

# Medicinska framsteg i behandling av kronisk myeloisk leukemi

Rapport från SNS forskningsprogram *Värdet av nya läkemedel*

Februari 2013

Adam Lundkvist

Anne-Charlotte Norlenius Ohm

Paul Dickman

Martin Höglund

Leif Stenke

Ulf-G Gerdtham

Ulf Persson

Magnus Björkholm

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.

## **Författare**

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

Anne-Charlotte Norlenius Ohm, specialistläkare, forskarstuderande, Institutionen för medicin, Karolinska Institutet; och Karolinska Universitetssjukhuset

Paul Dickman, universitetslektor, Institutionen för medicinsk epidemiologi och biostatistik, Karolinska Institutet

Martin Höglund, överläkare, Institutionen för medicinska vetenskaper, Uppsala universitet; och Svenska KML-gruppen

Leif Stenke, docent, överläkare, Institutionen för onkologi-patologi, Karolinska Institutet; och Karolinska Universitetssjukhuset

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

Magnus Björkholm, professor, överläkare, Institutionen för medicin, Karolinska Institutet; och Karolinska Universitetssjukhuset

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	5
Syfte	5
Metod och datamaterial	6
Modell	6
Överlevnad	7
Behandling	7
Livskvalitet	8
Det monetära värdet av hälsovinsten	9
Produktionsförändringar	9
Hälsovinst	9
Hälsovinst för en årskohort	9
Välfärdsöverskott	9
Resultat	10
Diskussion	14
Referenser	16

## 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](http://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 Douglas Lundin och Joakim Ramsberg för kommentarer på en preliminär rapportversion. Värdefulla synpunkter har också lämnats av projektets referensgrupp. Varken kommentatorerna 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 läkemedlet imatinib i behandling av kronisk myeloisk leukemi (KML), en sällsynt form av blodcancer som drabbar omkring 90 svenska kvinnor och män varje år.

Utan effektiv behandling är utsikterna för den drabbade mycket dåliga. Längre saknades behandlingsteknologier med reell effekt på överlevnad. Flera forskningsspår prövades inklusive radioaktivt fosfor, strålning av mjälten, borttagande av mjälten, cellgiftsbehandling med ett eller flera läkemedel samt olika kombinationsbehandlingar. Under 1990-talet innebar livstidsbehandling med interferon-alfa förlängd överlevnad för de patienter som tålde behandlingen. Stamcellstransplantation kunde potentiellt bota sjukdomen men var förknippad med betydande risker och förutsatte en matchad donator.

I november år 2001 godkändes ett nytt läkemedel, imatinib, för behandling av personer med KML. Imatinib kan sägas ha omvandlat KML till en kronisk sjukdom som kan hållas i schack med livslång behandling.

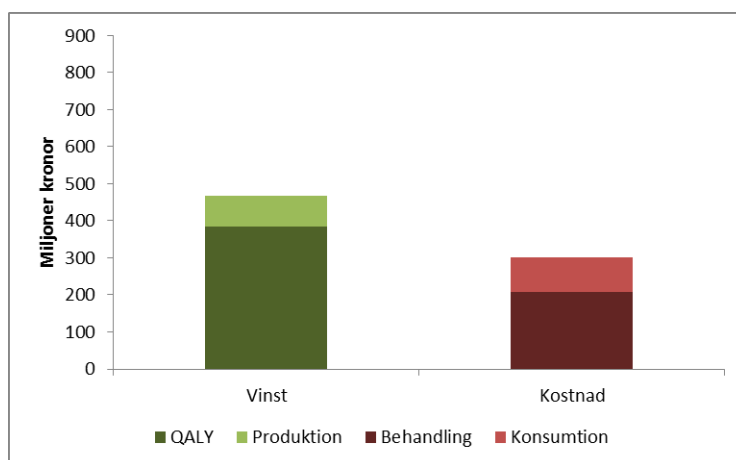
Vi beräknade värdet av det nya läkemedlet imatinib såsom det implementerats i klinisk praxis under de första sex åren efter godkännandet genom att analysera förbättringar i överlevnad. Uppgifter om upplevd livskvalitet för personer med KML hämtades från publicerade studier. Vi utgick från tre tidsperioder som karaktäriserades av vilka behandlingar som var tillgängliga för personer med KML:

- I. Åren 1973–1979 då endast symtomlindrande behandling var möjlig
- II. Åren 1991–1997 då framförallt yngre personer erbjöds behandling med stamcellstransplantation eller interferon-alfa
- III. Åren 2002–2008 då behandling med imatinib var förstahandsval.

Analysen använde uppgifter från Socialstyrelsens cancerregister och dödsorsaksregister samt Nationellt register för Kronisk Myeloisk Leukemi. Vi inkluderade alla åldrar i underlaget.

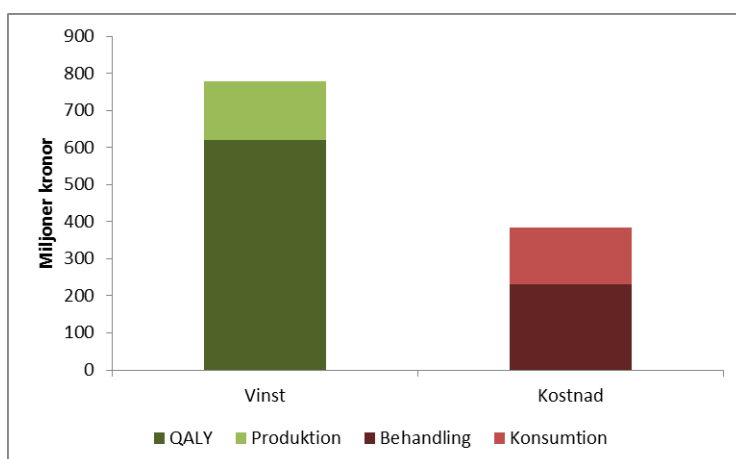
Vi beräknade den förväntade hälsovinsten i form av kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) för personer som behandlats i de tre tidsperioderna. Hälsovinsterna värderades med det skattade värdet av en QALY på 845 000 kronor som baserats på det aktuella värdet på ett statistiskt liv. Vi beräknade värdet av imatinib genom att jämföra utfallet om samtliga insjuknade under ett år skulle erbjudas den behandling som användes under perioden 2002–2008 i relation till behandlingen dels under perioden 1991–1997, dels under perioden 1973–1979

Behandlingarna påverkade livslängden och påverkade 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 behandlingskosten.



