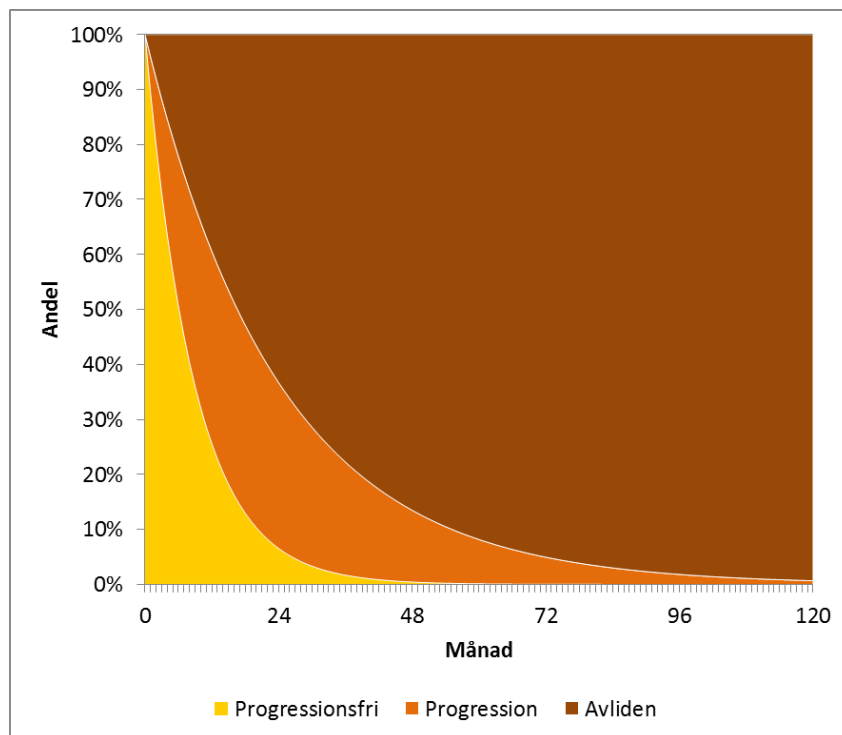
Vi hämtade uppgifter om överlevnad med och utan behandling med tamoxifen från en internationell, randomiserad studie. [10]. I denna var medianen för progressionsfri överlevnad 14 månader med tamoxifen och 7 månader utan tamoxifen och medianen för totalöverlevnad 24 månader med tamoxifen och 19 månader utan tamoxifen. För att hantera eventuell osäkerhet i studien valde vi att variera medianöverlevnaden hos patienter behandlade med tamoxifen med 10 procent (Tabell 1).

En relevant studie av trastuzumab identifierades [16]. I denna var progressionsfri överlevnad 11,7 månader med trastuzumab och 6,1 utan trastuzumab i median och totalöverlevnaden 31,2 månader med trastuzumab och 22,7 månader utan trastuzumab i median. En svaghet i studien var att drygt hälften av kvinnorna som inte behandlades med trastuzumab bytte till behandling med trastuzumab efter sjukdomsprogression. Kvinnor i studien som aldrig behandlades med trastuzumab överlevde 16,6 månader i median. Vi valde därför att variera totalöverlevnaden utan trastuzumab mellan 16,6 och 22,7 månader (Tabell 1).

Tabell 1. Medianöverlevnad i månader som användes i modellen för spridd sjukdom.

	Medianöverlevnad		Källa
	Behandling	Kontroll	
Tamoxifen			
Progressionsfri överlevnad	12,6-15,4	7	[10]
Totalöverlevnad	21,6-26,4	19	[10]
Trastuzumab			
Progressionsfri överlevnad	11,7	6,1	[16]
Totalöverlevnad	31,2	16,6-22,7	[16]

Utifrån medianöverlevnaden beräknades en konstant månatlig risk som användes för att skatta överlevnadskurvor för hela perioden. Andel kvinnor som var progressionsfria skulle enligt dessa antaganden motsvara ytan under den progressionsfria överlevnadskurvan (Figur 5, det gula området) medan andelen som var i progression bestämdes av ytan mellan totalöverlevnaden och den progressionsfria överlevnaden (det orangea området) och andelen som hade avlidit utgjordes av ytan över totalöverlevnaden (det bruna området).



Figur 5. Illustration av fördelningen på tre hälsotillstånd över tid för kvinnor med spridd sjukdom och aktuella för behandling.

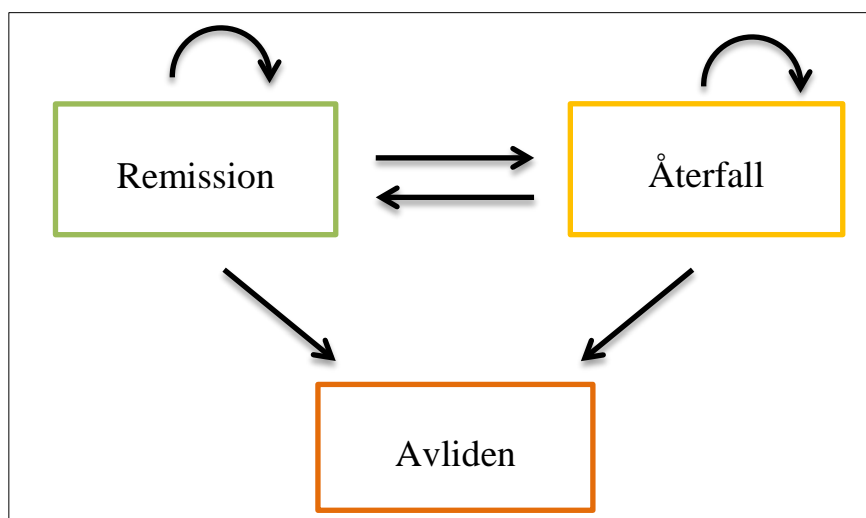
Mot bakgrund av dessa antaganden beräknade vi antalet vunna levnadsår utifrån ytan under totalöverlevnaden (de gula och orangea områdena). Varje tillstånd försågs därefter med en livskvalitetsvikt utifrån en svensk studie [17] av 361 kvinnor med bröstcancer (Tabell 2). Denna studie rapporterade inte livskvaliteten för kvinnor före och efter progression separat utan enbart livskvaliteten för kvinnor med spridd sjukdom. Vi använde gränserna för detta konfidensintervall som vikter för progressionsfri och progression. För att hantera eventuell osäkerhet varierades samtliga livskvalitetsvikter med 5 procent (Tabell 2, värden inom parentes). Därefter beräknades antalet QALYs som tiden i varje tillstånd multiplicerat med livskvalitetsvikten för tillståndet. Slutligen beräknades hälsovinsten till följd av målriktad terapi som differensen i QALY mellan kvinnor med och utan målriktad terapi.

