

10. Ekonomiska aspekter på cytostatikabehandling – kostnadseffektivitet

Sammanfattning och slutsatser

- Flera internationella studier och en svensk belyser kostnadseffektiviteten av olika cytostatikabehandlingar. Kvaliteten hos flertalet av studierna är tveksam. En del av dem har jämfört cytostatisk behandling med ingen cytostatisk behandling. Flertalet studier har dock jämfört två eller flera olika cytostatikabehandlingar. Kostnaderna har sedan jämförts med eventuella skillnader i behandlingsresultat. Utvärderingsmättet har mestadels varit kostnad per vunnet, ibland kvalitetsjusterat, levnadsår.
- Resultaten från studierna varierar med behandling och indikation. I enstaka studier medför cytostatikabehandling besparingar när hänsyn tas till samtliga relevanta kostnader. I de flesta studierna kostar det dock mer att behandla med cytostatika än att inte göra det.
- De studier som har en åtminstone rimligt hög kvalitet visar att kostnaden per vunnet levnadsår för flertalet cytostatikabehandlingar med förhållandevis begränsad effekt är mellan 100 000 och 250 000 kronor. Med begränsad effekt menas i detta fall att medelöverlevnaden förlängs med högst några månader eller att andelen som blir botad understiger 10 procent i de fall behandlingen ges förebyggande, så kallad adjuvant behandling. Några beräkningar av kostnadseffektiviteten vid mer effektiva cytostatikabehandlingar har inte rapporterats i litteraturen.
- Det finns ingen samstämmig uppfattning om vilken kostnad per vunnet levnadsår som kan anses vara rimlig inom hälso- och sjukvården. Därför är det oklart vad som ska betraktas som en kostnadseffektiv behandling. De beräknade kostnaderna för de begränsat effektiva behandlingarna ligger dock på samma nivå som för redan etablerade behandlingar för andra sjukdomar.

- Skattningarna av kostnadseffektiviteten är i flertalet studier mycket osäker och måste därför tolkas försiktigt. För att få en bättre bedömning krävs också fler studier som är utförda i Sverige, då det av flera skäl är svårt att överföra resultaten från internationella studier till svenska förhållanden.

Introduktion

Detta kapitel ger en litteraturoversikt över hälsoekonomiska studier av cytostatikabehandling vid de diagnoser som ingår i SBU-rapporten: äggstockscancer, tjock- och ändtarmscancer, magsäckscancer, bukspottkörtelcancer, urinblåsecancer, bröstcancer, lungcancer, lymfom och leukemier. Dessutom har en genomgång gjorts av läkemedelsbehandling för att förebygga illamående i samband med cytostatikabehandling, så kallad antiemetisk behandling.

Det bör observeras att det i flera avsnitt anges entydiga effekter av och kostnader för vissa behandlingar, t ex överlevnadsvinster av benmärgstransplantation. De angivna effekterna bygger oftast på enstaka studier eller antaganden som används i modeller för kostnadsberäkningar. Effekterna ska inte betraktas som projektgruppens värdering av den speciella behandlingen ifråga. För sådan värdering hänvisas till diagnoskapiteln och deras sammanfattningar.

Metodologiska aspekter

Samtliga ekonomiska effektivitetsstudier utom en var från andra länder än Sverige. Vid presentationen av dessa studier redovisas kostnaderna i nationella valutor, men de konverteras också till svenska kronor i 1995 års prinsnivå. Vid omvandlingen till svenska kronor togs hänsyn till valutornas köpkraft genom att så kallade köpkraftspariteter för BNP användes för det år då studien utfördes.

Det finns flera svagheter med en sådan ansats. Relativpriserna mellan olika områden inom hälso- och sjukvården skiljer sig mellan länder. Exempelvis var kostnaden för ett läkemedel mot magsår, misoprostol, 50 procent högre i USA än i Sverige men kostnaden för att behandla

magsår var ännu högre; för kirurgi exempelvis mer än sju gånger högre. Även klinisk praxis kan variera mellan länder, något som påverkar resurstnyttjandet och kanske också behandlingsresultatet. Sådana skillnader förekommer inom andra områden och det finns goda skäl att tro att de också finns beträffande cancerbehandlingar. Därför måste överföringar av hälsoekonomiska studier från ett land till ett annat utan att hänsyn tas till skillnader i relativpriser, klinisk praxis och förmodligen också patientföljsamhet tolkas försiktigt. Studier utförda i andra länder ger förmodligen ändå en grov första skattning av kostnadseffektiviteten.

Äggstockscancer

Utgifterna för ett cytostatikum, paclitaxel (Taxol®), har ökat markant sedan det introducerades i Sverige i mitten av 1990-talet. Paklitaxel är det enskilda cytostatikum som sedan 1995 har kostat mest. En av huvudindikationerna för paklitaxel är avancerad äggstockscancer.

Fyra ekonomiska utvärderingar där paklitaxel används som primärbehandling vid äggstockscancer har publicerats [7,16,36,38]. Perspektivet är hälso- och sjukvårdssektorns. I en klinisk randomiserad studie [37], behandlades 386 kvinnor med antingen paklitaxel och cisplatin (PC) eller cyklofosamid och cisplatin (CC). Studien rapporterade längre medianöverlevnad för PC; 38 månader jämfört med 24 för CC, en skillnad på 14 månader ($p < 0.001$). Ytterligare en studie har visat samma skillnad i överlevnad mellan dess behandlingar (se Volym II, section 11). Det är ännu för tidigt att bedöma hur långtidsöverlevnaden påverkas.

Eftersom ekonomiska utvärderingar avser att spegla effekter av terapi-val i klinisk vardag är förväntade värden de relevanta måtten. Därför är medelvärden snarare än medianvärden att föredra. Trots att medelvärden användes i de fyra ekonomiska studierna varierade överlevnaden kraftigt mellan studierna. Tre av studierna [16,36,38] baserade sina resultat på den kliniska studien. En annan studie [7] antog en 50-procentig ökning i livslängd. Grunden för detta antagande är oklar, men författarna refererar till den kliniska studien [37], som rapporterar en 54-procentig ökning i medianöverlevnaden. Huvudresultaten redovisas i Tabell 1.

Tabell 1 Ekonomisk utvärdering av behandling med paklitaxel och cisplatin jämfört med cyklofosfamid och cisplatin vid avancerad ovarialcancer.

Parameter	Ref 7	Ref 16	Ref 38	Ref 36
Överlevnadsvinst (månader)	7,8	4,6	3,2	5,3
Extra kostnad:				
Nationell valuta	13 217 ¹	12 241 ¹	9 017 ²	9 356 ²
SEK ³	109 206	101 142	93 874	97 404
Kostnad per vunnet levnadsår:				
Nationell valuta	20 355	32 213	19 603	21 222
SEK ³	168 000	266 000	204 000	221 000

¹ Can\$ 1993.

² US\$. Det är oklart i vilket års penningvärde kalkylerna är utförda. Vid omräkning till svenska kronor i 1995 års penningvärde antas år 1993.

³ 1995 års prisnivå. Omräknat med köpkraftspariteter för BNP.

Samtliga studier är modelleringsstudier där data från olika källor används. Fastän teknikerna för modellering varierar uppgår den extra kostnaden, dvs kostnadsdifferensen mellan behandlingsalternativen, till cirka 100 000 kronor i alla studierna. Eftersom antagandet i en studie om en 50-procentig ökning i förväntad överlevnad saknar stöd i data, förefaller 7,8 månader vara en överskattning [7]. En känslighetsanalys stöder denna slutsats [16]. Det är därför troligt att kostnaden per vunnet levnadsår överstiger 200 000 kronor.

Ett problem med att nyttja en klinisk studie som underlag för ekonomiska utvärderingar är att den kanske inte speglar förhållanden i den kliniska vardagen. Exempelvis användes 24-timmars infusion i studien [37], medan klinisk praxis i dag är 3-timmars infusion.

Hälsovinsten vid PC-behandling uttrycks i vunna levnadsår. Det är emellertid också relevant att veta hur livskvaliteten påverkas, dels under behandlingsperioden, dels under den förlängda levnaden. Ingen av studierna besvarade dessa frågor. Den kliniska studien rapporterade dock mer biverkningar med PC-behandling, vilket kan tyda på sämre livskvalitet under behandlingsperioden. Om patientens hälsa är sämre än full hälsa under de förlängda levnadsåren, vilket är sannolikt, betyder det att vinsterna är lägre i termer av kvalitetsjusterade levnadsår (QALY:s)

än i termer av levnadsår. Detta betyder att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår sannolikt är högre än kostnaden per vunnet levnadsår.

I en annan studie följde forskarna 40 kvinnor som behandlades vid Princess Margaret Hospital i Kanada och som påbörjade andra eller tredje linjens behandling för äggstockscancer [12]. Efter en uppföljningstid på minst två år hade 36 av patienterna dött. Medianöverlevnaden efter diagnos var 3,2 år och efter första återfall 1,7 år. Genomsnittskostnaden för hela behandlingsperioden beräknades till 53 000 kanadensiska dollar i 1994 års priser. Omräknat i svenska kronor i 1995 års priser ger det en genomsnittskostnad per patient på 436 000 kronor. I Tabell 2 redovisas en uppdelning på olika typer av kostnader. Drygt en femtedel av kostnaden betingas av cytostatika.