Figur 2. Skillnad i värdet av hälsovinst och produktionsvinst samt kostnadsökningar vid behandlingsfördelning i period III jämfört med behandlingsfördelning i period II för personer som under ett år insjuknar i KML. Miljoner kronor. Egna beräkningar. Från rapporten, s. 13.

**Hälsovinsten per person när period III jämfördes med period II beräknades till 5,0 QALYs per person. Den sammanlagda hälsovinsten för alla insjuknade under ett år var cirka 454 QALYs till ett värde av 384 miljoner kronor exklusive produktionsökning och 468 miljoner kronor inklusive produktionsökning på 84 miljoner kronor (Figur 2). Hälso- och produktionsvinsterna åtföljdes av en ökad behandlingskostnad på 209 miljoner kronor och en konsumtionsökning på 92 miljoner kronor. Det innebär en minskad nettoproduktion motsvarande –7 miljoner kronor men sammanlagt ett totalt välfärdsöverskott på 168 miljoner kronor.**



Figur 3. Skillnad i värdet av hälsovinst och produktionsvinst samt kostnadsökningar vid behandlingsfördelning i period III jämfört med behandlingsfördelning i period I för personer som under ett år insjuknar i KML. Miljoner kronor. Egna beräkningar. Från rapporten, s. 14.

Hälsovinsten per person i period III jämfört med den i period I beräknades till 8,2 QALYs. Den sammanlagda hälsovinsten om en kohort som insjuknar under ett år behandlas enligt fördelningen i period III jämfört med en behandlingsfördelning motsvarande den i period I för var enligt beräkningarna 734 QALYs till ett värde av 620 miljoner kronor exklusive produktionsökningen och 779 miljoner kronor inklusive produktionsökningar på 159 miljoner kronor (Figur 3). Vinsterna med de effektivare behandlingarna åtföljs av en ökning i behandlingskostnaden på 231 miljoner kronor och en konsumtionsökning på 153 miljoner kronor. Det innebär en ökning i nettoproduktionen med 7 miljoner kronor och ett sammanlagt välfärdsöverskott motsvarande 396 miljoner kronor.

Sammanfattningsvis kan vi konstatera att utveckling av ny medicinsk teknologi för behandling av KML har inneburit avgörande framsteg för personer som drabbas av sjukdomen. Det välfärdsöverskott som beräknats per årskohort till följd av att imatinib introducerats i behandlingen innehåller beräkningar av förväntad effekt på marknadsarbete. En begränsning är att vi inte beaktat värden av ideellt arbete och hushållsarbete.

## Bakgrund

Vad är värdet av ett nytt läkemedel? Frågeställningen kan rymma flera tolkningar och i SNS litteraturöversikt från år 2011 presenterades olika metoder som tillämpats för att mäta värdet [1]. En central del av värdet av ny medicinsk teknologi såsom nya läkemedel är det värde som kommer individen som använder läkemedlet tillgodo. Inom ekonomiska utvärderingar finns sedan länge etablerade metoder för att skatta värdet av hälsovinster liksom metoder för att fånga andra aspekter såsom färre och/eller mindre allvarliga biverkningar, ökad bekvämlighet och minskad osäkerhet. Svenska myndigheter som Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, och Socialstyrelsen, liksom brittiska National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE, föreskriver att underlag för beslut ska innehålla uppgifter om läkemedels och andra behandlingars värde mätt exempelvis som kvalitetsjusterade levnadsår. Utvärderingen ska också ta hänsyn till att hälsovinster kan variera mellan personer och att biverkningar kan medföra både kostnader och minskade hälsovinster. Ekonomiska utvärderingsmetoder tar också hänsyn till om det föreligger skillnader i kostnader inom sjukvården och i andra sektorer i samhället mellan de behandlingsalternativ som utvärderas. Ekonomiska utvärderingsmetoder används som beslutsunderlag hos TLV för att bedöma om ett läkemedel är kostnadseffektivt och av Socialstyrelsen för beslut om vilka åtgärder som kan ges hög prioritet i de behandlingsrekommendationer som ges i myndighetens nationella riktlinjer.

I den här studien har vi gjort en ekonomisk utvärdering av värdet av imatinib för behandling av personer med kronisk myeloisk leukemi (KML), en sällsynt form av blodcancer som drabbar omkring 90 svenska kvinnor och män varje år. Sjukdomen leder till att vissa onormala vita blodkroppar börjar öka utom kontroll. Utan effektiv behandling är utsikterna för den drabbade mycket dåliga. Under 1970-talet var den relativa femårsöverlevnaden 21 procent, vilket innebär att 4 av 5 personer hade avlidit inom fem år efter diagnos. [2].

Länge saknades behandlingsmetoder med reell effekt på överlevnaden. Flera forskningsspår prövades inklusive radioaktivt fosfor, strålning av mjälten, borttagande av mjälten, cellgiftsbehandling med ett eller flera läkemedel samt olika kombinationsbehandlingar.

Personer som drabbades av KML på 1970-talet gavs symtomlindrande behandling, men denna hade inte någon bromsande effekt på sjukdomsförloppet. Under 1990-talet innebar livstidsbehandling med interferon-alfa förlängd överlevnad för de patienter som tålde behandlingen. Stamcellstransplantation kunde potentiellt bota sjukdomen men var förknippad med allvarliga risker och förutsatte en matchad donator.

I november år 2001 godkändes ett nytt läkemedel, imatinib, för behandling av personer med KML. Imatinib är en tyrokinashämmare (TKI) som verkar genom att hämma tillväxten av cancercellerna. Imatinib kan sägas ha omvandlat KML till en kronisk sjukdom som kan hållas i schack med livslång behandling. En pågående europeisk studie prövar om det är möjligt att för vissa personer uppnå en så stor hämmande effekt efter några års behandling med imatinib att läkemedelsbehandling skulle kunna sättas ut. Resultaten från studien är emellertid inte klara än och i våra analyser betraktar vi behandlingen med det nya läkemedlet som en livslång behandling.