Tabell 2. Livskvalitetsvikter som användes för de olika hälsotillstånden i modellen för spridd sjukdom.

Hälsotillstånd	Vikt	Källa
Progressionsfri	0,74 (0,70–0,77)	[17]
Progression	0,62 (0,59–0,65)	[17]

Modell för tilläggsbehandling

Vår modell för tilläggsbehandling utgick från att kvinnorna kunde befinna sig i ett av tre hälsotillstånd: *remission*, *återfall* och *avliden*. Remission är en medicinsk term som används för att beskriva faser i kroniska sjukdomar när symtomen delvis avtagit eller tillfälligtvis helt försvunnit. Modellen hade ettårscykler och en tidshorizont på 50 år. Vid modellens startpunkt antog vi att samtliga kvinnor hade opererats för bröstcancer, befann sig i remission och var aktuella för behandling enligt kliniska riktlinjer. Kvinnor i remission kunde sedan antingen förbli i detta hälsotillstånd, få ett återfall eller avlida. Kvinnor med återfall kunde sedan förbli i detta hälsotillstånd, återgå till remission eller avlida.



Figur 6. Illustration av modellen för tilläggsbehandling.

Vi använde publicerade data över risk för återfall, sjukdomsfri överlevnad, bröstcancerspecifik dödlighet och totalöverlevnad från metaanalyser och randomiserade studier samt bakgrundsöverlevnaden hos svenska kvinnor i samma åldrar som kvinnorna med tilläggsbehandling för att beräkna hur stor andel av kvinnorna som befann sig i respektive tillstånd varje år. Bakgrundsöverlevnad för patienter som behandlats med tamoxifen beräknades utifrån åldersfördelningen hos kvinnor som helt eller delvis opererat bort bröstet under perioden från 2001 till 2010 samt överlevnadsstatistik hos kvinnor i olika åldrar från Statistiska centralbyrån [18, 19]. Svenska registerdata anger inte hur stor andel av kvinnorna som hade HER-2 positiv bröstcancer. Bakgrundsöverlevnaden för kvinnor som behandlats med trastuzumab beräknades därför utifrån en åldersfördelning som justerats efter en amerikansk epidemiologisk studie över andelen kvinnor med HER-positiv cancer i olika åldrar [20].

För ettårsbehandling med tamoxifen användes en metaanalys över årlig risk för återfall och totaldödlighet under år 1–5 respektive år 6–10 [5]. Risken för återfall under år 1–5 och 6–10 togs direkt ifrån metaanalysen medan risken att avlida i bröstcancer under dessa år skattades utifrån totaldödligheten i studien och bakgrunds dödligheten hos svenska kvinnor mellan 50 och 74 år under perioden 1981–1985. Vi visste inte hur riskerna såg ut från år 11 och framåt. Vi antog att kvinnor utan behandling med tamoxifen hade fortsatt samma årliga risker som under år 6–10. Vi antog att kvinnorna med tamoxifen hade årliga risker som låg mellan riskerna för obehandlade kvinnor och behandlade kvinnor under år 6–10 och varierade därför riskerna mellan dessa extremvärden.

Tabell 3. Årliga risker som användes i modellen för tilläggsbehandling.

	Återfallsrisk (procent)		Bröstcancerdödlighet (procent)		Källa
	Behandling	Kontroll	Behandling	Kontroll	
Tamoxifen, 1 år					
År 1-5	7,75	9,56	4,66	5,31	[5]
År 6-10	4,10	4,56	4,88	5,71	[5]
År 11+	4,10–4,56	4,56	4,88–5,71	5,71	skattad
Tamoxifen, 2 år					
År 1-5	5,59	7,89	2,77	3,56	[5]
År 6-10	3,29	3,36	2,95	3,63	[5]
År 11+	3,29–3,36	3,36	2,95–3,63	3,63	skattad
Tamoxifen, 5 år					
År 1-5	3,74	6,71	1,79	2,46	[21]
År 6-10	2,62	3,46	2,25	3,23	[21]
År 11-15	2,06	2,11	1,54	2,28	[21]
År 16+	1,75–1,76	1,76	1,48–1,89	1,89	skattad
Trastuzumab					
År 1-4	3,28	5,61	1,11	2,18	[22]
År 5-10	1,78	3,31	1,58	2,80	skattad
År 11-15	2,06–2,11	2,11	1,54–2,28	2,28	skattad
År 16+	1,75–1,76	1,76	1,48–1,89	1,89	skattad

För tvåårsbehandling med tamoxifen användes samma metaanalys som vid ettårsbehandling över årlig risk för återfall och totaldödlighet under 10 år [5]. Risken för återfall under år 1–5 och 6–10 togs direkt ifrån metaanalysen medan risken att avlida i bröstcancer under dessa år skattades utifrån totaldödligheten i studien och bakgrundsödligheten hos svenska kvinnor mellan 50 och 74 år under perioden 1991–1995. På samma sätt som vid ettårs behandling skattades riskerna för år 11 och framåt utifrån riskerna under år 6–10

För femårsbehandling med tamoxifen användes en metaanalys över årlig risk för återfall och risk att avlida i bröstcancer under år 1–5, 6–10, 11–15 och år 16 och framåt [21]. Risken för återfall och för att avlida i bröstcancer under år 1–5, 6–10 och 11–15 togs direkt ifrån metaanalysen. Under perioden från år 16 och framåt antog vi att kvinnor utan behandling med tamoxifen hade samma årliga risker som i metaanalysen. Vi antog att kvinnorna med tamoxifen hade årliga risker som låg mellan riskerna för obehandlade kvinnor och behandlade kvinnor under år 16 och framåt i metaanalysen och varierade därför riskerna mellan dessa extremvärden.