Tabell 2 Genomsnittskostnad per patient och behandlingsperiod för andra eller tredje linjers behandling av avancerad ovarialcancer. Kanadensiska dollar, 1994 års priser.

Typ av kostnad	Kanadensiska dollar	Andel av total (%)
Slutenvård	32 749	62
Öppenvård	4 270	8
Cytostatiska läkemedel	11 182	21
Andra läkemedel	742	1.4
Laboratorieundersökningar	1 915	3.6
Röntgenundersökningar	1 461	2.8
Strålbehandling	323	0.6
Hemsjukvård	1 036	2.0
Totalt	52 960	100

Källa: [12]

Litteraturen visar att:

- Sedan paklitaxel infördes i standardbehandlingen av avancerad äggstockscancer har kostnaden för cytostatiska läkemedel ökat med cirka 80 000 kronor per patient. Den totala hälso- och sjukvårdskostnaden har höjts med cirka 100 000 kronor per patient.
- Årligen diagnostiseras i Sverige cirka 540 patienter med avancerad äggstockscancer. Om samtliga dessa patienter behandlas med paklitaxel-

baserad kemoterapi i stället för den tidigare standardbehandlingen skulle kostnaden för cytostatiska läkemedel öka med cirka 43 miljoner kronor och den totala hälso- och sjukvårdskostnaden med nästan 54 miljoner kronor. Det motsvarar en ökning av kostnaderna för cytostatika med cirka en femtedel och av den totala hälso- och sjukvårdskostnaden för cancer med cirka 1 procent. Den ökade kostnaden skulle leda till en överlevnadsvinst på cirka 270 levnadsår.

- Paklitaxel har svarat för en stor del av kostnadsökningen för cytostatika under mitten av 1990-talet.

Mag-tarmcancer

Metastatisk mag-tarmcancer

I en svensk studie jämförde forskarna primär cytostatikabehandling, inklusive bästa understödjande vård, med bästa understödjande vård för patienter med avancerad mag-tarm cancer [21]. Denna randomiserade studie inkluderade 61 patienter. Patienter yngre än 60 år med magsäckscancer behandlades med ELF-regimen (etoposid, leucovorin, 5-fluorouracil) medan de övriga erhöll FLv (5-fluorouracil, leucovorin).

Två kvalitetsvikter användes för att beräkna kvalitetsjusterade överlevnadsdagar (QALD:s). Perioder med oförändrat hög livskvalitet och inga tecken på att sjukdomen fortskred och gav symtom, eller på att livskvaliteten förbättrades utan att patienten var inlagd på sjukhus fick värdet 1 och alla andra perioder värdet 0. Kvalitetsjusteringen utfördes av två observatörer. Samtliga kostnader uttrycktes i 1992 års priser. De viktigaste resultaten visas i Tabell 3.

Tabell 3 *Genomsnittskostnad, överlevnadsdagar, kvalitetsjusterade överlevnadsdagar och inkrementell kostnad för palliativ kemoterapi för patienter med avancerad mag-tarmcancer. Kronor, 1992 års priser.*

Parameter	Primär kemoterapi	Bästa stödande behandling	Differens
Kostnader			
Cytostatika	15 100	3 900	11 200
Administration av cytostatika	17 000	7 200	9 800
Öppenvårdsbesök	1 100	3 100	-2 000
Strålbehandling	9 000	5 200	3 800
Kirurgi	1 000	700	300
Slutenvård	99 800	76 400	23 400
Totalt	143 000	96 500	46 500
Effekt			
Antal överlevnadsdagar	294	192	102
Antal kvalitetsjusterade överlevnadsdagar	214	106	108
Inkrementell kostnad			
per vunnet levnadsår			166 000
per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			157 000

Källa: [21]

Omräknat till 1995 års prisnivå uppgick kostnaden till 180 000 kronor per vunnet levnadsår och till 170 000 kronor per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår. Uppdelat på diagnoser var kostnaden per vunnet levnadsår cirka 110 000 kronor vid tjock- och ändtarmscancer, 180 000 kronor vid magsäckscancer och drygt 270 000 vid cancer i bukspottskörteln.

Författarna påpekar att resultaten är känsliga för förändringar i överlevnad. En närmare analys visar att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår är känslig för sättet att kvalitetsjustera. Med tanke på den grova skattningen av kvalitetsvikter i denna studie – den tid som patienten tillbringar på sjukhus eller perioder utan förbättringar i livskvalitet ses faktiskt som likvärdig med död – måste de kvalitetsjusterade resultaten tolkas försiktigt.

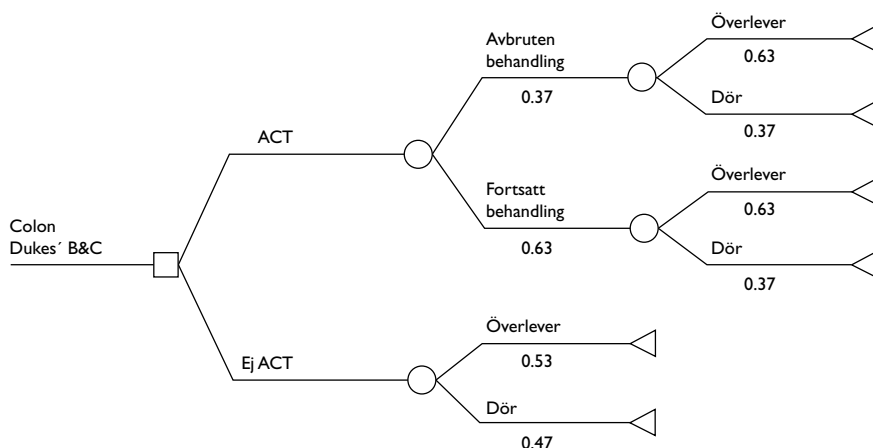
I en studie redovisas en ekonomisk utvärdering, baserad på 26 patienter, av FAM (5-fluorouracil, adriamycin, mitomycin C) kontra ELF (etoposid, leucovorin, 5-fluorouracil) vid behandling av patienter med mag-

säckscancer [41]. ELF visade sig vara bättre men dyrare. Studien är okontrollerad och redovisar inga övertygande data rörande överlevnadsvinster. Den är därför av mycket begränsat värde för att demonstrera behandlingarnas kostnadseffektivitet.

Adjuvant behandling vid tjocktarmscancer

Två studier, en australiensisk [54] och en norsk [42], har analyserat kostnaderna för adjuvant cytostatikabehandling (ACT) med 5-FU/levamisole under ett år efter operation av tjocktarmscancer i stadierna Dukes B och C. En kostnads-nyttoanalys användes i båda studierna. Vunna levnadsår, baserades på beräkningar från publicerade studier. Kostnadsskattningar baserades på modellberäkningar. För att kunna jämföra och bedöma de båda modellerna tolkades i detta SBU-projekt studierna i termer av beslutsträdsanalys, vilket också möjliggör egna analyser. Det är dock viktigt att notera att dessa två studier [42,54] inte bygger på en sådan modell. Beslutsträdet i Figur 1 är utgångspunkten för analysen.

Behandlingsalternativen är, förutom operation, adjuvant cytostatikabehandling och ingen adjuvant cytostatikabehandling.



Figur 1 Beslutsträdsmodell för analys av adjuvant kemoterapi vid behandling av tjocktarmscancer.

Studierna bygger på följande antaganden: För patienter som behandlas med enbart kirurgi är femårsöverlevnaden 53 procent i den norska studien och 55 procent i den australiensiska. Patienter som fick ACT hade i den australiska studien en femårsöverlevnad på 71 procent, medan denna i den norska studien antogs vara 58, 63 eller 68 procent. Patienter som lever i minst fem år antas ha lika lång återstående levnad som genomsnittsbefolkningen i denna åldersgrupp medan resten av patienterna antas ha en överlevnad på exakt fem år. Den norska studien modellerar behandling för en patient som är 62 år, den australiensiska för en patient som är 55 år.

I den norska studien antogs 63 procent av patienterna fullborda behandlingen under ett år. Oavsett om behandlingen avbröts eller inte antogs överlevnaden efter fem år vara densamma; kostnaden för patienter som avbröt behandlingen var däremot lägre. I den norska studien kvalitetsviktades samtliga levnadsår, både under och efter behandlingen, med 0,83 (preferensvikt). Den australiensiska använde 0,87 i ACT-armen och 1,0 i enbart kirurgiarmen¹. Den norska studien använde olika diskonteringsräntor (0–10 procent), medan den australiensiska studien inte diskonterade alls.

Inte helt oväntat gav de två studierna olika resultat. Antal odiskonterade vunna QALY:s i den norska studien var 1,7 att jämföras med 0,4 enligt den australiensiska med en kostnad per vunnen QALY på motsvarande 22 000 kronor respektive 140 000 kronor. Antal vunna QALY:s, diskonterade med 5 procents ränta, uppgick till 0,7 enligt den norska studien och kostnaden per vunnet levnadsår till motsvarande 52 000 kronor.

Att kostnaden per vunnen QALY var betydligt lägre i den norska studien har främst två förklaringar. Kostnaden för ett års ACT var lägre i den norska studien, 37 000 kronor jämfört med 56 000 kronor. Mer betydelsefullt är att det var stor skillnad i kvalitetsjustering av levnadsåren.