## Syfte

Det övergripande syftet var att beräkna värdet av imatinib för behandling av personer med KML såsom det läkemedlet implementerats i svensk sjukvård under perioden 2002–2008. Värdet av imatinib beräknas i förhållande till två jämförelsealternativ som speglar två tidigare faser i behandlingen i Sverige av personer med KML: 1) närmast föregående fas, under 1990-talet, då stamcellstransplantation respektive interferon alfa var medicinskt möjliga behandlingsalternativ; samt



2) en äldre fas, under 1970-talet, då endast symtomlindrande behandling fanns att tillgå. Vi beräknade även värdet i tre subgrupper uppdelat på ålder vid diagnos.

## Metod och datamaterial

Enligt SNS litteraturöversikt från år 2011 finns det väsentligen två ansatser för att analysera värdet av ny medicinsk teknologi eller nya läkemedel [1]. En ansats är att utgå från sammanslagna 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. Vi har använt denna så kallade topdown-ansats i denna rapport. Analyserna jämförde sammanlagd överlevnad för personer med KML i tre tidsperioder som representerade tre stadier i utvecklingen och implementeringen av ny medicinsk teknologi i behandlingen av personer med KML:

- I. tidsperioden 1973–1979 då endast symtomlindrande behandling var möjlig
- II. tidsperioden 1991–1997 då framförallt yngre personer erbjöds behandling med stamcellstransplantation eller interferon-alfa
- III. tidsperioden 2002–2008 då behandling med imatinib var förstahandsval.

Utgångspunkten var att jämföra överlevnaden för samtliga patienter i de tre perioderna. Analysen är byggd kring resultatet av behandlingsteknologier såsom de implementerats i Sverige. Upplägget skiljde sig därför från randomiserade kliniska studier som endast inkluderar utvalda patienter. Tidsperioderna har valts för att så långt det är möjligt renodla effekterna av respektive behandlingsregim. Vi definierade varje tidsperiod så att behandlingsregimen speglade en väl etablerad klinisk rutin utan att nästa teknologisteg hade introducerats. Hänsyn tas till att både cancervård och förväntad livslängd har förbättrats under perioden. För att identifiera perioderna har vi använt nationella register och sjukhusregisterdata.

Nyckelvariabler i beräkningarna var överlevnad från fyra decennier enligt nationella register över personer med KML, teknologianvändning från klinisk praxis och register samt publicerade livskvalitetskattningar.

## Modell

Vi använde en kohortmodell med livstidsperspektiv för att värdera utfallet för tre lika stora kohorter, en för varje teknologiperiod. Varje kohort fördelades i tre åldersgrupper enligt observerad ålder vid insjuknande (<50 år, 50–69 år och 70+ år). En ytterligare uppdelning i grupper utöver ålder och tidsperiod skulle gjort skattningen av överlevnaden osäkrare på grund av få personer i varje delgrupp. Modellen tillät att fördelningen av överlevnad, livskvalitet och behandling skiljde sig mellan åldersgrupperna i respektive tidsperiod.

KML är en progressiv sjukdom som utvecklas från en kronisk fas till en akut fas. Den akuta fasen karaktäriseras av ökad sjukdomsaktivitet och behov av intensifierad behandling. Modellen använde ett förenklande antagande där personer som avlider med diagnosen KML antogs befinna sig i akut fas under sista levnadsåret. I de fall då personen dog av annan orsak antogs personen befinna sig i kronisk fas hela livet. Modellen gav varje åldersgrupp från varje tidsperiod den behandlingsfördelning som observerats i svenska registerdata. Från den publicerade litteraturen hämtades livskvalitetsvikter för varje behandlingstyp. Personer i akut fas antogs ha samma livskvalitet oavsett tidigare behandling.

Modellen beräknade både vunna levnadsår och kvalitetsjusterade levnadsår. Diskonterade värden användes, vilket innebär att framtida vinster väger relativt sett mindre. En diskonteringsränta på tre

procent har använts. Känslighetsanalys utfördes genom att osäkra variabler varierades och effekten på resultatet rapporterades.

## Överlevnad

Uppgifter om alla personer som diagnostiserats med KML hämtades från Socialstyrelsens cancerregister och dödsorsaksregister för tidsperioden 1 januari 1973 till 31 december 2008. Samtliga personer följdes från diagnos till dödsfall, emigration eller till sista uppföljningstidpunkt, 31 december 2009. I modellen justerades överlevnaden i tidsperiod I och II med hänsyn till att den förväntade livslängden i den övriga befolkningen ökat med tiden, så att bakgrundspopulationen i period I och II skulle se ut som den gjorde i period III.

Registren gav oss möjlighet att följa personerna med KML under 6–17 års tid beroende på tidsperiod och åldersgrupp. Vi använde dessa data så länge 40 eller fler personer i respektive grupp var vid livet, därefter prognostiserade vi överlevnaden utifrån överlevnaden under föregående fem år och överlevnaden i bakgrundspopulationen. På detta sätt kunde vi beräkna det genomsnittliga antalet levnadsår för personer i de tre åldersgrupperna som insjuknade i KML i olika perioder.

## Behandling

Fördelningen av behandlingar i varje period byggde på nationella registerdata samt svensk klinisk praxis och visas i tabell 1 [2]. Vi analyserade fyra behandlingsmöjligheter: imatinib som bara fanns tillgängligt i period III; stamcellstransplantation och interferon-alfa som var tillgängligt både i period II och III; samt symtomatisk behandling som var tillgänglig i samtliga tre tidsperioder.

Tabell 1. Procentuell behandlingsfördelning per åldersgrupp och per period.

	Imatinib	Interferon- alfa	Symtom- lindrande	Stamcells- transplantation
<b>Period I</b>				
<50	–	–	100	–
50–69	–	–	100	–
70+	–	–	100	–
<b>Period II</b>				
<50	–	21	39	40
50–69	–	25	59	15
70+	–	9	91	0
<b>Period III</b>				
<50	75	5	10	10
50–69	74	6	15	4
70+	47	5	48	0

För period III beräknade vi behandlingsfördelningen utifrån en rapport om förstavsbehandling och antal genomförda transplantationer under första året under perioden 2002–2006 [3].