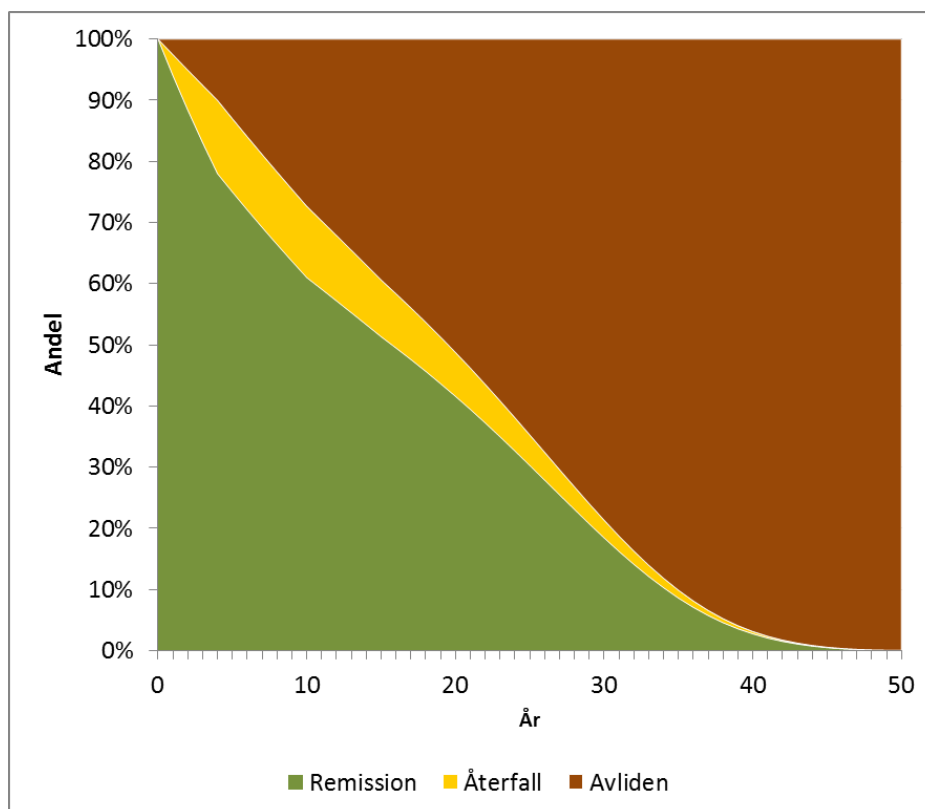
För behandling med trastuzumab användes en randomiserad studie över sjukdomsfri överlevnad och totalöverlevnad under år 1–4 [22]. En konstant risk för återfall under år 1–4 skattades utifrån återfallsrisken i studien efter fyra år och bakgrundsödligheten hos svenska kvinnor mellan 20 och 70 år under perioden 2006–2010. Risken att avlida i bröstcancer under år 1–4 beräknades på samma sätt utifrån totaldödligheten i studien och bakgrundsödligheten. I modellanalysen antog vi att

trastuzumab hade en kvarvarande effekt under minst 10 år och använde en konstant risk under år 5–10 som baserades på riskerna under år 5 i studien.

Vi visste inte hur riskerna för patienter behandlade med trastuzumab såg ut från år 11 och framåt. Vi antog att riskerna hos kvinnorna i metaanalysen av femårsbehandling med tamoxifen var en ungefärlig uppskattning av långtidsöverlevnaden hos kvinnor som opererats för bröstcancer [21]. Riskerna för kvinnor utan behandling med trastuzumab under perioderna år 11–15 och år 16 och framåt beräknades därför utifrån riskerna hos de obehandlade kvinnorna i metaanalysen av femårsbehandling med tamoxifen. Vi antog att kvinnorna med behandling med trastuzumab hade årliga risker under perioderna år 11–15 och år 16 och framåt som låg mellan riskerna för obehandlade kvinnor och behandlade kvinnor i metaanalysen av femårsbehandling med tamoxifen och varierade därför riskerna mellan dessa extremvärden.

Sjukdomsfri överlevnad och totalöverlevnad beräknades i samtliga fall utifrån risk för återfall, risk att avlida i bröstcancer och respektive bakgrundsöverlevnad (för femårsbehandling användes bakgrundsödligheten hos kvinnor mellan 20 och 84 år under perioden 2001–2005).

I modellen motsvarades andelen som var i remission av ytan under den sjukdomsfria överlevnadskurvan (Figur 7, det gröna området) medan andelen som hade fått återfall motsvarades av ytan mellan totalöverlevnaden och den sjukdomsfria överlevnaden (det gula området) och andelen som hade avlidit motsvarades av ytan över totalöverlevnaden (det bruna området).



Figur 7. Illustration av fördelningen på tre hälsotillstånd över tid för kvinnor aktuella för tilläggsbehandling.

Antal vunna levnadsår beräknades utifrån ytan under totalöverlevnaden (de gröna och gula områdena). Varje tillstånd förseddes därefter med en livskvalitetsvikt utifrån en svensk studie [17] av livskvaliteten hos 361 kvinnor med bröstcancer (Tabell 4). Denna studie rapporterade inte livskvaliteten för kvinnor i remission. Däremot rapporteras livskvaliteten hos kvinnor två år eller längre efter primär bröstcancer. Vi valde att använda denna medianvikt för kvinnor i remission. Medianvikten för kvinnor med spridd sjukdom användes för kvinnor i återfall. För att hantera eventuell osäkerhet varierades samtliga livskvalitetsvikter med 5 procent (Tabell 4, värden inom parentes). Därefter beräknades antalet QALYs som tiden i varje tillstånd multiplicerat med livskvalitetsvikten för tillståndet. Slutligen beräknades hälsovinsten till följd av målriktad terapi som differensen i QALY mellan behandlade och obehandlade kvinnor.

Tabell 4. Livskvalitetsvikter som användes för de olika hälsotillstånden i modellen för tilläggsbehandling.

Hälsotillstånd	Vikt	Källa
Remission	0,80 (0,76–0,84)	[17]
Återfall	0,73 (0,69–0,76)	[17]

Monetärt värde av hälsovinst

Det monetära värdet av den aggregerade hälsovinsten beräknades utifrån värderingen av ett statistiskt liv i trafiksektorn [23]. Värderingen grundar sig på individers betalningsvilja för att minska risken för dödsfall eller skador från studier omfattande nästan 7 000 personer i Sverige [24]. Värdet av ett statistiskt liv uttryckt i 2006 års priser var 21 miljoner kronor. Värdet av ett statistiskt liv kan räknas om till värdet av ett QALY enligt en hälsoekonomisk metod [9] och motsvarar ungefär 845 000 kronor [23].

Effekter på produktivitet

Läkemedlen tamoxifen och trastuzumab påverkar livslängden och påverkar därmed även produktion i ett livscykelperspektiv. Vi skattade därför produktionsökningen enligt riktlinjer från Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. Den förväntade produktionen i olika åldrar beräknades utifrån åldersrelaterad arbetsinkomst för heltidsanställda, inklusive sociala avgifter, förvärvsfrekvens samt aktivitetsgrad [25, 26].

Enligt en tysk studie av 750 personer som överlevt cancer, varav 446 bröstcancer, hade ungefär hälften av de tillfrågade återvänt till arbetet efter avslutad primärbehandling [27]. Vid en uppföljning ett år senare var motsvarande siffra 79 procent för dem som befann sig i remission och 39 procent för dem som hade fått återfall eller vars sjukdom hade spritt sig. Enligt en svensk studie av 100 kvinnor som opererats för bröstcancer hade 83 procent återvänt till arbetet tio månader senare [28]. Med utgångspunkt från dessa studier antog vi att 65 procent av kvinnor i remission hade återvänt till arbetet under modellens första år och 80 procent under åren därefter. För kvinnor med återfall använde vi 40 procent under samtliga år. För kvinnor med spridd cancer antog vi att 40 procent av kvinnorna utan progression återvände till arbete medan kvinnorna med progression antogs vara heltidssjukskrivna.