¹ Vid beräkning av kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) justeras varje levnadsår med en vikt beroende på hälsotillstånd. "Full hälsa" har vikten 1 och ett hälsotillstånd som är sämre än full hälsa en vikt som är lägre än 1. Avsikten med QALYs är att ta hänsyn till såväl livslängd som livskvalitet.

Flera av antagandena i de båda studierna kan diskuteras. Därför har en beslutsträdsmodell, baserad på Figur 1, använts för att analysera adjuvant behandling av tjocktarmscancer i stadium Dukes' C. Basantagandena i denna analys är följande:

- 63 procent av patienterna i ACT-armen fullföljer behandlingen. Detta antagande stämmer med det i den norska studien [42]. I den kliniska studien [40] rapporterades 70 procent.
- Patienter som inte fullföljer ACT har samma femårsöverlevnad som de som behandlas med enbart kirurgi. I praktiken är detta inte fallet, eftersom den skattade överlevnaden är ett genomsnitt för de som fullföljer behandlingen och de som inte gör det då analysen baseras på samtliga patienter som randomiserades till behandlingsalternativen ("intention to treat").
- Dödligheten efter fem år reduceras med i genomsnitt 10 procentenheter pga ACT.
- Överlevande har en återstående livslängd som är identisk med genomsnittsbefolkningen i Sverige i samma åldersgrupp.
- Patienter som får återfall dör efter i medeltal 2,5 år.
- Patienterna har en livskvalitet motsvarande en preferensvikt på 0,83.
- Under ACT reduceras livskvaliteten (preferensvikten) med 0,15.
- Kostnad för ACT under ett år: 60 000 kronor.
- Kostnad för patient som inte fullföljer behandlingen: 30 000 kronor.
- Årlig uppföljningskostnad efter behandling: 2 000 kronor.
- Behandlingskostnad vid återfall, inklusive terminalvård: 100 000 kronor.
- Diskonteringsränta för både kostnader och kvalitetsjusterade levnadsår är 5 procent.
- Endast hälso- och sjukvårdskostnader är inkluderade.

Eftersom den förväntade återstående livslängden är beroende av ålder och kön varierar utvärderingsmättet med dessa parametrar. Modellen med de ovan angivna antagandena ger utvärderingsmått för män och kvinnor enligt Tabell 4.

Tabell 4 Adjuvant cytostatikabehandling och kirurgi jämfört med endast kirurgi vid tjocktarmscancer Dukes' C för män respektive kvinnor vid olika åldrar. Kostnader i kronor.

Ålder vid behandlings- start	Män			Kvinnor		
	kostnad	Inkrementell QALY:s	kostnad per vunnen QALY	kostnad	Inkrementell QALY:s	kostnad per vunnen QALY
55	44 700	0,483	96 000	44 800	0,540	83 000
60	44 500	0,389	114 000	44 700	0,483	93 000
65	44 200	0,294	150 000	44 500	0,389	114 000
70	44 000	0,211	209 000	44 200	0,294	150 000

Kostnaden per vunnen QALY är i samtliga fall under 150 000 kronor utom för 70-åriga män. Eftersom vissa data bygger på grova antaganden genomfördes en envägs känslighetsanalys av samtliga parametrar för 60-åriga män. Det är främst ett värde som påverkar kostnaden per vunnen QALY, nämligen reduktionen i dödligheten pga ACT. Vid basantagandet är riskreduktionen 10 procentenheter. Om riskreduktionen istället är 5 procentenheter stiger kostnaden per vunnen QALY till 391 000 kronor och om den är 15 procentenheter sjunker den till 64 000 kronor.

Kostnadseffektiviteten av adjuvant behandling med 5-FU/levamisol analyserades också i en annan studie [5]. I modellen ingick initial behandlingskostnad, uppföljningskostnad och kostnader för terminalvård. Femårsöverlevnaden för patienter som inte behandlades med adjuvant kemoterapi antogs vara 52 procent att jämföras med 67 procent vid adjuvant behandling. Då kostnader och levnadsår diskonterades med en ränta på 6 procent uppgick kostnaden per vunnet levnadsår till 2 094 US\$, förmodligen i 1990 års prisnivå, vilket motsvarar 23 000 kronor i 1995 års priser.

Det finns flera oklarheter med denna studie. Modellen beskrivs inte varför det är svårt att bedöma kvaliteten. Validiteten i de kliniska data som modellen bygger på är också oklar. Vidare bygger modellen på antagandet att endast en del av patienterna i experimentarmen behandlas med adjuvant kemoterapi. Det traditionella sättet att utföra kostnadseffektanalyser är att kostnader med och utan behandling jämförs för en definierad patientpopulation. Hur den valda metoden påverkar resultatet är oklart.

I flera studier som har jämfört effekten av olika cytostatikaregimer nämns kostnader i diskussionsdelen av artikeln [t ex 8]. Sådana studier redovisas inte här.

Litteraturen visar att:

- Kemoterapi vid avancerad mag-tarmcancer har beskrivits öka de totala kostnaderna med cirka 51 000 kronor, varav 12 000 kronor utgör kostnader för cytostatika, och ger en förlängd livslängd med cirka 100 dagar. Den inkrementella kostnaden (kostnadsdifferensen jämfört med det alternativ man jämför) skattades till 181 000 kronor per vunnet levnadsår.
- Kostnaden per vunnet levnadsår var cirka 110 000 kronor vid tjock- och ändtarmscancer, 180 000 kronor vid magsäckscancer och drygt 270 000 kronor vid cancer i bukspottkörteln.
- Adjuvant cytostatikabehandling av tjocktarmscancer i stadium Dukes C har analyserats i två modelleringsstudier. Adjuvant kemoterapi ökar kostnaderna med cirka 45 000 kronor och ger 0,3–0,5 kvalitetsjusterade levnadsår beroende på ålder och kön. Detta motsvarar en kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår på mellan 100 000 kronor och 200 000 kronor. Resultatet är känsligt med avseende på reduktionen i absolut femårsdödlighet, här satt till 10 procentenheter.

Bröstcancer

Adjuvant kemoterapi i tidigt stadium av bröstcancer

Thomas Smith och Bruce Hillner har utvecklat en så kallad markovmodell för analys av adjuvant kemoterapi i tidigt stadium av bröstcancer¹. Denna modell har använts i ett antal kostnadsnyttoanalyser av behand-

ling av patienter i olika åldrar, med olika lymfkörtelstatus i armhålan och varierande hormonreceptorstatus.

Kostnadseffektiviteten av standardadjuvant kemoterapi med sex cykler av cyklofosfamid, metotrexat och 5-fluorouracil (CMF) efter primär kirurgi jämfördes med icke adjuvant kemoterapi hos kvinnor med lymfkörtelnegativ (N-), östrogenreceptor-negativ (ER-) bröstcancer [23]. Första linjens kemoterapi vid återfall var cyklofosfamid, doxorubicin och 5-fluorouracil (FAC).

En likartad analys har också genomförts för patienter som var 60 år och äldre [11]. Sannolikheterna för återfall, vilka skiljer sig något från ovanstående studie, baseras på data från en klinisk studie [52] och en meta-analys [15]. Modellen användes tills patienterna blev 95 år eller dog.

Huvudresultaten från dessa två studier presenteras i Tabell 5. Såväl kostnader som konsekvenser diskonterades med 5 procents ränta.

Tabell 5 Vunna kvalitetsjusterade månader, kostnad per vunnet kvalitetsjusterat år för adjuvant kemoterapi vid lymfkörtel-negativ, östrogenreceptor-negativ bröstcancer, 1989 US\$.

Kohort efter ålder (1989 US\$)	Vunna kvalitetsjusterade månader	Kostnad per vunnen QALY (vid behandlingsstart)
45	5.1	15 400
60	2.8	28 200
65	2.8	31 300
70	2.2	36 300
75	1.8	44 400
80	1.4	57 100

Källor: [11,23]

¹ Vid modellstudier konstrueras tankemässiga modeller över det förlopp man vill beskriva. En markovmodell är en typ av modell som framför allt är lämplig där tidsaspekten är viktig och där risker hela tiden föreligger.

Samma modell användes för att analysera 45-åriga premenopausala kvinnor med såväl östrogenreceptorpositiv (ER+) som östrogenreceptor-negativ (ER-) bröstcancer [56]. Kemoterapi bestod av CMF under sex månader. Alla antaganden om sannolikheter för återfall och behandlingseffekter baserades på data från the Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group (EBCTCG;15).

Vid presentationen av resultaten beaktade författarna inte begreppet utvidgad dominans. I Tabell 6 har vi genomfört nya beräkningar så att de utvidgat dominerade alternativen är exkluderade (se [30] för en analys av utvidgad dominans).

Tabell 6 Inkrementell effekt och kostnadseffektivitet av olika behandlingsstrategier för 45-åriga kvinnor med bröstcancer. Utvidgat dominerade alternativ är exkluderade, 1989 US\$.

Behandling	N-, ER+		Lymfkörtel (N) och ER-status				N+, ER-	
	QAM ¹	\$/QALY	QAM	\$/QALY	QAM	\$/QALY	QAM	\$/QALY
Tamoxifen	3.49	11 400	0.17	Dom ²	5.17	4 330	0.40	Dom
CT ³	4.09	11 400	9.20	8 760	5.82	9 230	10.7	6 800
Combined ⁴	1.23	33 100	0.20	186 200	2.11	14 750	0.39	80 700

¹ QAM = Kvalitetsjusterade månader

² Dom = Utvidgat dominerade alternativ

³ CT = Cytostatikabehandling

⁴ Combined = Cytostatikabehandling och tamoxifen

Källa: Egna beräkningar grundade på [56].