Liknande rapporter finns inte för de andra två tidsperioderna. Istället användes fördelningen mellan interferon-alfa, transplantation och symtomatisk behandling under perioden 2002–2004 för att skatta

behandlingsfördelningen i period II [4]. I period I kunde personer med KML endast erbjudas symtomlindrande behandling.

## Livskvalitet

Vi använde preferensbaserade livskvalitetsvikter för att beräkna livskvalitetsjusterade levnadsår (QALY) utifrån levnadsåren (tabell 2). Få publicerade studier har mätt livskvaliteten för personer med KML som undergår de behandlingar som analyseras i denna studie med instrument anpassade för att ta fram underlag till hälsoekonomiska utvärderingar, exempelvis EQ-5D. En internationell randomiserad studie rapporterade livskvalitet hos 436 personer som behandlats med imatinib respektive interferon-alfa för KML med instrumentet EQ-5D [5]. Vi hämtade även livskvalitet för personer i akut fas från denna studie.

Tabell 2. Redovisning av publicerade livskvalitetsvikter och skattade åldersrelaterade livskvalitetsvikter som använts i modellanalysen.

	Publicerade			Skattade		
	Vikt	Medianålder	Referens	<50	50-69	70+
<b>Kronisk fas</b>						
Imatinib	0,85	50	[6]	0,88	0,85	0,79
Interferon-alfa	0,75	51	[6]	0,78	0,75	0,69
Symtomlindrande behandling	0,85	50	[6]	0,88	0,85	0,79
Stamcells-transplantation						
14 dagar	0,42	50	[7]	0,43	0,42	-
3 månader	0,77	50	[7]	0,80	0,77	-
År 1	-	-		0,75	0,74	-
År 2+	0,82	34	[8, 9]	0,80	0,77	-
<b>Akut fas</b>						
Alla behandlingar	0,60	51	[6]	0,62	0,59	0,55

För stamcellstransplantation och symtomlindrande behandling fanns inga publicerade studier som mätt livskvaliteten med EQ-5D hos personer med KML. En schweizisk studie rapporterade långsiktig livskvalitet hos 124 personer som behandlats med stamcellstransplantation för leukemi med ett annat instrument som vi räknade om till EQ-5D [8]. Livskvaliteten under första året efter stamcellstransplantation beräknades utifrån samma studie samt en nederländsk studie som mätt livskvalitet hos personer som genomgått en annan typ av stamcellstransplantation för Hodgkins lymfom med EQ-5D.

Litteraturgenomgången fann inte några livskvalitetsvikter för personer med KML och symtomatisk behandling. Symtomatisk behandling innebär bland annat smärtlindring och har inte biverkningar på det sätt som exempelvis rapporteras om interferon-alfa. För modellanalysen valde vi att anta livskvalitetsvikter motsvarande de som använts för personer som behandlades med imatinib.

Samtliga livskvalitetsvikter åldersjusterades så att de hade samma relativa skillnader som i en svensk befolkningsstudie [10]. Därefter skattades antalet QALYs i varje åldersgrupp och period utifrån det genomsnittliga antalet levnadsår.

## **Det monetära värdet av hälsovinsten**

Det monetära värdet av hälsovinsten beräknades utifrån en värdering av ett statistiskt liv från trafiksektorn [11]. Värderingen grundar sig på individers betalningsvilja för att minska risken för dödsfall eller skador från studier som omfattade nästan 7 000 personer i Sverige [12]. 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 [13] och motsvarar ungefär 845 000 kronor [11].

## **Produktionsförändringar**

Eftersom behandlingarna påverkar livslängden så kan de även förväntas ha effekt på möjligheterna att delta i arbetslivet och därmed på produktionen. Det saknas uppgifter i publicerade studier och i register om faktiskt arbetsmarknadsdeltagande för personer med KML. I vår modellanalys gjorde vi ett schablonantagande att personer med KML i kronisk fas endast arbetar 75 procent i relation till bakgrundsbefolkningen i samma ålder samt att personer i akut fas inte arbetade alls.<sup>1</sup> Den förväntade produktionen i olika åldrar beräknades utifrån åldersrelaterad arbetsinkomst för heltidsanställda, inklusive sociala avgifter, förvärvsfrekvens samt aktivitetsgrad [14, 15]. Metoden innebar att även personer över den lagstadgade pensionsåldern 65 år antogs kunna delta på arbetsmarknaden.

## **Hälsovinst**

Värdet av ett nytt läkemedel beror på vilket jämförelsealternativ som används. Vi jämförde hälsovinsten för en genomsnittlig person som insjuknade i KML och behandlades som i period III dels med en person som behandlades som i period II, dels med en person som behandlades som i period I.

## **Hälsovinst för en årskohort**

Vad är då värdet av det nya läkemedlet imatinib för en förväntad årskohort som insjuknar i KML idag? Det årliga genomsnittet insjuknade i KML i Sverige under åren 1990–2009 var 90 personer [16]. Vi beräknade värdet genom att jämföra det skattade utfallet om en årskohort omfattande 90 personer skulle erbjudas den behandlings om fanns i period I, period II eller period III. Vi antog att patienterna skulle haft en åldersrelaterad förväntad livslängd motsvarande befolkningsgenomsnittet år 2010 om de inte insjuknat i KML.

## **Välfärdsöverskott**

Vinsterna motsvaras av kostnader. Behandlingskostnader för provtagning, läkemedel, transplantation, läkarbesök och vård dagar skattades från svensk klinisk praxis och uttrycktes i 2011 års prisnivå. Utöver detta hämtades den förväntade konsumtionen i olika åldrar från en svensk studie och räknades om till 2011 års prisnivå [17]. Vi antog att konsumtionen var densamma som hos normalbefolkningen i samma ålder. Nettoproduktionen beräknades därefter som differensen mellan produktion och konsumtion. Välfärdsöverskottet i sin tur beräknades utifrån det monetära värdet av hälsovinsten plus nettoproduktionen minus behandlingskostnaderna.