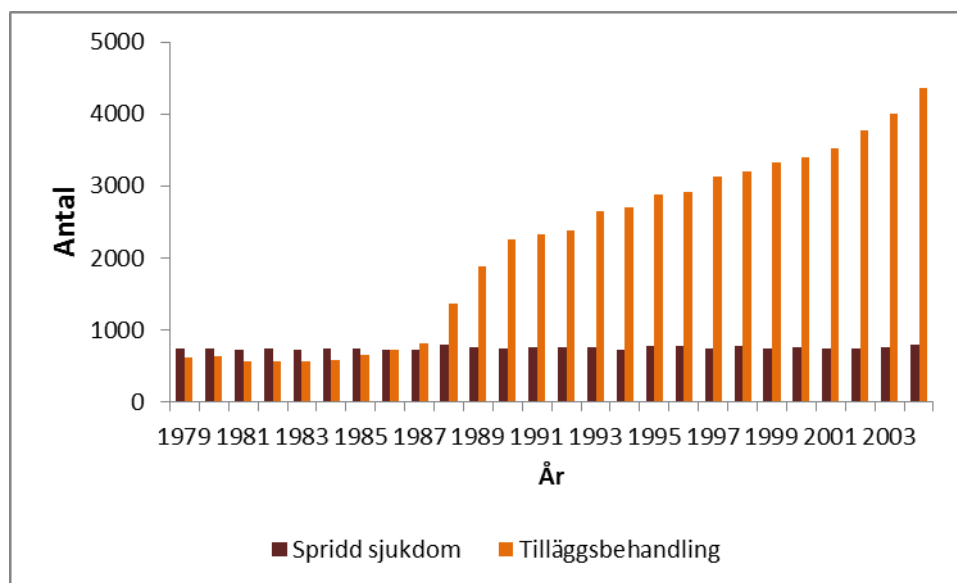
Välfärdsöverskott

Försäljningsvärden för respektive läkemedel räknades om till 2011 års prisnivå. Därefter hämtades den förväntade konsumtionen i olika åldrar från en svensk studie och räknades om till 2011 års prisnivå [29]. Vi antog att konsumtionen var densamma som hos normalbefolkningen i samma ålder. Nettoproduktionen beräknades som differensen mellan produktion och konsumtion. Välfärdsöverskottet i sin tur beräknades utifrån det monetära värdet av hälsovinsten plus nettoproduktionen minus läkemedelskostnaden.

Resultat

Tamoxifen

Enligt våra beräkningar låg antalet kvinnor som behandlades med tamoxifen för spridd cancer stabilt kring cirka 750 per år under hela perioden (Figur 8). Antalet kvinnor som behandlats med tamoxifen som tilläggsbehandling var cirka 500 per år under den första hälften av 1980-talet och steg därefter kraftigt under andra hälften av decenniet till över 2 000 behandlade kvinnor per år. Under 1990-talet steg antalet behandlade kvinnor successivt till ungefär 4 000 behandlade kvinnor per år under början av 2000-talet.



Figur 8. Antalet kvinnor behandlade med tamoxifen under perioden 1979–2004. Egna beräkningar.

För tamoxifen beräknade vi den genomsnittliga hälsovinsten per behandlad kvinna till 0,24–0,58 QALY vid spridd sjukdom, 0,34–0,46 QALY vid ett års tilläggsbehandling, 0,46–0,62 vid två års tilläggsbehandling och 0,73–0,82 QALY vid fem års tilläggsbehandling (Tabell 5).

Tabell 5. Hälsovinster i form av odiskonterade levnadsår och diskonterade QALYs samt dess effekt på produktivitet (miljoner kronor) vid behandling med tamoxifen per behandlad kvinna. Egna beräkningar.

Resultat	Tamoxifen	Kontroll	Differens
Tilläggsbehandling, 5 år			
Levnadsår	18,7-19,0	17,3	1,41-1,72
QALY	9,9-10,9	9,1-10,1	0,73-0,82
Produktion	1,59	1,46	0,13
Tilläggsbehandling, 2 år			
Levnadsår	15,1-15,5	14,3	0,80-1,21
QALY	8,6-9,5	8,1-8,9	0,46-0,62
Produktion	1,14	1,08	0,06
Tilläggsbehandling, 1 år			
Levnadsår	12,0-12,2	11,4	0,57-0,87
QALY	7,1-7,8	6,7-7,4	0,34-0,46
Produktion	1,04	1,00	0,05
Spridd sjukdom			
Levnadsår	2,6-3,2	2,3	0,31-0,88
QALY	1,8-2,1	1,4-1,5	0,24-0,58
Produktion	0,16-0,19	0,09	0,06-0,09

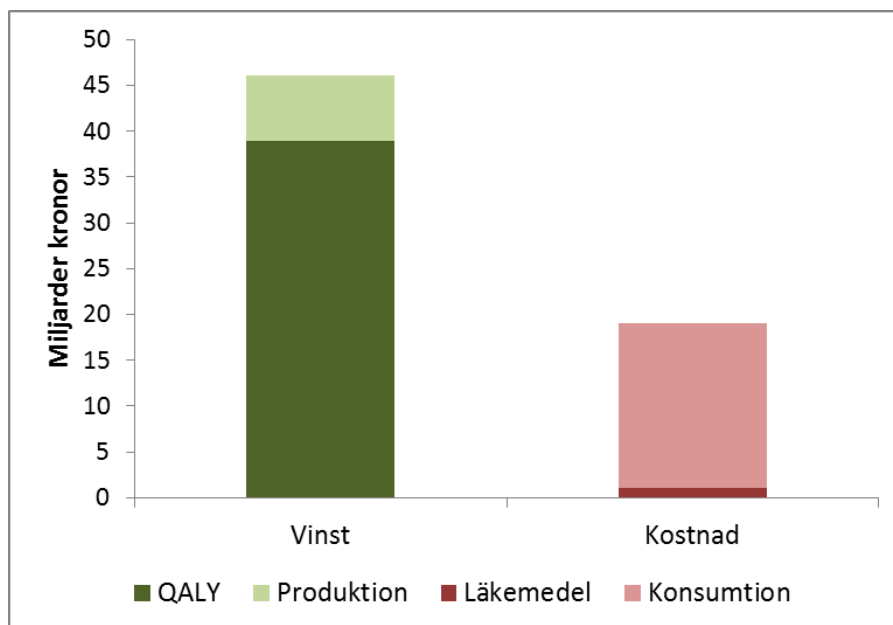
Vi beräknade den sammanlagda hälsovinsten till följd av behandling med tamoxifen under åren 1979–2004 till 39 000–52 000 QALY och värderade denna till 33–44 miljarder kronor (Tabell 6). När produktionsökningen inkluderades innebar det en ökning av det monetära värdet till 40–51 miljarder kronor.