Anmärkning: De höga kostnaderna för Tamoxifen-tillägget vid ER-tumör förklaras av att detta läkemedel då saknar effekt. Sådan behandling ges heller inte i Sverige.

Notera att den inkrementella kostnads-effektkvoten för cytostatikabehandling vid N-, ER- är ekonomiskt mer fördelaktig i denna studie (8,760 \$ per vunnen QALY) än i studien av Hillner och Smith (23) (15,400 \$ per vunnen QALY; se Tabell 5). En anledning till detta är att sannolikheterna skiljer sig mellan studierna; i studien från 1991 [23] antas att sannolikheten för första återfallet är 4 procent och att kemoterapi sänker risken för återfall med 30 procent, att jämföras med 7,7 procent och 37 procent i studien från 1993 [56]. Den senare studien baseras på senare publicerade data och är troligen därför mer relevant.

Författarna till den ovan refererade artikeln har publicerat sina resultat i ytterligare ett antal artiklar och även kommenterat och diskuterat användbarheten av modeller vid analys av kostnadseffektiviteten av kemoterapi vid cancerbehandling [t ex 24,55,57]. Dessa artiklar redovisas inte närmare i detta kapitel.

Resultaten av de ovan beskrivna utvärderingarna av adjuvant kemoterapi vid körtelnegativ cancer sammanfattas i Tabell 7 där kostnaderna räknats om till svenska kronor i 1995 års prisnivå.

Tabell 7 Kostnad per vunnen QALY för adjuvant kemoterapi vid bröstcancer.

Behandling	Inkrementell kostnad per vunnen QALY (1995 kronor)
Adj CT vs ej adj CT, N-, ER-, 45 år	80 000–180 000
Adj CMF vs TAM, N-, ER+, 45 år	130 000
Adj CT vs ej adj CT, N-, ER-, 60 år	330 000
Adj CT vs ej adj CT, N-, ER-, 65 år	360 000
Adj CMF+TAM vs CMF, N-, ER+, 45 år	380 000
Adj CT vs ej adj CT; N-, ER-, 70 år	420 000
Adj CT vs ej adj CT; N-, ER-, 75 år	510 000
Adj CT vs ej adj CT; N-, ER-, 80 år	660 000

Tabellen visar att kostnaden per vunnen QALY varierar med ålder och östrogenreceptorstatus. De yngsta kvinnorna (45 år) har den lägsta kostnaden per vunnen QALY.

Metastatisk bröstcancer

Någon studie som beskriver kostnadseffektiviteten vid första linjens palliativ cytostatisk behandling vid metastatisk bröstcancer har inte identifierats. Det är därför inte möjligt att som vid exempelvis mag-tarmcancer ange en ungefärlig kostnad per vunnet levnadsår. Detta är heller inte möjligt i andra linjens palliativ behandling i brist på såväl kliniska som ekonomiska data. Andra linjens kemoterapi där två relativt likvärdiga cytostatikabehandlingar jämförts har utvärderats med hjälp av markovmodeller i en fransk [32] och en brittisk [26] studie. I båda studierna bestod första linjens behandling av en kombination innehållande antracyclin. Andra linjens behandling bestod av antingen docetaxel (100 mg/m²) eller paklitaxel

(175 mg/m²) i sex cykler upprepat i tre veckors intervall. Den franska studien inkluderade också ett tredje alternativ, vinorelbin 30 mg/m² per vecka. Behandlingen antogs påverka livskvaliteten, men inte livslängden. Dessa studier har mycket begränsat värde för att bedöma cytostatikas kostnadseffektivitet och resultaten beskrivs inte närmare.

En markovmodell har använts för att utvärdera kostnadseffektiviteten av autolog benmärgstransplantation (ABMT) vid metastaserande bröstcancer [25]. Då några vinster av högdosbehandling inte visats vid avancerad bröstcancer har denna modelleringsstudie endast akademiskt intresse eftersom den anger vad kostnadseffektiviteten skulle vara om vinsten var av en viss storlek. Resultaten anges inte närmare här.

Övriga ekonomiska studier rörande bröstcancer är endast partiella, [t ex 33,47], och tillåter inte några slutsatser om kostnadseffektiviteten av cytostatikabehandling.

Litteraturen visar att:

- Uppgifter om kostnader för adjuvant cytostatikabehandling av lymfkörtelnegativ bröstcancer måste tolkas försiktigt av flera skäl. Behandlingsalternativen kanske inte är kliniskt relevanta, behandlingseffekten liksom kostnadsstrukturen kan ha ändrats sedan studierna genomfördes, relativpriser för resurser skiljer sig mellan länder och klinisk praxis kan variera mellan Sverige och andra länder.
- För körtelpositiv bröstcancer, där återfallsrisken är högre och behandling rekommenderas till samtliga patienter, finns inte motsvarande hälsoekonomiska studier. Det är därför inte möjligt att ange kostnadseffektiviteten för flertalet patienter med bröstcancer som behandlas med adjuvant cytostatika mer än att kostnader per vunnet levnadsår är lägre än vid körtelnegativ cancer.
- De studier som är gjorda vid metastatisk bröstcancer har mycket begränsat värde för att bedöma sådan behandlings kostnadseffektivitet.

Icke-småcellig lungcancer

Två ekonomiska studier [27,31], som grundar sig på samma kliniska studie [51], jämförde tre alternativ för behandling av avancerad icke-småcellig lungcancer. Det var två cytostatikakombinationer, VP (vinde-sin and cisplatin) och CAP (cyklofosamid, doxorubicin och cisplatin) samt bästa understödjande behandling (BSC). De båda ekonomiska studierna utgår dock från olika subgrupper bland de 223 patienter som deltog i den kliniska studien. Den ena var en retrospektiv analys av kostnader och effekt på 70 patienter [31]. Den andra ekonomiska studien gällde 137 patienter som behandlades mellan februari 1983 och januari 1986 [27]. I Tabell 8 och Tabell 9 redovisas en sammanfattning av resultaten.

Tabell 8 Medianeffekt, mediankostnad och inkrementell kostnad för understödjande behandling (BSC), CAP och VP regimerna vid icke-småcellig lungcancer, 1990 Can\$.

Parameter	BSC	CAP	VP
Överlevnad			
Antal dagar, median	112	165	214
Vunna antal dagar	–	53	49
Antal QALY:s, median	0,19	0,15	0,19
Vunna antal QALY:s	–	-0,04	0,04
Kostnad, median	4,639	6,606	9,985
Inkrementell kostnad per vunnet levnadsår	–	13,500	25,200
Inkrementell kostnad per vunnen QALY		Dominerad	Dominerad

Källa: [31]

Tabell 9 Genomsnittlig kostnad per patient, genomsnittlig överlevnad och ekonomiska utvärderingsmått för understödjande behandling (BSC), CAP och VP vid behandling av avancerad icke-småcellig lungcancer. Samtliga kostnader i 1984 Can\$.

Parameter	BSC (n=50)	CAP (n=43)	VP (n=44)
Kostnader			
Kemoterapi	0	1,941	3,973
Slutenvård	7,236	4,472	6,695
Klinikostnad	993	1,043	1,352
Strålbehandling	366	189	212
Totalkostnad	8,595	7,645	12,232
Inkrementell kostnad	–	-950	4,587
Överlevnad, veckor (genomsnitt)	24,2	32,2	37,0
Antal vunna överlevnadsveckor	–	8,0	4,8
Inkrementell kostnad per vunnet levnadsår	Dominerad	–	49,700

Källa: [27]

I båda studierna är VP den mest kostsamma behandlingen. Däremot ger BSC den lägsta kostnaden enligt ena studien [31], medan CAP framstår som den billigaste enligt den andra [27]. I båda studierna ger BSC kortast överlevnad, därefter CAP och VP längst.

Resultaten från de båda studierna är således olika. Enligt den ena dominerar CAP över BSC eftersom den är både billigare och bättre [27]. Den inkrementella kostnaden då VP jämförs med CAP motsvarar 48 000 kronor (1995 års priser) per patient. Överlevnadsvinsten uppgår till 1,1 månader, vilket medför en extra kostnad per vunnet levnadsår på 520 000 kronor. Den andra studien visar i stället att kostnaden för att vinna ett levnadsår då CAP väljs i stället för BSC uppgår till motsvarande 120 000 kronor (1995 års priser) och då VP väljs i stället för CAP till motsvarande 220 000 kronor [31].

Att kostnaden per vunnet levnadsår för VP versus CAP i den ena studien [27] är högre beror dels på en mindre överlevnadsvinst, dels på en högre extra kostnad jämfört med den andra [31]. Orsaken till dessa skillnader kan vara flera. Studierna är utförda på olika undergrupper. Skillnaderna kan också bero på att en studie använde medianer och den andra medelvärden.

Då också livskvaliteten tas med i beräkningen kan båda kemoterapialternativen göra mer skada än nytta för patienten. I den senare studien [31] visas att trots att båda regimerna ger längre överlevnad ger BSC minst lika lång kvalitetsjusterad överlevnad. Det beror troligen på bieffekter av kemoterapi.