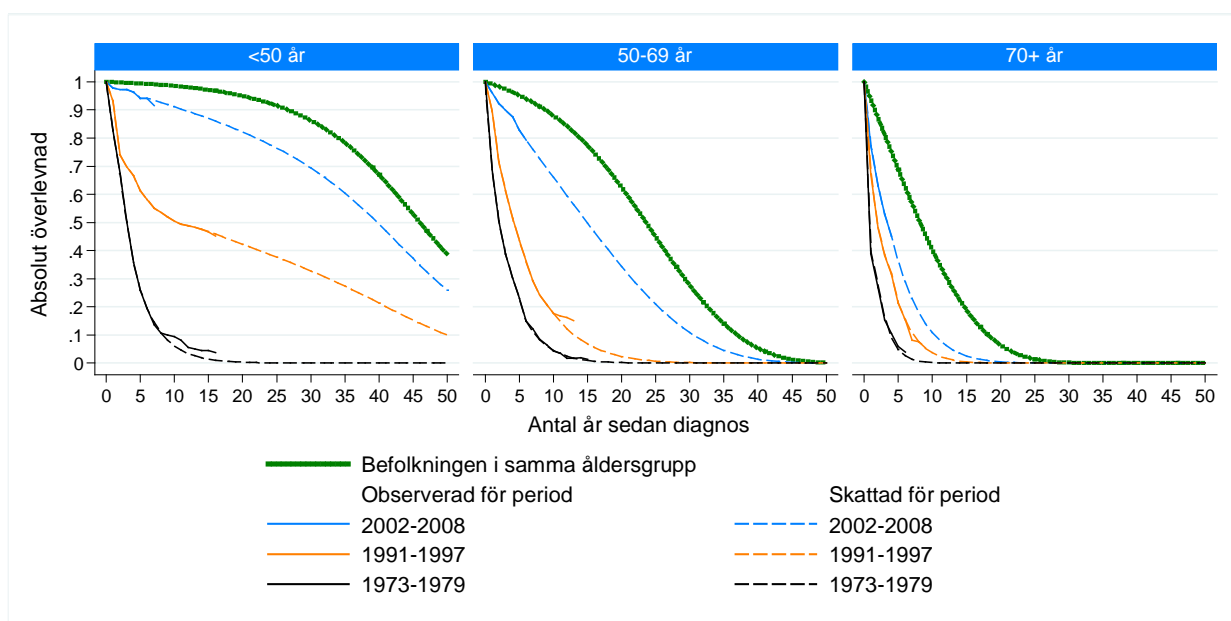
Det välfärdsöverskott som beräknats per årskohort till följd av att imatinib introducerats i behandlingen av kronisk myeloisk leukemi och redovisas i rapporten innehåller beräkningar av förväntad effekt på marknadsarbete. I beräkningarna beaktade vi inte värden till följd av ideellt arbete, hushållsarbete och andra icke-marknadsrelaterade verksamheter.

---

<sup>1</sup> Detta byggde på en bedömning av de kliniskt verksamma i författargruppen enligt deras erfarenheter från sjukvården i Sverige.

## Resultat

Figur 1 visar faktisk (heldragna linjer) och skattad (streckade linjer) överlevnad för tre tidsperioder för tre åldersgrupper samt överlevnaden för motsvarande bakgrundsbefolkning. Som kan ses var utsikterna dystra för den som drabbades av KML under 1970-talet oavsett ålder (svarta linjer). Personer som insjuknade i KML före 50 års ålder förlorade allra flest levnadsår jämfört med den genomsnittliga förväntade livslängden i åldersgruppen. Femårsöverlevnad för personer under 50 år var nästan lika dålig som den hos personer mellan 50 och 69 år; 26 procent jämfört med 23 procent.



Figur 1. Observerad (heldragna linjer) och skattad överlevnad (streckade linjer) för personer med KML samt bakgrundsbefolkningen i samma ålder.

Det var inte förrän efter introduktionen av interferon-alfa och stamcellstransplantation som utsikterna för personer med KML förbättrades på ett betydande sätt. Förbättringen under 1990-talet gällde framförallt personer under 50 år (Figur 1, orange linje). Stamcellstransplantation utfördes på cirka 40 procent av personer under 50 års ålder, cirka 15 procent av personer mellan 50 och 69 år och inte alls på personer som var 70 år eller äldre. Det är också motsvarande andelar som uppvisar en god långtidsöverlevnad i de olika åldersgrupperna.

I och med introduktionen av läkemedlet imatinib i period III förbättrades överlevnaden för alla tre åldersgrupper. Särskilt markant var förbättringen för personer under 70 år (Figur 1, blå linjer). Cirka 75 procent av personer under 70 år behandlades med imatinib i period III, medan knappt hälften av personer som var 70 år och äldre fick imatinib under de första sex åren som läkemedlet var tillgängligt. Det lodräta avståndet till de gröna linjerna i Figur 1 illustrerar det kvarvarande gapet till befolkningsgenomsnittets överlevnad i motsvarande åldersgrupper.

Tabell 3. Förväntad genomsnittlig hälsovinst mätt som odiskonterade levnadsår, diskonterade QALYs samt det diskonterade nuvärdet av förväntad produktion i tusentals kronor i ett livtidsperspektiv för personer som insjuknar KML vid behandling såsom den gavs i period I, II samt III.

Hälsovinster	Period			Skillnad	
	I	II	III	III vs II	III vs I
<b>Samtliga</b>					
Levnadsår	2,9	9,2	18,5	9,3	15,6
QALY	2,1	5,2	10,3	5,0	8,2
Produktion	422	1 252	2 190	938	1 768
<b>Ålder vid insjuknande</b>					
<b>&lt;50 år</b>					
Levnadsår	3,9	19,3	35,6	16,3	31,7
QALY	2,9	9,9	18,0	8,1	15,0
Produktion	823	3 070	5 279	2 210	4 456
<b>50-69 år</b>					
Levnadsår	3,2	5,8	16,0	10,2	12,8
QALY	2,3	3,9	9,9	6,0	7,6
Produktion	440	762	1 416	655	976
<b>70+ år</b>					
Levnadsår	1,5	3,1	4,5	1,4	3,0
QALY	1,1	2,1	3,1	1,0	2,0
Produktion	6	13	17	4	10

Tabell 3 visar antalet vunna levnadsår samt nuvärdet av hälsovinsten i form av diskonterade QALYs samt förväntat värde av ökad produktion beroende på ökad överlevnad. Tabellen visar resultaten för respektive period och som skillnad mellan period III och de två föregående perioderna. Antalet QALYs är i samtliga fall lägre än antalet levnadsår. Det förklaras av att QALY beräknats genom att levnadsåren har viktats med livskvalitetsvikter som ligger under ett och därefter diskonterats så att framtida levnadsår väger relativt sett mindre än nutida levnadsår.