Tabell 6. Aggregerade hälsovinster och monetära värden vid behandling med tamoxifen i Sverige för åren 1979–2004. Egna beräkningar.

Resultat	Tilläggsbehandling			Spridd sjukdom	Summa
	5 år	2 år	1 år		
Antal behandlade	34 321	16 427	4 907	19 471	75 126
Hälsovinst per person (QALYs)	0,73-0,82	0,46-0,62	0,34-0,46	0,24-0,58	–
Aggregerad hälsovinst (QALYs)	25 209-28 272	7 612-10 125	1 686-2 265	4 734-11 935	39 241-52 028
Monetärt värde (miljarder kronor)	21-24	6,4-8,6	1,4-1,9	3,8-10	33-44
Produktion per person (miljoner kronor)	0,13	0,06	0,05	0,06	–
Aggregerad produktion (miljarder kronor)	4,3-4,4	1,0	0,2	1,2-1,8	6,8-7,4
Monetärt värde (miljarder kronor)	26-28	7,4-9,6	1,7-2,1	5,2-12	40-51

Av denna hälsovinst tillskrevs 78–88 procent tilläggsbehandling medan behandling av spridd sjukdom tillskrevs 12–22 procent. Det är anmärkningsvärt att 70–73 procent av den totala hälsovinsten från

tilläggsbehandling med tamoxifen uppstod under de senaste 10 åren av analysen när den femåriga behandlingens längden användes. Detta var i högre grad en följd av fler behandlade kvinnor än av den ökade behandlingens längden. Hälsovinsten till följd av femårsbehandling var visserligen 34–59 procent större än vid tvåårsbehandling och 78–114 procent större än vid ettårsbehandling. Men samtidigt dubblerades antalet behandlade kvinnor jämfört med den tidsperiod då behandlingen gavs under två år eller sjufaldigades jämfört med då tamoxifen gavs under ett år.



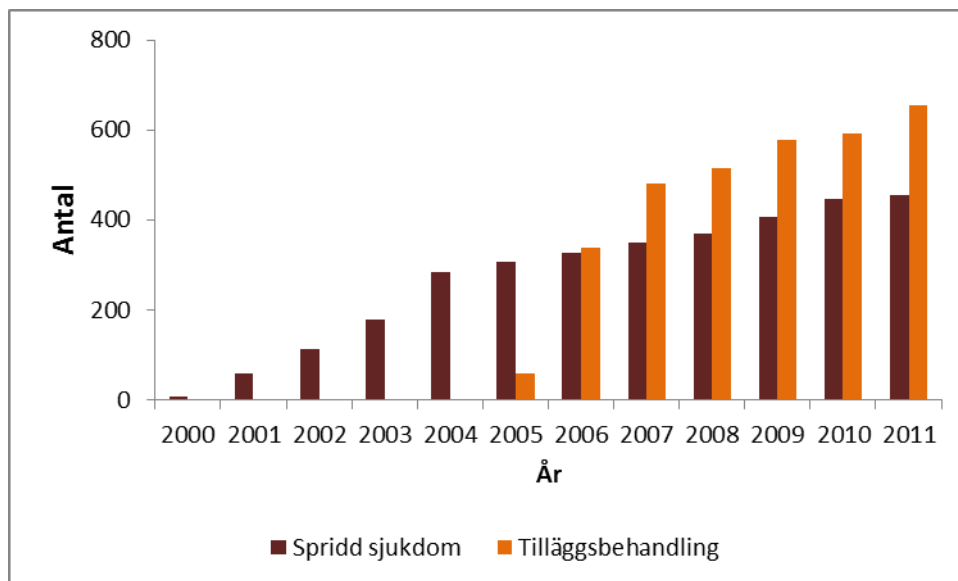
Figur 9. Vinster och kostnader till följd av behandling med tamoxifen under perioden 1979–2004. Egna beräkningar.

Den genomsnittliga hälsovinsten på 39 miljarder och produktionsökningen på 7,1 miljarder kronor till följd av behandling med tamoxifen motsvarades av en läkemedelskostnad på 1,1 miljarder och en konsumtionsökning på 18 miljarder kronor (Figur 9). Det innebär en negativ nettoproduktionen på – 11 miljarder men ett totalt välfärdsöverskott på 27 miljarder kronor. Läkemedelskostnaderna för tamoxifen är låga vilket beror på att det tillverkas och säljs som generika. Att den negativa nettoproduktionen är så pass stor beror på att en stor andel av de kvinnor som behandlats med tamoxifen är över pensionsålder.

Trastuzumab

Antalet kvinnor som behandlades med trastuzumab ökade kraftigt under perioden när läkemedlet enbart användes för behandling av spridd sjukdom till nästan 300 behandlade kvinnor år 2004 (Figur 10). Efter det att läkemedlet även börjat användas som tilläggsbehandling avtog ökningen något och verkar ha stabiliserat sig kring drygt 400 behandlade kvinnor per år i början av 2010-talet². Antalet kvinnor som behandlats med trastuzumab som tilläggsbehandling efter godkännandet 2005 ökade hastigt de första åren till knappt 500 behandlade kvinnor år 2007. Därefter har ökningen avtagit något och låg i början av 2010-talet kring 600 behandlade kvinnor per år.

² Våra beräkningar bygger på antagande om 38 veckors medelbehandlingstid under hela tidsperioden. De senaste åren har behandlingen i vissa fall fortsatt efter progression, vilket sannolikt inneburit en viss överskattning i våra beräkningar av antalet kvinnor som behandlats med trastuzumab för spridd cancer under de sista åren. Mer detaljerade uppgifter om behandlingens längd vid olika år och regioner saknades.



Figur 10. Antalet kvinnor behandlade med trastuzumab för olika indikationer åren 2000–2011. Egna beräkningar.

Vi beräknade den genomsnittliga hälsovinsten vid behandling med trastuzumab vid spridd sjukdom till 0,60–1,00 QALY per behandlad kvinna (Tabell 7). Motsvarande hälsovinster vid tilläggsbehandling med trastuzumab var 0,97–1,22 QALY per behandlad kvinna.

Tabell 7. Hälsovinster i form av odiskonterade levnadsår och diskonterade QALYs samt dess effekt på produktivitet (miljoner kronor) vid behandling med trastuzumab åren 2001–2011. Egna beräkningar.