Det finns en rad simuleringsstudier för kostnadsberäkningar av olika typer av kemoterapi vid icke-småcellig lungcancer [6,14,17,18,19,20,49,58]. Studierna bygger på flera osäkra antaganden och redovisas därför inte här.

Litteraturen visar att:

- Det är utifrån tillgänglig litteratur inte möjligt att ange kostnadseffektiviteten för den överlevnadsvinst (median 1,5–3 mån) som cisplatin-innehållande cytostatikabehandling ger vid avancerad icke-småcellig lungcancer. Enligt litteraturöversikten för icke småcellig lungcancer är denna vinst visad i meta-analyser av många kliniska studier. Enligt en beräkning är cytostatisk behandling kostnadsbesparande jämfört med enbart understödjande åtgärder, enligt en annan uppgår kostnaden per vunnet levnadsår till 120 000 kronor.
- Modelleringsstudier har utförts för att beräkna kostnaden för kemoterapi vid avancerad icke-småcellig lungcancer. Studierna bygger på en rad antaganden med stor osäkerhet varför inga säkra slutsatser kan dras.

Lymfom

Non-Hodgkin lymfom (NHL)

Några studier som beräknat kostnadseffektiviteten av konventionell cytostatisk behandling har inte identifierats. Tre studier har jämfört högdosbehandling med konventionell behandling.

I en studie [62] jämfördes autolog benmärgstransplantation (ABMT) med standardkemoterapi hos patienter med aggressivt NHL (stadium III–IV) som svarar långsamt på behandlingen. Samtliga patienter erhöll tre cykler med standardregimen CHOP (cyklofosamid, doxorubicin,

vinkristin och prednison). Patienter med partiell respons och utan NHL-infiltrering i benmärgen randomiserades till antingen ABMT, föregången av högdos cyklofosamid och strålbehandling, eller till ytterligare fem cykler CHOP. Kostnader för sjukhusdagar, kirurgi, blodprodukter, medicinering, parenteral nutrition och konsultationer skattades.

Den totala behandlingsekostnaden för autolog benmärgstransplantation var ungefär 35 000 US\$ (1993 års priser), motsvarande cirka 360 000 kronor i 1995 års prisnivå, dyrare än för CHOP utan att ge några kliniska fördelar. ABMT rekommenderas inte i denna kliniska situation (se Volym II, Section 3).

Vid CHOP, den vanligaste regimen vid aggressivt NHL uppgick läkemedelskostnaden till 17–22 procent av den totala behandlingsekostnaden.

I en retrospektiv holländsk studie jämfördes kostnaden för konventionell andra linjens kemoterapi med ABMT [61]. När den konventionella behandlingen gavs i öppenvård uppgick kostnaden per patient till mellan 33 000 och 42 000 kronor i 1995 års priser. För CHOP-regimen som var billigast utgjorde läkemedelskostnaden 22 procent. De mest använda regimerna inom slutenvård var DHAP¹ och IMVP² med genomsnittskostnader på motsvarande cirka 140 000 kronor. Den totala kostnaden för ABMT uppgick till motsvarande 430 000 kronor. Författarnas slutsats var att om konventionell kemoterapi ersattes med ABMT skulle den extra kostnaden uppgå till motsvarande mellan 290 000 och 390 000 kronor per patient.

En senare utförd randomiserad studie (PARMA) visar ett bättre utfall för ABMT än för andra linjens standardkemoterapi [48]. Efter fem år var den totala överlevnaden 53 procent med ABMT och 32 procent med den konventionella behandlingen ($p=0,04$). I en studie skattades på basis av PARMA-studien överlevnadsvinsten till tre år till en extra kostnad per patient på 27 734 US\$ i 1994 års priser, motsvarande 285 000 kronor i 1995 års prisnivå [39]. Kostnaden per vunnet levnadsår blir cirka 95 000 kronor. Denna kostnad är dock känslig för storleken på överlevnadsvinsten, vilken inte är känd med någon större säkerhet.

¹ DHAP=Dexametason, cisplatin, Ara-C, prednison

² IMVP=Ifosfamid, methotrexat, etoposid (VP-16)

En studie visade att behandlingsresultat såväl som kostnader för högdos-behandling förändras över tiden [3]. Det går inte att säga om detta beror på teknologiska förändringar eller förändringar av indikationer. Resultaten från äldre studier måste därför tolkas försiktigt. Samma försiktighet krävs när historiska data jämförs med dagens förhållanden.

Hodgkins sjukdom

Kostnaderna för 55 patienter med Hodgkins sjukdom som behandlades vid Tromsö universitetssjukhus mellan januari 1985 och augusti 1993 beräknades retrospektivt i en studie [43]. De använda regimerna var antingen ChIVPP¹, ABOD² eller EBVP³ för patienter i stadierna I och II, ABOD och ChIVPP eller alternerande ABOD/ChIVPP för patienter i stadierna III och IV. Av 42 patienter behandlades 16 med enbart kemoterapi, 10 med enbart strålbehandling och 16 med både kemoterapi och strålbehandling. Den genomsnittliga behandlingskosten för dessa grupper redovisas i Tabell 10. Som framgår av tabellen svarade kemoterapi för omkring en tredjedel av den totala behandlingskosten.

¹ ChIVPP=klorambucil, vinblastin, procarbazin och prednison

² ABOD=doxorubicin (eller epirubicin), bleomycin, vincristine och dacarbazine

³ EBVP=doxorubicin (eller epirubicin), bleomycin, vinblastine och prednisone

Tabell 10 Genomsnittskostnad vid behandling av Hodgkins sjukdom, 1994. Brittiska pund.

Typ av kostnad	Kostnad/patient (GBP)	%
Primär behandling		
Kemoterapi	2 591	31
Strålbehandling	1 271	15
Hotellvistelse	461	6
Sjukhusvård	2 995	36
Resor	1 047	12
Totalt	8 365	100
Primärbehandling och återfall		
Kemoterapi	3 891	35
Strålbehandling	1 453	13
Hotellvistelse	522	5
Sjukhusvård	4 042	36
Resor	1 316	12
Totalt	11 224	100

Källa: [43]

En kostnads–nyttoanalys genomfördes också, och indikerar att kostnaden per vunnen QALY ligger i storleksordningen 20 000–70 000 kronor. Kostnads–nyttoanalysen lider dock av metodologiska brister, varför resultaten har begränsat värde som underlag för beslut.

Med en beslutsträdsmodell, baserad på data från åren 1980–1991, analyserades konventionell kemoterapi och ABMT för patienter med Hodgkins sjukdom efter primär kemoterapi [10]. Modellen applicerades på en 25-årig patient med återfall mindre än 12 månader efter primärbehandling. Den strategi som vid ett eventuellt andra återfall gav längst förväntad överlevnad var högdoskemoterapi följt av ABMT. Jämfört med endast konventionell kemoterapi uppgick den extra kostnaden till US\$ 60 200 (cirka 670 000 kronor) och antalet vunna levnadsår till 2,3. Detta ger en kostnad per vunnet levnadsår på US\$ 26 200 (1990 års priser), motsvarande 290 000 kr i 1995 års priser. Autolog benmärgstransplantation redan efter det första återfallet gav högre kostnad och färre levnadsår jämfört med transplantation efter det andra återfallet.

Resultatet av att behandla Hodgkins sjukdom med högdoskemoterapi och ABMT eller med perifer stamcellstransplantation har, precis som

för NHL, förbättrats över tiden. Samtidigt har behandlingskostnaden per patient minskat [3]. Kostnadsminskningen beror främst på en förkortad sjukhusvistelse.

Litteraturen visar att:

- Kostnaderna och kostnadseffektiviteten av primär cytostatisk behandling vid vissa maligna lymfom är inte känd då ekonomiska studier inte rapporterats. Däremot har kostnaderna för högdosbehandling med efterföljande benmärgstransplantation studerats i begränsad omfattning. Vid den bäst dokumenterade situationen, nämligen andra linjens behandling av aggressivt NHL, antyder beräkningarna att kostnaden per vunnet levnadsår uppgår till 95 000 kronor.

Leukemi

Akut myeloisk leukemi (AML)

Behandlingskostnaden för AML har undersökts i två studier [50,59]. Båda studierna använder en incidensansats. I den första studien beräknades kostnaderna för två patientgrupper som behandlats vid regionsjukhuset i Örebro [59]. Den första gruppen diagnostiserades och behandlades mellan åren 1973 och 1980 och den andra gruppen mellan 1981 och 1988. Behandlingsstrategierna förändrades avsevärt mellan perioderna. Patienter yngre än 60 år behandlades under 1970-talet med olika regimer av daunorubicin/Ara-C för induktionsbehandling. Flertalet patienter fick två eller tre cykler användes i de flesta fall följda av tre års underhållsbehandling. För patienter 60 år och äldre användes mindre aggressiv behandling.

Under 1980-talet fick patienter under 60 år induktionsbehandling med POCAL (prednison, vincristin, Ara-C, adriamycin och thioguanin), DNA-POCAL eller MEA (mitoxantron, Ara-C, och etoposid). De flesta patienterna erhöll 2–3 cykler. Ingen konsolideringsbehandling gavs. Ingen patient benmärgstransplanterades. Behandlingskostnader från diagnos till död, eller till september 1988, beräknades. Kostnad per patient och genomsnittligt antal överlevnadsveckor för de båda patientgrupperna framgår av Tabell 11.