Behandlingen i period III innebar en genomsnittlig hälsovinst på 5,0 QALYs per person och en produktionsökning på cirka 940 000 kronor jämfört med behandlingen i period II. Jämfört med period I så innebar behandlingen i period III en hälsovinst på 8,2 QALYs per person och en produktionsökning på nästan 1,8 miljoner kronor. Hälsovinstererna för personer mellan 50 och 69 år var jämförbara med hälsovinstererna för personer under 50 år när period III jämfördes med period II (6,0 jämfört med 8,1 QALYs). Detta beror förmodligen på att flera personer under 50 år framgångsrikt behandlades med stamcellstransplantation i period II. När period III jämförs med period I är

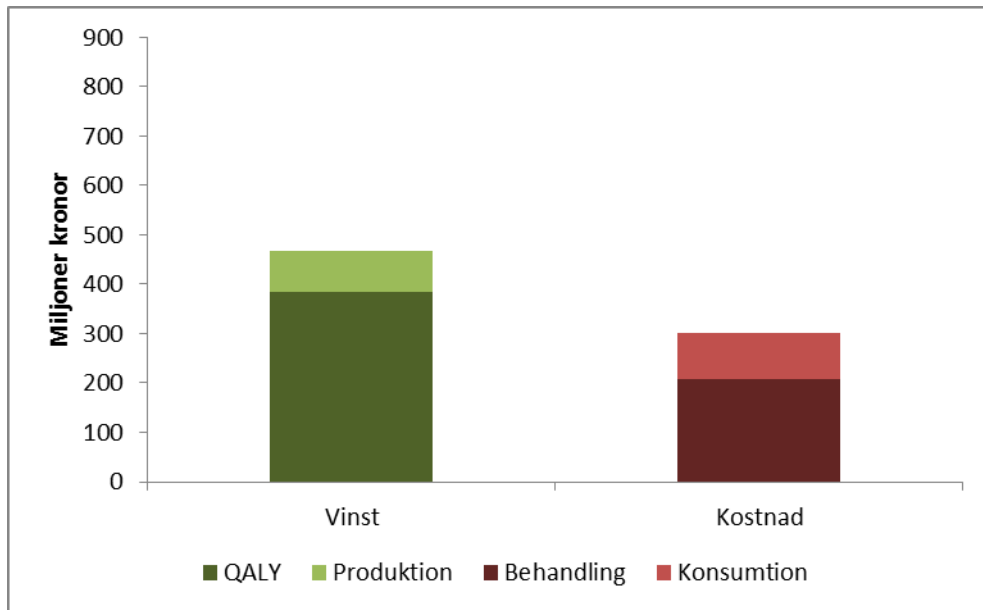
skillnaden mellan åldersgrupperna betydligt större (7,6 jämfört med 15 QALYs). Detta beror på att endast symptomlindrande behandling gavs även till personer under 50 år under period I.

Produktionsvinsterna kommer framförallt från behandling av personer i gruppen under 50 år eftersom de har flest yrkesverksamma år kvar. Produktionsvinsterna är därmed måttliga i gruppen mellan 50 och 69 år och mycket små bland personer 70 år eller äldre som huvudsakligen är pensionerade.

Tabell 4. Hälsovinsten för samtliga insjuknade under ett år, i form av sammanlagda diskonterade QALY-vinster och dess monetära värde, sammanlagd diskonterad produktionsvinst samt det monetära värdet av QALY- och produktionsvinster. Miljoner kronor.

	Periodjämförelse	
	III vs II	III vs I
QALY-vinst	454	734
Monetärt värde av QALY-vinst	384	620
Produktionsvinst	84	159
Totalt monetärt värde	468	780

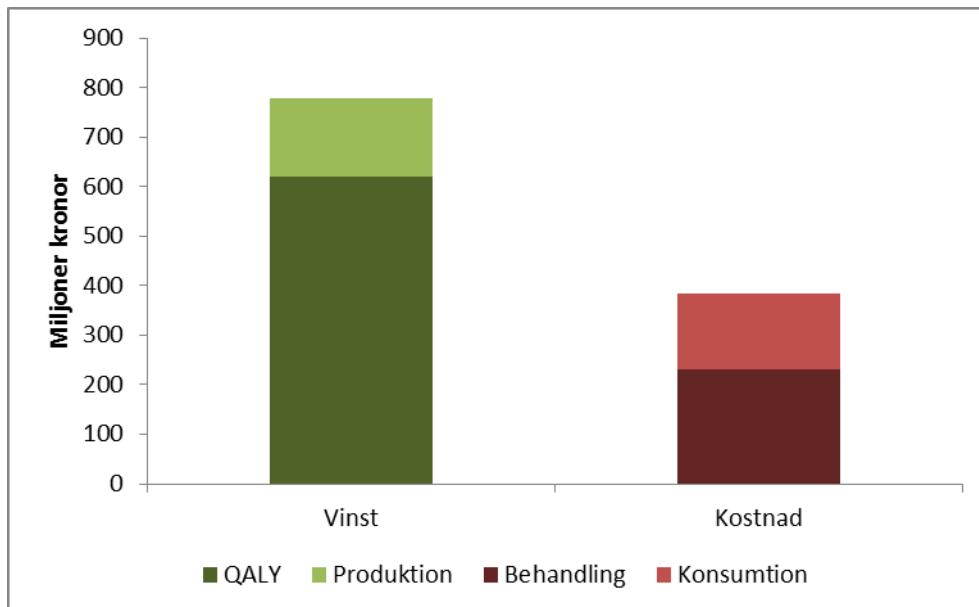
Tabell 4 visar nuvärdet av hälsovinsterna för alla personer som insjuknar under ett år och behandlats som i period III jämfört med behandling dels i period II och dels i period I. Värdet av imatinib beror på vad alternativet är. När jämförelsealternativet är period II så var sammanlagda nuvärdet för alla personer som insjuknade under ett år cirka 450 QALYs till ett monetärt värde av 380 miljoner kronor utan produktionsvinster och 470 miljoner kronor med produktionsvinster. Enligt våra beräkningar svarade produktionsvinsterna därmed för omkring en femtedel av det totala värdet av imatinib jämfört med den behandling som fanns tillgänglig under den tidigare fasen på 1990-talet då stamcells-transplantationer visade sig vara framgångsrikt för yngre personer. När jämförelsealternativet istället är period I då enbart symptomlindrande behandling kunde erbjudas, var det sammanlagda nuvärdet för alla personer som insjuknade under ett år cirka 730 QALYs till ett monetärt värde av 620 miljoner kronor utan produktionsvinster och 780 miljoner kronor med produktionsvinster.