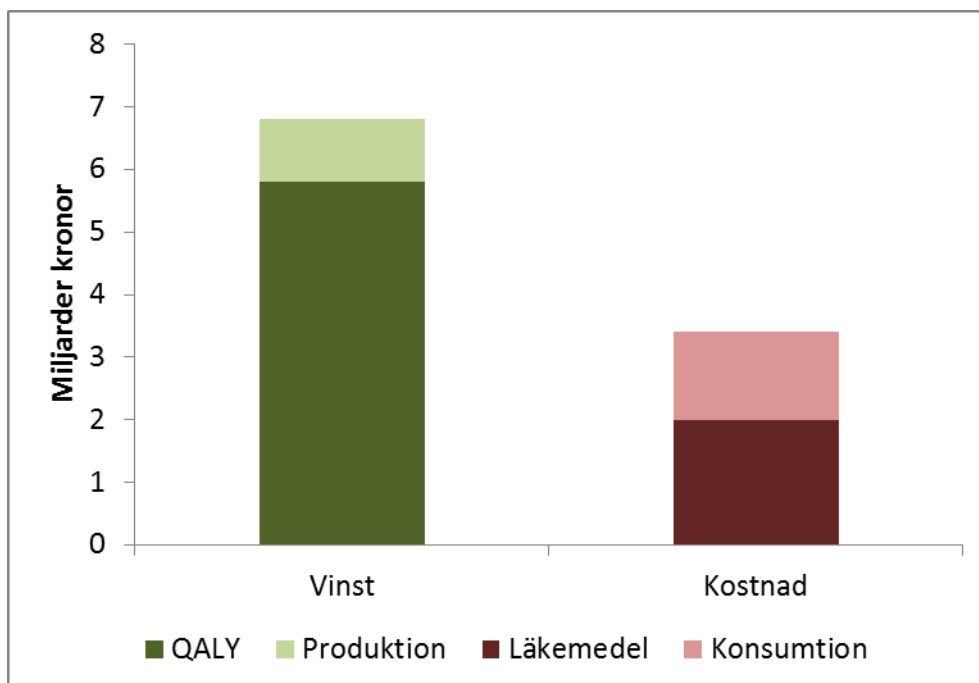
Resultat	Trastuzumab	Kontroll	Differens
Tilläggsbehandling			
Levnadsår	21,3–22,0	19,4	1,83–2,53
QALY	11,3–12,5	10,3–11,3	0,97–1,22
Produktion	2,64–2,65	2,41	0,23–0,24
Spridd sjukdom			
Levnadsår	3,77	2,04–2,77	1,01–1,74
QALY	2,18–2,41	1,30–1,70	0,60–1,00
Produktion	0,18	0,10	0,08

Trastuzumab medförde under åren 2000–2011 en sammanlagd hälsovinst på ungefär 5 100–7 200 QALY till ett värde av cirka 4,3–6,1 miljarder kronor (Tabell 8). När produktionsökningen räknades in var det monetära värdet knappt 5,3–7,2 miljarder kronor. Enbart under år 2011 ledde behandling med trastuzumab till en total hälsovinst på ungefär 900–1300 QALY till ett monetärt värde av 1,0–1,3 miljarder kronor inklusive produktionsförändringar. Det är sannolikt att trastuzumab under kommande år kommer att fortsätta att skapa hälsovinster på över en miljard kronor per år.

Tabell 8. Aggregerade hälsovinster (QALYs) och monetära värden (miljarder kronor) vid behandling med trastuzumab åren 2001–2011. Egna beräkningar.

Resultat	Tilläggs- behandling	Spridd sjukdom	Summa
Antal behandlade	3 220	3 301	6 521
Hälsovinst per person (QALYs)	0,97–1,22	0,60–1,00	
Aggregerad hälsovinst (QALYs)	3 127–3 938	1 979–3 299	5 106–7 236
Monetärt värde (miljarder kronor)	2,6–3,3	1,7–2,8	4,3–6,1
Produktion per person (miljoner kronor)	0,23–0,24	0,08	
Aggregerad produktion (miljarder kronor)	0,7–0,8	0,3	1,0
Monetärt värde (miljarder kronor)	3,4–4,1	1,9–3,1	5,3–7,2

Trastuzumab är fortfarande ett ungt läkemedel som har använts för behandling av spridd cancer i 12 år och som tilläggsbehandling i sju av dessa. Drygt hälften av de behandlade kvinnorna är därför behandlade för spridd cancer. Trots att hälsovinsten per behandlad kvinna är större vid tilläggsbehandling med trastuzumab än vid behandling av spridd cancer är därför en relativt stor del av den sammanlagda hälsovinsten ett resultat av behandlingen av spridd cancer.



Figur 11. Vinster och kostnader till följd av behandling med trastuzumab under perioden 2000–2011. Egna beräkningar.

Den genomsnittliga hälsovinsten på 5,2 miljarder och produktionsökningen på 1,0 miljarder kronor till följd av behandling med trastuzumab motsvarades av en läkemedelskostnad på 2,0 miljarder och en konsumtionsökning på 1,4 miljarder kronor (Figur 11). Det innebär en negativ nettoproduktion på – 0,4 miljarder men ett totalt välfärdsöverskott på 2,9 miljarder kronor. Läkemedelskostnaderna för trastuzumab är höga vilket beror på att patent inte har gått ut än. Att den negativa nettoproduktionen är så pass liten beror på att en stor andel av de kvinnor som behandlats med trastuzumab är i arbetsför ålder.

Diskussion

Vi beräknade med en bottomup-ansats värdet av den realiserade användningen av två målriktade läkemedel, tamoxifen och trastuzumab, vid behandling av kvinnor med bröstcancer. Båda läkemedlen spelar en viktig roll i behandlingen av kvinnor med bröstcancer idag. Tamoxifen introducerades i bröstcancer vården under 1970-talet. Trastuzumab godkändes i Sverige år 2001 och det är fortfarande tre år kvar på patenttiden i Europa. I båda fallen godkändes läkemedlen först för kvinnor med spridd bröstcancer, för att därefter även godkännas som tilläggsbehandling till cellgifter, strålning och kirurgi. Analysen i rapporten speglar därför värdet av ett läkemedel som var nytt för 40 år sedan och ett läkemedel som var nytt för drygt 10 år sedan. Analysen i denna rapport speglar de hittills realiserade värdena av läkemedlen men ytterligare värden kommer att genereras i framtiden så länge läkemedlen fortsätter att användas.

Ungefär 75 000 kvinnor behandlades med tamoxifen under åren 1979–2004 och den sammanlagda livskvalitetsjusterade hälsovinsten var 39 000–52 000 QALYs till ett värde av 33–44 miljarder kronor. När vi inkluderade värden till följd av ökad produktion motsvarande 6,8–7,4 miljarder kronor blev den sammanlagda hälsovinsten 40–51 miljarder kronor för de analyserade 25 åren. Nästan tre fjärdedelar av hälsovinsten från tilläggsbehandling hänfördes till de sista 10 åren då behandling med tamoxifen har ordinerats som femårsbehandling. Det var också i denna fas som antalet behandlade kvinnor var störst och den förväntade nyttan och produktionsvinsten per kvinna var störst.