Tabell 11 Genomsnittskostnad per patient och genomsnittlig överlevnad för patienter med AML behandlade mellan 1973 och 1980 samt mellan 1981 och 1988. Kronor, 1990 års priser.

Typ av kostnader	1973–1980 n=73		1981–1988 n=54	
Hotellkostnad	149 890	(71)	181 610	(51)
Patientspecifik kostnad	61 240	(29)	175 300	(49)
Därav:				
Antibiotika	9 410	(5)	36 230	(10)
Blodprodukter	22 070	(11)	31 540	(9)
Cytostatika	11 900	(6)	35 990	(10)
Laboratorietester (biokemi)	6 400	(3)	13 270	(4)
Mikrobiologiska tester	4 430	(2)	12 760	(4)
Konsultationer andra kliniker	1 540	(1)	3 060	(1)
Diagnostisk radiologi	1 850	(1)	5 270	(2)
Öppenvård	3 090	(2)	9 690	(3)
Total kostnad	211 140	(100)	356 910	(100)
Överlevnadsveckor (medeltal)		37		72

Källa: [59]

Som framgår av tabellen ökade såväl överlevnad som kostnader över tiden. Kostnader för hotell, antibiotika och cytotatika ökade mest. Notera att cytotatika svarade för 10 procent av den totala behandlingskostnaden under 1980-talet. Jämfört med situationen under 1970-talet har kostnadsandelen för läkemedel ökat.

I den andra studien, en modelleringsstudie, skattade författarna enhetskostnader och antal olika procedurer som samtliga nyligen diagnostiserade patienter med AML under 1989 förväntades genomgå [50]. Därefter beräknades kostnaderna. Resultaten presenteras i Tabell 12.

Tabell 12 Kostnaden för AML under 1989. Kronor, 1992 års prisnivå.
Diskonteringsränta 5 procent.

Parameter	Antal patienter	Genomsnittskostnad per behandlad patient	Genomsnittskostnad per diagnostiserad patient	Totalkostnad (Tusental)
Direkt kostnad				
Induktion	275	379 500	379 500	104 400
Konsolideringsterapi	193	135 500	95 100	26 200
Underhållsterapi	59	331 400	71 100	19 600
BMT	11	657 700	26 300	7 200
ABMT	25	579 200	52 700	14 500
Återfallsterapi	117	437 100	186 000	51 200
Öppenvård	154	15 400	8 600	2 400
Total direkt kostnad	275	819 300	819 300	225 300
Produktionsförluster - morbiditet			81 200	22 300
Total kostnad¹			900 500	247 600

¹ Mortalitetskostnad exkluderad
Källa: [50]

Enligt denna beräkning var induktionsbehandlingen den dominerande posten med 46 procent av den totala kostnaden. Studien skattade också den totala kostnaden för nydiagnostiserade AML-patienter under 1989 i Sverige till cirka 248 miljoner kronor om kostnaden för dödsfall exkluderades. Behandlingskostnaden per patient är avsevärt högre än i den tidigare nämnda studien [59]. Det är svårt att säga om skillnaderna beror på olika behandlingsstrategier, patientselektion eller olika studiemetodik. Notera att den tidigare studien [59] baserades på faktiska patienter medan den senare [50] var en modelleringsstudie byggd på antaganden.

Två studier [34,45] har beräknat kostnadseffektiviteten vid behandling av AML med de båda nya antracyklinerna idarubicin och mitoxantron. Trots att de är dyrare än daunorubicin antyder studierna att de totala kostnaderna inte ökade eller bara ökade lite. Idarubicinstudien baserades på resultat från en randomiserad studie [4], medan mitoxantronjämförelsen var en modelleringsstudie. Resultaten i den senare måste därför tolkas mer försiktigt än i den första.

I en retrospektiv studie jämfördes ABMT med konventionell behandling efter induktionsbehandling [61]. Alternativet till ABMT var ”ingen ytterligare behandling” före eventuellt återfall och därefter palliativ behandling. Fyrtio procent av patienterna återföll och hälften av dessa fick reinduktionsterapi. Tas hänsyn till detta uppgick den förväntade kostnaden för konventionell behandling till US\$ 11 040, jämfört med US\$ 55 440 för ABMT i 1992 års priser. Den extra kostnaden för ABMT var således US\$ 44 400, vilket motsvarar 470 000 kronor i 1995 års priser. Inga data om överlevnad presenterades.

Kostnaden för 40 vuxna patienter som var en del av två konsekutiva kontrollerade studier har beräknats [13]. Direkta kostnader jämfördes för allogen benmärgstransplantation (Allo-BMT), autolog benmärgstransplantation (Auto-BMT) och kemoterapi (Chemo) i den första kompletta remissionen. Kostnaden för den initiala behandlingen ingick inte. Den genomsnittliga totala kostnaden och det genomsnittliga antalet levnadsår i de tre alternativen presenteras i Tabell 13. Överlevnaden baserades på 155 utvärderingsbara patienter i de kliniska studierna.

Tabell 13 Total genomsnittlig kostnad per patient och genomsnittligt antal levnadsår med Chemo, auto-BMT och Allo-BMT.

Grupp	Total genomsnittskostnad per patient		Genomsnittligt antal levnadsår efter behandling
	1990 FF	1995 SEK	
Chemo	304 846	510 000	2,8
Auto-BMT	505 364	850 000	3,5
Allo-BMT	424 696	710 000	3,8

Källa: [13]

Som framgår av tabellen innebär benmärgstransplantation en extra kostnad jämfört med enbart kemoterapi. Autolog benmärgstransplantation domineras av allogen eftersom den kostar mer och är förenad med färre levnadsår. En jämförelse mellan allogen benmärgstransplantation och kemoterapi ger en kostnad per vunnet levnadsår på 200 000 kronor. Med hänsyn till den osäkerhet som föreligger beträffande eventuell överlevnadspåverkan är uppgifterna mycket osäkra.

En grov ekonomisk utvärdering baserad på patienter behandlade i Hamilton, Kanada har genomförts [2]. Patienter behandlade med allogen benmärgstransplantation (n=5) vid den andra kompletta remissionen jämfördes med en kontrollgrupp (n=2). Kvalitetsjusteringen av hälsotillstånden (preferensvikter) värderades av tio friska frivilliga. En femårig tidshorisont användes vid analysen. Den inkrementella kostnaden uppgick till motsvarande 240 000 kronor per vunnet levnadsår och 530 000 kronor per vunnen QALY. Studiens storlek och design gör att resultaten inte kan tillmätas något större värde.

Litteraturen visar att:

- I en svensk studie observerades att samtidigt som överlevnaden förlängdes (från i medeltal 32 veckor under 1970-talet till 72 veckor under 1980-talet) ökade kostnaderna från drygt 200 000 kronor till cirka 350 000 kronor. Kostnaderna för cytostatika ökade procentuellt mer, från 12 000 kronor till 36 000 kronor, och utgjorde under den sista tidsperioden 10 procent av de totala kostnaderna.
- I en svensk modelleringsstudie kom man fram till att de totala direkta hälso- och sjukvårdskostnaderna var ännu högre, cirka 820 000 kronor. Det är oklart varför kostnaderna skiljer sig åt så mycket, men studierna är genomförda på helt olika sätt (direkta kostnader i första studien, skattade enhetskostnader i den andra).
- Benmärgstransplantation innebär en extra kostnad, jämfört med enbart kemoterapi, vid behandling av patienter med AML. Allogen benmärgstransplantation är från ett ekonomiskt perspektiv mer fördelaktig än autolog eftersom den kostar mindre och ger längre överlevnad. Allogen transplantation har dock fler biverkningar och högre dödlighet pga transplantationen än vad autolog transplantation har (Volym II Section 6). Allogen benmärgstransplantation förlänger, enligt en studie, överlevnaden med omkring ett år jämfört med enbart kemoterapi och kostar cirka 120 000 kronor mer per patient. Den extra kostnaden för autolog BMT, jämfört med enbart kemoterapi, är 200 000–470 000 kronor. Överlevnadsvinsten enligt en studie var 0,71 levnadsår och kostnaden per vunnet levnadsår cirka 280 000 kronor.

Antiemetisk terapi

Att cytostatikabehandling leder till illamående och kräkningar (emesis) har ekonomiska konsekvenser i och med att resurser används för att förhindra och lindra dessa besvär. Innan serotonin (5-HT₃) receptorantagonister introducerades skattade en kanadensisk studie den förväntade hälso- och sjukvårdskostnaden vid måttlig till hög risk för dessa besvär till motsvarande 451 kronor per behandlingscykel i 1995 års prisnivå [44]. Huvuddelen av kostnaden utgjordes av utökad sjukskötersketid och slutenvård. De förväntade indirekta kostnaderna i termer av produktionsförluster uppgick till motsvarande 792 kronor i 1995 års priser.

Flera studier har jämfört 5-HT₃-receptorantagonister med metoklopramid vid behandling av illamående och kräkningar som orsakats av cytostatika [1,9,60,63]. En av dessa 5-HT₃-receptorantagonister, ondansetron, innebär å ena sidan en extra läkemedelskostnad på mellan 460 och 811 kronor. Kostnaden för att behandla illamående och kräkningar minskar å andra sidan så att den extra hälso- och sjukvårdskostnaden per cykel uppgår till mellan 210 och 625 kronor. Kostnaden per undviknen episod illamående och kräkningar ligger i intervallet 400–2 700 kronor.