Figur 2. Skillnad i värdet av hälsovinst och produktionsvinst samt kostnadsökningar vid behandlingsfördelning i period III jämfört med behandlingsfördelning i period II för personer som under ett år insjuknar i KML. Miljoner kronor. Egna beräkningar.

Den genomsnittliga hälsovinsten på 384 miljoner och produktionsökningen på 84 miljoner kronor när period III jämförs med period II motsvarades av en behandlingskostnad på 209 miljoner och en konsumtionsökning på 92 miljoner kronor (Figur 2). Det betyder att den förväntade ökningen av konsumtion till följd av att överlevnaden för personer med KML ökat dramatiskt delvis men inte helt kompenseras av en ökad produktion och nettoproduktionen var negativ, -7 miljoner kronor. Det beräknade värdet av ökad produktion beror på att mer än hälften av de personer som insjuknar befinner sig i förvärvsaktiv ålder. I ett samhällsperspektiv innebar emellertid behandlingen ett totalt välfärdsöverskott på 168 miljoner kronor då vi också inkluderade värdet av hälsovinsterna. Vi noterade också att behandlingskostnaderna för imatinib står för en betydande andel av de totala kostnaderna i ett livstidsperspektiv. En förklaring till detta är att behandlingen är livslång. Det beror också på att föreliggande modellanalys utgått från det nu gällande priset på imatinib. År 2016 går patentet på imatinib ut och det långsiktiga priset kan komma att vara lägre än det vi räknat med.





Figur 3. Skillnad i värdet av hälsovinst och produktionsvinst samt kostnadsökningar vid behandlingsfördelning i period III jämfört med behandlingsfördelning i period I för personer som under ett år insjuknar i KML. Miljoner kronor. Egna beräkningar.

När period III jämförs med period I motsvaras den genomsnittliga hälsovinsten på 620 miljoner och produktionsökningen på 159 miljoner kronor av en behandlingskostnad på 231 miljoner och en konsumtionsökning på 153 miljoner kronor (Figur 3). Det innebär en nettoproduktion på 7 miljoner och ett totalt välfärdsöverskott på 396 miljoner kronor.

## Diskussion

Utveckling av ny medicinsk teknologi för behandling av kronisk myeloisk leukemi har inneburit avgörande framsteg för de personer som drabbas. När vinsterna räknas i levnadsår kan vi förenklat säga att patienterna i genomsnitt fick tre gånger så många levnadsår efter diagnos med kombinationen interferon-alfa och stamcellstransplantationer som med den tidigare symtomatiska behandlingen. Den genomsnittliga livslängden fördubblades därefter med introduktionen av imatinib. Det är värt att notera att vår studie speglar en period då upptaget av imatinib ökade snabbt, framförallt bland personer upp till 70 år. De realiserade hälsovinsterna som vi beräknat i denna studie byggde på den sammansättning av behandlingsalternativ som faktiskt implementerats. Efter år 2008 har upptaget av imatinib och andra tyrokinashämmare ökat ytterligare, men uppföljningstiden var för kort för att kunna inkluderas i denna analys.

Enligt svensk statistik för de senaste 20 åren är det ungefär 90 personer som insjuknar i KML varje år och mer än hälften insjuknar i förvärvsaktiv ålder. Värdet av det nya läkemedlet imatinib i behandlingen av KML beror på vad man väljer att jämföra det med. Vi jämförde dels med det näst bästa alternativet som är det traditionella sättet i ekonomiska utvärderingar, dels med de förutsättningar som fanns på 1970-talet innan viktiga framsteg inom behandlingen av KML gjorts. Det näst bästa alternativet definierade vi utifrån behandlingsfördelningen på 1990-talet då både interferon-alfa och stamcellstransplantationer gavs då det var medicinskt möjligt till personer med KML. Hälsovinsten var då i genomsnitt 5 QALYs per person och för en årskohort motsvarade det cirka

450 QALYs till ett värde av omkring 380 miljoner kronor exklusive produktionsökningar och 470 miljoner kronor inklusive produktionsökning. Värdet av det nya läkemedlet imatinib blev större då vi använde 1970-talets behandlingsmöjligheter som jämförelsealternativ. Det totala monetära värdet ökade då till 780 miljoner kronor.

Vi använde en topdown-ansats för att beräkna värdet av det nya läkemedlet imatinib. En utmaning för analyser utifrån topdown-ansatsen är att särskilja vilken andel av hälsovinsten som beror av utveckling av ny medicinsk teknologi och vad som beror på exempelvis förbättrade levnadsförhållanden i allmänhet i de fall då analysen jämför olika tidsperioder. Eftersom vår analys avsåg en specifik patientgrupp kunde vi jämföra utvecklingen för personer med KML med den för befolkningen i allmänhet. Resultaten som presenteras här bygger på antagandet att förändringar i levnadsförhållanden skulle beröra personer med KML i samma utsträckning som andra personer i samma åldersgrupp. Denna justeringsmöjlighet finns när topdown-ansatsen tillämpas på en specifik patientgrupp.

Exemplet KML berättar om värdet av att fortsätta hitta nya vägar att upptäcka och behandla sjukdomar. Just denna utveckling kan användas för att i efterhand reflektera kring betydelsen av en fortgående utvecklingsprocess som prövar nya alternativ för att förbättra människors hälsa. De bistra utsikter som fanns för den som drabbades av KML på 1970-talet har sannolikt varit en viktig förklaring till att flera alternativa vägar prövats. En betydande möjlighet öppnades i slutet av 1980-talet då stamcellstransplantationer började genomföras.