Trastuzumab observerade vi under de första 12 åren i produktlivscykeln och beräknade det realiserade sammanlagda värdet till 4,3–6,1 miljarder kronor utan produktionsökningar och 5,3–7,2 miljarder kronor inklusive produktionsökningar. Under åren 2000–2011 behandlades cirka 6 500 kvinnor med trastuzumab och vi skattade hälsovinsten till ungefär 5 100–7 200 QALYs.

Begreppet QALY står för kvalitetsjusterade levnadsår och är ett etablerat mått för hälsoekonomiska utvärderingar som efterfrågas av svenska myndigheter som Socialstyrelsen och Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, liksom av internationella myndigheter som National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE, i Storbritannien. QALY-måttet väger samman livskvalitet och levnadsår till ett gemensamt index. Vår hälsoekonomiska analys byggde vidare utifrån de vanliga resultatmått i cancerstudier, ettårs- och femårsöverlevnad. Exempelvis var femårsöverlevnad vid tilläggsbehandling 87 procent utan trastuzumab och 92 procent med trastuzumab i den publicerade studien som vi använde i beräkningsunderlaget [22]. Vi kombinerade studiens resultat med svensk överlevnadsstatistik för att skatta en genomsnittlig överlevnad. Beräkningarna innebar en genomsnittlig ökning från cirka 19,4 år till cirka 21,4 år vid tilläggsbehandling med trastuzumab, en vinst på ungefär 1,8 år. När hälsovinsten diskonterades och viktades med genomsnittlig livskvalitet för kvinnor med bröstcancer och tilläggsbehandling motsvarade detta cirka 1,1 QALY (0,97–1,22 QALY) per behandlad kvinna.

Om vi jämför de båda behandlingarna med varandra så har tamoxifen medfört betydligt större värden än vad trastuzumab hittills gjort: 40–51 miljarder kronor jämfört med 5,3–7,2 miljarder kronor. Det beror naturligtvis på att vi följt tamoxifen i över 25 år jämfört med drygt 10 år för trastuzumab.

Skillnaden i värde berodde också på att ett större antal personer varit aktuella för behandling med tamoxifen än med trastuzumab. Det är ungefär 6 000 kvinnor som insjuknar årligen i hormonkänslig bröstcancer och som behandlas med tamoxifen. Omkring 1 000 kvinnor insjuknar årligen i HER2-positiv bröstcancer, för vilken trastuzumab är aktuell.

Vi observerade även att upptaget av det på 1970-talet nya läkemedlet tamoxifen som tilläggsbehandling skedde betydligt långsammare än upptaget av det på 2000-talet nya läkemedlet trastuzumab. Flera faktorer kan ha bidragit till att upptaget av de två läkemedlen gick olika fort. Viktiga skillnader är förändringar mot centraliserad cancervård, utarbetande av evidensbaserade vårdprogram och införande av nationella riktlinjer från Socialstyrelsen. Dessa faktorer har bidragit till att ny kunskap från vetenskapliga studier snabbare har kunnat omsättas i implementering i klinisk praxis.

I ett tankeexperiment gjorde vi två enkla kalkyler över vilka potentiella värden som inte realiserades under de första decennierna med tamoxifen. De enkla kalkylerna utgick från samma genomsnittliga hälsovinster per kvinna som för de faktiskt realiserade värdena och hur många kvinnor som hade kunnat behandlas utöver dem som faktiskt behandlades.

Den första kalkylen utgick från observerade variationer mellan sjukvårdsregioner i upptag av tamoxifen. Stockholm–Gotlandsregionen hade tidigt ett högt upptag. Om alla sjukvårdsregioner hade behandlat kvinnor med tidig bröstcancer på samma sätt skulle det enligt våra beräkningar ha inneburit att ytterligare cirka 10 700 kvinnor skulle ha behandlats med tamoxifen under åren 1979–2004. Tillsammans skulle dessa kvinnor ha erhållit en hälsovinst motsvarande cirka 7 600 QALYs till ett värde av ungefär 6,4 miljarder kronor. Inkluderas även produktionsökningen skulle värdet stiga till cirka 7,6 miljarder kronor.

Den andra kalkylen utgick från skillnaden mellan upptaget av tamoxifen och trastuzumab efter det att resultat av vetenskapliga studier presenterats. År 2005 presenterades resultat som visade värdet av trastuzumab som tilläggsbehandling vid tidig HER2-positiv bröstcancer. Samma år publicerades svenska riktlinjer om användning av trastuzumab som tilläggsbehandling vid tidig HER2-positiv bröstcancer av Svenska bröstcancergruppen. Redan två år efter det att studieresultaten presenterats användes trastuzumab rutinmässigt som tilläggsbehandling av tidig HER2-positiv bröstcancer i Sverige.

Upptaget av tamoxifen gick inte lika snabbt. I början av 1980-talet kom rapporter som visade nyttan av tamoxifen som tilläggsbehandling vid tidig hormonkänslig bröstcancer. År 1985 publicerades amerikanska rekommendationer från National Institutes of Health och National Cancer Institute att tamoxifen skulle användas som tilläggsbehandling [14]. Det dröjde därefter mer än fem år innan tamoxifen började användas rutinmässigt som tilläggsbehandling vid tidig hormonkänslig bröstcancer i Sverige.

Om de svenska behandlingsriktlinjerna skulle ha uppdaterats lika snabbt för tamoxifen som skedde 20 år senare för trastuzumab, skulle ytterligare cirka 10 900 kvinnor ha kunnat behandlas med tamoxifen. Hälsovinsten för dessa kvinnor skulle ha varit ungefär 5 400 QALYs till ett värde av 4,6 miljarder kronor (5,2 miljarder kronor inklusive produktionsökningar).

Slutsats

Användningen av läkemedlen tamoxifen och trastuzumab har inneburit stora välfärdsvinster för de kvinnor som behandlats. Värdet av nya läkemedel styrs i stor utsträckning av hur upptaget av nya läkemedel ser ut. Det är naturligt att det förekommer regionala variationer och att upptag kan gå olika fort efter publicering av vetenskapliga resultat. Våra enkla kalkyler illustrerar att värdet av nya

läkemedel kan förväntas realiseras tidigare när det finns nationella strukturer som utvärderar ny vetenskaplig evidens och bidrar till att stötta det lokala beslutsfattandet i den kliniska vardagen. Det tycks också som om en centraliserad cancervård har gynnat kvinnor med bröstcancer.

I den här rapporten beräknade vi värdet av produktionsvinster av tamoxifen och trastuzumab som kan tillskrivas det faktum att behandlade kvinnor i förvärsaktiv ålder kan återgå till arbete.