Studierna av ondansetron är inte direkt applicerbara på klinisk praxis i Sverige i dag. Standarddosen i dag är 8–16 mg/dag att jämföras med 24 mg/dag i de genomgångna studierna. Läkemedelskostnaderna ökar därmed ungefär hälften så mycket som i de redovisade studierna.

Litteraturen visar att:

- En studie skattade den förväntade hälso- och sjukvårdskostnaden vid moderat till hög risk för illamående och kräkningar pga cytostatikabehandling till motsvarande 451 kronor per behandlingscykel i 1995 års prisnivå. De förväntade indirekta kostnaderna i termer av produktionsförluster uppgick till motsvarande 792 kronor i 1995 års priser.
- Ondansetron innebär en extra läkemedelskostnad på 460–811 kronor. Kostnaden för att behandla illamående och kräkningar minskar. Den extra hälso- och sjukvårdskostnaden per cykel uppgår därför till 210–625 kronor. Kostnaden per undviknen episod illamående och kräkningar ligger i intervallet 400–2 700 kronor.

Diskussion

Kostnaden per vunnet levnadsår och per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår varierar kraftigt i de genomgångna studierna. Vid icke-småcellig lungcancer medför kemoterapi med CAP-regimen besparingar jämfört med BSC. Det kan jämföras med en ökad kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår på 100 000–150 000 kronor för adjuvant kemoterapi av tjocktarmscancer i stadium Dukes' C och på nästan 700 000 kronor vid adjuvant kemoterapi för äldre patienter med nod-negativ och östrogen-negativ bröstcancer (den sistnämnda behandlingen ges knappast i Sverige och rekommenderas inte i litteraturgenomgången). Hur kan dessa mått tolkas? Det är främst två jämförelser som kan göras:

- en jämförelse med andra program inom hälso- och sjukvården
- en värdering av betalningsviljan för ytterligare ett levnadsår eller ett kvalitetsjusterat levnadsår.

I Tabell 14 presenteras utvärderingsmått för vissa andra utvalda program.

Tabell 14 Inkrementell kostnad per vunnet levnadsår (LY) för vissa utvalda program.

Referens	Program	Utvärderingsmått
[53]	Moderat förhöjt blodtryck, kvinnor >70 år beta-blockerare+diuretika	8 000 kronor per vunnet LY
[28]	Kolesterolsänkande behandling; sekundärprevention	56 000 kronor per vunnet LY
[53]	Moderat förhöjt blodtryck, kvinnor >70 år ACE-hämmare+calciumantagonister	200 000 kronor per vunnet LY
[35]	t-PA vs streptokinas vid akut hjärtinfarkt	330 000 kronor per vunnet LY

I en studie från 1982 analyserades kostnadseffektiviteten av olika hälso- och sjukvårdsprogram [29]. Slutsatsen blev att behandlingar med en inkrementell kostnad per vunnen QALY under US\$ 20 000 var kostnadseffektiva, behandlingar med en kostnad per vunnen QALY US\$ 20 000–100 000 var kanske kostnadseffektiva, och program med en kostnad per vunnen QALY över US\$ 100 000 var inte kostnadseffektiva. Resultaten från en liknande studie visade på samma nivåer men i kanadensiska dollar. Omvandlat till svenska kronor i 1995 års prisnivå innebär det att gränsen för säkert kostnadseffektiva behandlingar går vid

295 000 respektive 170 000 kronor och för icke-kostnadseffektiva vid 850 000 respektive 1 475 000 kronor.

Från en studie om livskvalitet och betalningsvilja för hormonbehandling kan man beräkna en betalningsvilja för en QALY på 150 000 kronor [64]. Eftersom påverkan på livskvaliteten inte var marginell i denna studie finns det goda skäl att tro att betalningsviljan underskattades. Vid samhälls-ekonomiska kalkyler av kostnaden för vägar sätts priset för ett ”statistiskt liv” till 13 miljoner kronor, vilket motsvarar ungefär 700 000 kronor per levnadsår [46]. Av flera skäl är det dock svårt att överföra dessa resultat till hälso- och sjukvårdssektorn och det finns ingen konsensus om inom vilket intervall en behandling ska betraktas som kostnadseffektiv.

Det finns av flera skäl begränsade möjligheter att jämföra de genomgångna studierna. Exempelvis skiljer sig effektmåttet mellan dem. Vid utvärdering av antiemetiska läkemedel används ofta en undviken episod av illamående och kräkningar. Utan att införa ett monetärt värde av att undvika en sådan episod är det inte möjligt att bedöma hur kostnadseffektiva sådana behandlingar är. Ett vanligt effektmått är vunna levnadsår. Ibland kvalitetsjusteras dessa levnadsår, ibland inte. Då livskvalitet är relevant, t ex beroende på bieffekter av cytostatikabehandling eller på sjukdomssymtom, har det ansetts att kvalitetsjustering bör utföras. Detta har inte alltid skett, t ex vid utvärdering av paklitaxel vid äggstockscancer. Dessutom skiljer sig tekniken för kvalitetsjustering. Kvalitetsvikterna bör vara baserade och mätta med en intervallskala där värderingen görs av patienter eller allmänhet [22].

Förutom de metodologiska bristerna med studierna, som påpekats ovan, finns det flera problem förknippade med att överföra resultaten från dessa studier mellan länder.

När resultaten från denna litteraturgenomgång tolkas måste de metodologiska bristerna beaktas. Icke desto mindre innebär denna översikt en första skattning av cytostatikabehandlingars kostnadseffektivitet. Det finns inga beräkningar av kostnaden för cytostatikabehandlingar som ger förhållandevis stor effekt i form av ökad andel botade eller förlängd överlevnad. I stället gäller studierna behandlingar som ger små effekter, några procent fler botade eller några månader längre liv. Vid dessa behandlingar visar studierna att kostnaderna per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår är mellan 100 000 och 250 000 kronor.

Referenser

1. Ballatori E, Roila F, Berto P, et al. Cost and cost-effectiveness analysis of ondansetron versus metoclopramide regimens. A hospital perspective from Italy. *Pharmacoeconomics*, 1994;5:227-237.
2. Barr R, Furlong W, Henwood J, et al. Economic evaluation of allogeneic bone marrow transplantation: A rudimentary model to generate estimates for the timely formulation of clinical policy. *J Clin Oncol* 1996;14:1413-20.
3. Bennett CL, Armitage JL, Armitage GO, et al. Costs of care and outcomes for high-dose therapy and autologous transplantation for lymphoid malignancies: results from the University of Nebraska 1987 through 1991. *J Clin Oncol* 1995;13: 969-973.
4. Berman E, Heller G, Santorsa J, et al. Results of a randomized trial comparing idarubicin and cytosine arabinoside with daunorubicin and cytosine arabinoside in adult patients with newly diagnosed acute myelogenous leukemia. *Blood* 1991;77: 1666-74.
5. Brown ML, Nayfield SG, Shibley LM. Adjuvant therapy for stage III colon cancer: economics returns to research and cost-effectiveness of treatment. *J Natl Cancer Inst* 1994;86: 424-430.
6. Copley-Merriman C, Martin C, Johnson N, et al. Economic value of gemcitabine in non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1996; 23 (Suppl 10): 90-98.
7. Covens A, Boucher S, Roche K, et al. Is paclitaxel and cisplatin a cost-effective first-line therapy for advanced ovarian carcinoma? *Cancer* 1996;77:2086-91.
8. Cullinan S, Moertel CG, Fleming TR, et al. A comparison of three chemotherapeutic regimens in the treatment of advanced pancreatic and gastric carcinoma. Fluorouracil vs fluorouracil and doxorubicin vs fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin. *JAMA* 1985;253:2061-67.
9. Cunningham D, Gore M, Davidson N, et al. The real costs of emesis – An economic analysis of ondansetron vs. metoclopramide in controlling emesis in patients receiving chemotherapy for cancer. *Eur J Cancer* 1993;29A:303-306.
10. Desch C, Lasala MR, Smith TJ, et al. The optimal timing of autologous bone marrow transplantation in Hodgkin's disease patients after a chemotherapy relapse. *J Clin Oncol* 1992;10:200-209.
11. Desch CE, Hillner BE, Smith TJ, et al. Should the elderly receive chemotherapy for node-negative breast cancer? A cost-effectiveness analysis examining total and active life-expectancy outcomes. *J Clin Oncol* 1993;11:777-782.
12. Doyle C, Stockler M, Pintilie M, et al. Resource implications of palliative chemotherapy for ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:1000-07.
13. Dufoir T, Saux MC, Terraza B, et al. Comparative cost of allogeneic or autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in patients with acute myeloid leukaemia in first remission. *Bone Marrow Transplant* 1992;10:323-329.