Stora teknologisprång skulle kunna innebära att samhällets beslutsfattare vill stanna upp och dra fullt ut nytta av de investeringar som gjorts. Stora teknologisprång, som stamcellstransplantationer till personer som var unga och hade lämpliga donatorer jämte möjligheten att erbjuda läkemedlet interferon-alfa till de som inte fick alltför stora biverkningar, hade kunnat innebära att utvecklingsenergin riktades åt annat håll. I fallet med KML kom dock ytterligare ett teknologisprång ett decennium senare i form av imatinib vilket innebär att en betydligt större andel av de som insjuknar i KML kan behandlas framgångsrikt.

Endast patienter med matchad donator kunde behandlas framgångsrikt med stamcellstransplantation, medan upp emot 70 procent av patienterna fick imatinib under åren 2002–2008. Andelen som behandlas med imatinib har ökat ytterligare efter år 2008 och nya läkemedel med liknande verkningsmekanism (tyrokinashämmare, TKI) har utvecklats för behandling av personer med KML. Under åren 2007–2010 behandlades praktiskt taget alla under 70 år (93 procent) och den absoluta merparten av dem som var 70 år eller äldre (80 procent) med imatinib eller annan TKI [18]. Denna utveckling kunde vi inte inkludera i våra analyser eftersom uppföljningstiden för den ökade implementeringen ännu är så kort. Däremot är det angeläget att en uppföljning av de förändrade behandlingsmönstren genomförs.

Exemplet med KML illustrerar att det kan finnas en etisk dimension vid valet mellan teknologier. Den näst bästa teknologin, stamcellstransplantation, innebär också stora vinster för personer som är aktuella för behandlingen och där behandlingen lyckas. Ingreppet innebär emellertid också en för individen icke-försumbar risk för transplantationsrelaterad dödlighet samtidigt som säkrare alternativ existerar [19]. För behandling av KML finns alltså flera behandlingar där hälsovinsterna har olika karaktär och risker.

## Referenser

1. Gerdtham UG, Persson U, Steen Carlsson K. Värdet av nya läkemedel - en förstudie. Studieförbundet näringsliv och samhälle; 2011.
2. Björkholm M, Ohm L, Eloranta S, Derolf A, Hultcrantz M, Sjöberg J, Andersson T, Hoglund M, Richter J, Landgren O, Kristinsson SY, Dickman PW. Success story of targeted therapy in chronic myeloid leukemia: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2008. *Journal of Clinical Oncology*, 2011. 29(18):2514-20.
3. Blodcancerregistret, nationellt register för Kronisk Myeloisk Leukemi (KML): Redovisning av material 2002-2008. Regionalt Onkologiskt Centrum i Uppsala/Örebroregionen; 2010.
4. Blodcancerregistret, nationellt register för Kronisk Myeloisk Leukemi (KML): Redovisning av material 2002-2004. Regionalt Onkologiskt Centrum i Uppsala/Örebroregionen; 2006.
5. Hahn EA, Glendenning GA, Sorensen MV, Hudgens SA, Druker BJ, Guilhot F, Larson RA, O'Brien SG, Dobrez DG, Hensley ML, Cella D. Quality of life in patients with newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia on imatinib versus interferon alfa plus low-dose cytarabine: results from the IRIS Study. *Journal of Clinical Oncology*, 2003. 21(11):2138-46.
6. Reed SD, Anstrom KJ, Ludmer JA, Glendenning GA, Schulman KA. Cost-effectiveness of imatinib versus interferon-alpha plus low-dose cytarabine for patients with newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Cancer*, 2004. 101(11): s. 2574-83.
7. van Agthoven M, Vellenga E, Fibbe WE, Kingma T, Uyl-de Groot CA. Cost analysis and quality of life assessment comparing patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation or autologous bone marrow transplantation for refractory or relapsed non-Hodgkin's lymphoma or Hodgkin's disease: a prospective randomised trial. *European journal of cancer*, 2001. 37(14):1781-9.
8. Bieri S, Roosnek E, Helg C, Verhopen F, Robert D, Chapuis B, Passweg J, Miralbell R, Chalandon Y. Quality of life and social integration after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone marrow transplantation*, 2008. 42(12):819-27.
9. Cheung YB, Thumboo J, Gao F, Ng GY, Pang G, Koo WH, Sethi VK, Wee J, Goh C. Mapping the English and Chinese versions of the Functional Assessment of Cancer Therapy-General to the EQ-5D utility index. *Value in health*, 2009. 12(2):371-6.
10. Burström K, Rehnberg C. Hälsorelaterad livskvalitet i Stockholms län 2002. Resultat per åldersgrupp och kön, utbildningsnivå, födelseland samt sysselsättningsgrupp - en befolkningsundersökning med EQ-5D. Centrum för folkhälsa, Stockholms läns landsting, Enheten för socialmedicin och hälsoekonomi; 2006.
11. 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 läkemedelseförmånsverket; 2010.
12. Hultcrantz L, Svensson M. Värdet av liv. *Ekonomisk debatt*, 2008. 2:5-16.
13. Persson U, Hjelmgren J. Hälso- och sjukvården behöver kunskap. *Läkartidningen*, 2003. 100(43):3436-7.
14. Hushållens ekonomi (HEK). Nedladdad från: [www.scb.se](http://www.scb.se) 28 februari 2012. Statistiska centralbyrån; 2011.
15. Arbetskraftsundersökningarna (AKU). Nedladdad från: <http://www.scb.se/> 28 februari 2012. Statistiska centralbyrån; 2011.
16. Cancerstatistik . Nedladdad från <http://www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas> 26 april 2012. Socialstyrelsen; 2012.
17. Ekman M. Studies in health economics: Modelling and data analysis of costs and survival. Doktorsavhandling. Stockholm School of Economics; 2002.
18. Blodcancerregistret, nationellt register för Kronisk Myeloisk Leukemi (KML): Redovisning av material 2002-2010. Regionalt Onkologiskt Centrum i Uppsala/Örebroregionen; 2011.
19. Oyekunle A, Klyuchnikov E, Ocheni S, Kroger N, Zander AR, Baccarani M, Bacher U. Challenges for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitors. *Acta Haematologica*, 2011. 126(1):30-9.