Produktionsvinsten kan betraktas som en välfärdsvinst för samhället som helhet eftersom den samlade produktionen blir större än den skulle ha varit utan dessa kvinnors arbetsförmåga. Vi har inte i detta arbete försökt kvantifiera mer svårfångade sidor av återgång till arbete, exempelvis arbetsgemenskap. Vi kan också konstatera att värdet av produktionsvinsten bidrog till att analysen pekade på ett välfärdsöverskott för de båda analyserade läkemedlen. Samtidigt utgjorde värdet av hälsovinsten den största delen av värdet. På kostnadssidan dominerade konsumtionskostnaderna till följd av ökning i förväntad livslängd för tamoxifen. De ökade konsumtionskostnaderna till följd av tamoxifen var exempelvis drygt dubbelt så stor som produktionsvinsterna. Våra resultat kan därför bidra med underlag i en diskussion om vilka och hur stora kostnader är för nya läkemedel i förhållande till vilka värden och hur stora värden som genereras. Våra resultat pekar på att produktionsvinsten ger viktiga bidrag men att värdet av hälsovinsten har den mest centrala rollen.

Referenser

1. Cancerstatistik . Nedladdad från <http://www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas> 26 april 2012. Socialstyrelsen; 2012.
2. Bröstcancer: Nationell rapport diagnosår 2010. Nedladdad från http://www.cancercentrum.se/PageFiles/3923/%C3%85rsrapport_br%C3%B6st_2010.pdf 26 april 2012. Regionalt cancercentrum Stockholm-Gotland; 2011.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer. An overview of 61 randomized trials among 28,896 women. *New England Journal of Medicine* 1988. 319(26):1681-92.
4. Nationella riktlinjer för bröst-, kolorektal- och prostatacancer - Beslutsstöd för prioriteringar 2007. Socialstyrelsen; 2007.
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998. 351(9114):1451-67.
6. Wilking U, Jonsson B, Wilking N, Bergh J. Trastuzumab use in breast cancer patients in the six Health Care Regions in Sweden. *Acta oncologica* 2010. 49(6):844-50.
7. Gerdttham UG, Persson U, Steen Carlsson K. Värdet av nya läkemedel - en förstudie. Studieförbundet näringsliv och samhälle; 2011.
8. Garrison LP, Veenstra DL. The economic value of innovative treatments over the product life cycle: the case of targeted trastuzumab therapy for breast cancer. *Value in health* 2009. 12(8):1118-23.
9. Persson U, Hjelmgren J. Hälso- och sjukvården behöver kunskap. *Läkartidningen* 2003. 100(43):3436-7.
10. Mouridsen HT, Rose C, Engelsman E, Sylvester R, Rotmensz N. Combined cytotoxic and endocrine therapy in postmenopausal patients with advanced breast cancer. A randomized study of CMF vs CMF plus tamoxifen. *European journal of cancer & clinical oncology* 1985. 21(3):291-9.
11. Foukakis T, Fornander T, Lekberg T, Hellborg H, Adolfsson J, Bergh J. Age-specific trends of survival in metastatic breast cancer: 26 years longitudinal data from a population-based cancer registry in Stockholm, Sweden. *Breast cancer research and treatment* 2011. 130(2):553-60.
12. Socialstyrelsen. Dödsorsaksstatistik. 2012 [citerad 2012 april 26]; Nedladdad från: <http://192.137.163.49/sdb/dor/val.aspx>.
13. Bröstcancer: Rapport från regionala Bröstcancerregistret Stockholm–Gotlandregionen 1977–2006. Nedladdad från: <http://www.karolinska.se/upload/Onkologiskt%20centrum/Rapporter/Br%C3%B6stcancerRapport1977-2006.pdf> 26 april 2012. Onkologiskt centrum Stockholm-Gotland; 2007.
14. Kemetli L, Rutqvist LE, Jonsson H, Nystrom L, Lenner P, Tornberg S. Temporal trends in the use of adjuvant systemic therapy in breast cancer: a population based study in Sweden 1976-2005. *Acta oncologica*, 2009. 48(1):59-66.
15. FASS 2012. Nedladdad från: <http://www.fass.se/LIF/home/index.jsp> april-maj 2012. Läkemedelsindustriföreningens Service AB; 2012.
16. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, Chan S, Grimes D, Anton A, Lluch A, Kennedy J, O'Byrne K, Conte P, Green M, Ward C, Mayne K, Extra JM. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *Journal of clinical oncology*, 2005. 23(19):4265-74.
17. Lidgren M, Wilking N, Jonsson B, Rehnberg C. Health related quality of life in different states of breast cancer. *Quality of life research*, 2007. 16(6):1073-81.
18. Operationer i slutenvård 2012. Nedladdad från: <http://192.137.163.49/sdb/ope/val.aspx> 26 april 2012. Socialstyrelsen; 2012.
19. Befolkningsstatistik, livslängdstabeller, 2006-2010. Nedladdad från: <http://www.scb.se/> 2 februari 2012. Statistiska centralbyrån, 2011.

20. Fehrenbacher L, Habel L, Capra A, Anthony A, Li1 X, Quesenberry C, Fulton R. Incidence and demographic and tumor characteristics of HER2-positive invasive breast cancer in a large, unselected population, 2000-2006. *Cancer Research*, 2009. 69(24): Supplement 3.
21. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 2011. 378(9793):771-84.
22. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, Mackey J, Glaspy J, Chan A, Pawlicki M, Pinter T, Valero V, Liu MC, Sauter G, von Minckwitz G, Visco F, Bee V, Buyse M, Bendahmane B, Tabah-Fisch I, Lindsay MA, Riva A, Crown J. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 2011. 365(14):1273-83.
23. TLV:s uppdrag angående omregleringen av apoteksmarknaden 2010. Nedladdad från: <http://www.tlv.se/Global/TLVDokument/TLV-slutrapport-omreglering-apoteksmarknad-100413.pdf> 18 januari 2012. Tandvårds och läkemedelsförmånsverket; 2010.
24. Hultkrantz L, Svensson M. Värdet av liv. *Ekonomisk debatt*, 2008. 2:5-16.
25. Hushållens ekonomi (HEK). Nedladdad från: www.scb.se 28 februari 2012. Statistiska centralbyrån; 2011.
26. Arbetskraftsundersökningarna (AKU). Nedladdad från: <http://www.scb.se/> 28 februari 2012. Statistiska centralbyrån; 2011.
27. Mehnert A, Koch U. Predictors of employment among cancer survivors after medical rehabilitation - a prospective study. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 2012. 39(1):76-87.
28. Johnsson A, Fornander T, Rutqvist LE, Olsson M. Work status and life changes in the first year after breast cancer diagnosis. *Work*, 2011. 38(4):337-46.
29. Ekman M. *Studies in health economics: Modelling and data analysis of costs and survival*. Doktorsavhandling. Stockholm School of Economics; 2002.