14. Earle CC, Evans WK. A Comparison of the costs of paclitaxel and best supportive care in stage IV non-small cell lung cancer. *Cancer Prevention & Control* 1997;1: 282-288.
15. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. *Lancet* 1992;339: 1-15,71-85.
16. Elit LA, Gafni, Levine M. Economic and policy implications of adopting paclitaxel as first-line therapy for advanced ovarian cancer: An Ontario Perspective. *J Clin Oncol* 1997;15:632-639.
17. Evans W. An estimate of the cost effectiveness of gemcitabine in stage IV non-small lung cancer. *Semin Oncol*, 1996;23 (Suppl 10):82-89.
18. Evans WK. A comparison with standard chemotherapy and best supportive care. Cost-effectiveness of vinorelbine alone or vinorelbine plus cisplatin for stage IV NSCLC. *Oncology* 1998;12 (Suppl 4):18-26.
19. Evans WK. Cost-effectiveness of gemcitabine in stage IV non-small cell lung cancer: An estimate using the population health model lung cancer module. *Seminars in oncology* 1997;24 (Suppl 7):7-56-7-63.
20. Evans WK, Will BP, Berthelot J-M, et al. Cost of combined modality interventions for stage III non-small lung cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:3038-48.
21. Glimelius B, Hoffman K, Graf W, et al. Cost-effectiveness of palliative chemotherapy in advanced gastrointestinal cancer: see comments. *Ann Oncol* 1995;6: 267-274.
22. Gold MR, Siegel JE, Russe LB, et al. *Cost-effectiveness in health and medicine*. 1996;Oxford University Press: New York.
23. Hillner B, Smith T. Efficacy and cost-effectiveness of adjuvant chemotherapy in women with node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 1991;324:160-168.
24. Hillner B. Financial costs, benefits, and patient risk preferences in node-negative breast cancer: Insights from a decision analysis model in adjuvant therapy of breast cancer IV, Senn H-J, et al., Editors. 1993; Springer Verlag: Berlin.
25. Hillner B, Smith T, Desch C. Efficacy and cost-effectiveness of autologous bone marrow transplantation in metastatic breast cancer. Estimates using decision analysis while awaiting clinical results. *JAMA* 1992;267:2055-61.
26. Hutton J, Brown R. Borowitz M et al. A new decision model for cost-effectiveness comparisons of chemotherapy in recurrent metastatic breast cancer. *PharmacoEconomics* 1996;9 (Suppl 2):9-22.
27. Jaakkimainen L, Goodwin PJ, Pater J, et al. Counting the costs of chemotherapy in a national cancer institute of Canada randomized trial in non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1990;8:1301-09.
28. Jonsson B, Johannesson M, Kjekshus J, et al. Cost-effectiveness of cholesterol lowering. Results from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Eur Heart J* 1996;17:1001-07.
29. Kaplan RM, Bush TW. Health-related quality of life measurement for evaluation of research and policy analysis. *Health Psychol* 1982;1:61-80.

30. Karlsson G, Johannesson M. The decision rules of cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics* 1996;9:113-120.
31. Kennedy W, Reinhartz D, Tessier G, et al. Cost utility of chemotherapy and best supportive care in non-small cell lung cancer. *Pharmacoeconomics* 1995;8:316-323.
32. Launois R, Reboul-Marty J, Henry B, et al. A cost-utility analysis of second-line chemotherapy in metastatic breast cancer. *Pharmacoeconomics* 1996;10:504-521.
33. Lawless GD, D'Amico F, Galli T, et al. Health resource utilization in ABMT with and without G-CSF in stage III/IV breast cancer patients. *Oncology (Huntingt)* 1995;9 (Suppl 11):107-110.
34. Marie JB, Wdowik T, Bissierbe S, et al. Cost of complete remission induction in acute myeloblastic leukemia: evaluation of the cost-effectiveness of a new drug. *Leukemia* 1992;6:720-722.
35. Mark DB, Hlatky MA, Califf RM, et al. Cost effectiveness of thrombolytic therapy with tissue plasminogen activators as compared with streptokinase for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;332:1418-24.
36. McGuire W, Neugut AI, Arikian S, et al. Analysis of the cost-effectiveness of paclitaxel as alternative combination therapy for advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:640-645.
37. McGuire W, Hoskins WJ, Brady MF, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996;334:1-6.
38. Messori A, Trippoli S, Bacagli P, et al. Pharmacoeconomic profile of paclitaxel as a first-line treatment for patients with advanced ovarian carcinoma. A lifetime cost-effectiveness analysis. *Cancer* 1996;78:2366-73.
39. Messori A, Bonistalli L, Costantini M, et al. Cost-effectiveness of autologous bone marrow transplantation in patients with relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplantation* 1997;19:275-281.
40. Moertel C, Fleming TR, Macdonald JS, et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon cancer. *N Engl J Med* 1990;332:352-358.
41. Norum J, Angelsen V. Chemotherapy in gastric cancer: an economic evaluation of the FAM (5-fluorouracil, adriamycin, mitomycin C) versus ELF (etoposide, leucovorin, 5-fluorouracil) regimens. *J Chemother* 1995;7:455-459.
42. Norum J, Vonen B, Olsen JA, et al. Adjuvant chemotherapy (5-fluorouracil and levamisole) in Duke's B and C colorectal carcinoma. A cost-effectiveness analysis. *Ann Oncol* 1997;8:65-70.
43. Norum J, Angelsen V, Wist E, et al. Treatment costs in Hodgkin's disease: a cost-utility analysis. *Eur J Cancer* 1996;32A:1510-17.
44. O'Brien B, Rutshoven J, Rocchi A, et al. Impact of chemotherapy-associated nausea and vomiting on patients' functional status and on costs: survey of five Canadian centres. *Can Med Assoc J* 1993;149:296-302.
45. Pashko S, Jacobs J, Santorsa J. The cost-effectiveness of idarubicin/cytosine

- arabinsoside versus daunorubicin/cytosine arabinsoside in the treatment of adults with acute myeloid leukemia. *Clin Ther* 1991; 13:353-360.
46. Persson U, Vigelius C. Revidering av vägverkets olyckskostnader – en uppräknning till 1997 års priser. 1995;Lunds tekniska högskola:Lund.
47. Peters WP, Ross M, Vredenburgh JJ, et al. The use of intensive clinic support to permit outpatient autologous bone marrow transplantation for breast cancer. *Semin Oncol* 1994;21(4 Suppl 7):25-31.
48. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995;333:1540-45.
49. Ragnarson Tennvall G, Fernberg JO. Economic evaluation of gemcitabine single agent therapy compared with standard treatment in stage IIIB and IV non-small cell lung cancer. *Medical Oncology* 1998;15: 129-136.
50. Ragnarson Tennvall G, Persson U, Nilsson B. The economic cost of acute myeloid leukemia in Sweden. *Int J Technol Assessm Health Care* 1994;10:683-694.
51. Rapp E, Pater JL, Willan A, et al. Chemotherapy can prolong survival in patients with advanced non-small cell lung cancer: report of a Canadian multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 1988;6: 633-641.
52. Rosen PR, Groshen S, Saigo PE, et al. A long-term follow-up study of survival in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1989;7: 355-366.
53. SBU, Måttlig förhöjt blodtryck. SBU 1994; 129:1-2 Stockholm.
54. Smith RD, et al. A cost-utility approach to the use of 5-fluorouracil and levamisole as adjuvant chemotherapy for Dukes' C colonic carcinoma :see comments. *Med J Aust* 1993;158:319-322.
55. Smith TJ, Hillner BE. Decision analysis: a practical example. *Oncology (Huntingt)* 1995;9 (Suppl 11):37-45.
56. Smith TJ, Hillner BE. The efficacy and cost-effectiveness of adjuvant therapy of early breast cancer in premenopausal women. *J Clin Oncol* 1993;11:771-776.
57. Smith TJ, Hillner BE, Desch CE. Efficacy and cost-effectiveness of cancer treatment: rational allocation of resources based on decision analysis :see comments. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1460-74.
58. Smith TJ, Hillner BE, Neighbors DM, et al. Economic evaluation of a randomized clinical trial comparing vinorelbine, vinorelbine plus cisplatin, and vindesine plus cisplatin for non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:2166-73.
59. Stalfelt A, Brodin H. Costs over time in conventional treatment of acute myeloid leukaemia in Sweden., in Botad – till vilket pris? En studie över livskvalitet och kostnad vid konventionell behandling av akut myeloid leukemi., A. Stalfelt, Editor. 1994; Uppsala universitet:Uppsala.
60. Tanneberger S, Lelli G, Martoni A, et al. The antiemetic efficacy and the cost-benefit ratio of ondansetron calculated with

a new approach to health technology assessment (real cost-benefit index).

J Chemother 1992;4:326-331.

61. Uyl-de Groot C, Okhuijsen SY, Hagenbeek A, et al. Costs of introducing ABMT in the treatment of lymphoma and acute leukaemia patients in the Netherlands. Bone Marrow Transplant 1995;15:605-610.

62. Uyl-de Groot CA, Hagenbeek A, Verdonck LF, et al. Cost-effectiveness of ABMT in comparison with CHOP chemotherapy in patients with intermediate- and high-grade malignant non-Hodgkin's

lymphoma (NHL). Bone Marrow Transplant 1995;16:463-470.

63. Zbrozek AS, Cantor SB, Cardenas MP, et al. Pharmacoeconomic analysis of ondansetron versus metoclopramide for cisplatin-induced nausea and vomiting: see comments. Am J Hosp Pharm 1994; 51:1555-63.

64. Zethraeus N, Johannesson M, Henriksson P, et al. The impact of hormone replacement therapy on quality of life and willingness to pay. Br J Obstet Gynaecol 1997;104:1191-95.