

Kunskapsunderlag: Temperaturreglerat laminärt luftflöde (TLA) vid allergisk astma

Projektgrupp: Delprojektledare och medicinsk utredare Mia Levén,
hälsoekonomerna Ann-Charlotte Dorange och Ingrid Tredal

Vetenskapliga experter: Per Gustafsson, Docent och överläkare på Barn- och
Ungdomsmedicin (Allergicentrum), Skaraborgs sjukhus i Skövde.
Monica Arvidsson, Med dr, överläkare och sektionschef på Allergisektionen
Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

Vetenskapligt råd: Lars Sandman, Professor i vårdetik på Högskolan i Borås
och på Prioriteringscentrum, Linköpings universitet.

Företag: Airsonett AB

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, 2013
Diarienummer: 3889/2012

Postadress: Box 22520, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 7, 4 trappor, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

Förord

Regeringen uppdrog i april 2012 åt Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV att genomföra hälsoekonomiska bedömningar av medicintekniska produkter. Verksamheten skulle bedrivas i form av en försöksverksamhet och omfatta minst två medicintekniska produktgrupper.

Regeringens bedömning är att hälsoekonomiska bedömningar av medicintekniska produkter gagnar patienter och vården på flera sätt. Bedömningarna väntas bland annat bidra till:

bättre underlag för kliniska beslut och upphandling av medicintekniska produkter, större transparens kring medicintekniska produkters kostnadseffektivitet och priser, bättre utnyttjande av existerande resurser för kunskapsutvärdering genom att bedömningarna görs av en nationell myndighet och inte av alla huvudmännen, samt en mer kunskapsstyrd och likvärdig användning av medicintekniska produkter i hela landet.

Uppdraget ska slutredovisas senast den 31 oktober 2013. Slutredovisningen ska bestå dels av kunskapsunderlag i form av hälsoekonomiska bedömningar av de utvalda medicintekniska produktgrupperna, dels en bedömning av om försöksverksamheten bör permanentas och hur den i så fall bör utformas.

I denna delrapport avrapporteras den del av uppdraget som behandlar ett kunskapsunderlag av en av de valda medicintekniska produktgrupperna; *temperaturreglerat laminärt luftflöde (TLA)*

Stockholm den 31 oktober 2013



Sofia Wallström
Generaldirektör
Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket

Innehåll

Förord	3
Sammanfattning och sammanvägd bedömning	7
1 Bakgrund.....	10
1.1 Metod och indikation	10
1.1.1 Bakgrund.....	10
1.1.2 Indikation och användningsområde	10
1.2 Produktutveckling/innovation.....	10
1.2.1 Bakgrund.....	10
1.2.2 Ansats.....	11
2 Tillstånd/sjukdom	12
2.1 Astma.....	12
2.1.1 Sjukdomsbörda	12
2.1.2 Definition, patofysiologi och sjukdomsbild.....	13
2.2 Nuvarande behandlingspraxis.....	14
2.2.1 Klassifikationer och behandlingsmål	14
2.2.2 Farmakologisk behandling	15
2.2.3 Allergenprevention	17
2.2.4 Jämförelsealternativ	18
2.3 Svårighetsgrad	19
3 Metod/produkt.....	20
3.1 Behandlingsmekanism och användningsområde	20
3.2 För- och nackdelar	21
4 Patientnytta	22
4.1 Bakgrund.....	22
4.2 Kliniska studier	22
4.2.1 Pedroletti <i>et al</i>	22
4.2.2 Boyle <i>et al</i>	23
4.3 Behandlingseffekt.....	25
4.4 Andra utvärderingar	26
4.5 Patientperspektiv.....	26
4.6 TLV:s experter.....	27
4.7 Osäkerhet.....	28
4.8 Sammanvägd bedömning av det medicinska kunskapsläget.....	30
5 Hälsoekonomisk utvärdering	33
5.1 Bakgrund.....	33
5.2 Modell 1.....	33
5.2.1 Livskvalitet och livslängd	33
5.2.2 Kostnader.....	34
5.2.3 Modellen	34

5.2.4	Kostnadseffektivitet	35
5.2.5	Osäkerhet och resultat	36
5.3	Modell 2.....	38
5.3.1	Livskvalitet och livslängd	38
5.3.2	Kostnader.....	39
5.3.3	Modellen	40
5.3.4	Kostnadseffektivitet	40
5.3.5	Osäkerhet och resultat.....	43
5.4	Modell 3.....	44
5.4.1	Osäkerhet och resultat.....	44
5.5	Osäkerhet.....	45
5.6	Sammanvägd bedömning av det hälsoekonomiska kunskapsläget	46
6	Etiska konsekvenser	47
7	Sammanvägd bedömning	49
	Referenser	50
	Bilaga 1. Inkomna synpunkter	53
	Företagets synpunkter	53
	Brukarorganisationernas synpunkter	53
	Landstingens och kommunernas synpunkter	54
	Vårdprofessionens synpunkter	54
	Branschorganisationernas synpunkter	54
	Berörda myndigheters synpunkter.....	54
	Bilaga 2. Hälsoekonomisk utvärdering	55

Sammanfattning och sammanvägd bedömning

Inledning

I det regeringsuppdrag som ligger till grund för den här utvärderingen ska TLV genomföra hälsoekonomiska bedömningar av medicintekniska produkter. Genom en utvärdering på nationell nivå kan hänsyn tas inte bara till enskilda vårdgivare utan till samhället i stort genom tillämpning av den etiska plattformen. Det är av stor vikt att beslut och rekommendationer inte enbart förlitar sig på kostnadseffektivitetsprincipen utan att hänsyn tas till de övriga rådande principerna; människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen, i enlighet med hälso- och sjukvårdslagen (1982:763).

Metod och målgrupp

Detta kunskapsunderlag utvärderar behandling med *temperaturreglerat laminärt luftflöde (TLA)*. Den grundläggande principen för behandlingen innebär att minimera inhalering av luftburna allergener under natten, vilket kan motverka inflammatoriska reaktioner och påfrestningen på en allergisk astmatikers hyperreaktiva luftvägar. TLA-behandling är avsedd för patienter med måttlig till svår perenn allergisk astma, vars sjukdomskontroll är bristfällig trots höga doser av rekommenderad läkemedelsbehandling.

För patienter med ofullständigt kontrollerad allergisk astma, trots optimerad läkemedelsbehandling, rekommenderar gällande riktlinjer tillägg av orala steroider eller anti-IgE (Xolair). De patienter som inte får förväntad eller tillräcklig effekt av dessa läkemedel kan vara aktuella för tilläggsbehandling med TLA. Behandlingen kan även vara relevant för de patienter som av någon anledning inte kan eller bör behandlas med ovanstående läkemedel.

Idag finns en TLA-produkt för behandling av allergisk astma på den svenska marknaden, Airsonett.

Sjukdomens svårighetsgrad

Patienter med ofullständigt kontrollerad astma behandlas med dagliga och/eller höga doser av ett flertal läkemedel för att lindra symtom och begränsa antalet försämringsperioder. Trots intensiv läkemedelsbehandling drabbas vissa patienter av mycket allvarliga astma-anfall. Dessa patienter har troligtvis en sämre prognos, med högre morbiditet och mortalitet jämfört med den övriga patientgruppen. Utöver detta har patienterna en sämre livskvalitet på grund av kraftiga begränsningar i sin vardag, fler försämringsperioder, sjukhusvistelser och oplanerade läkarbesök. De

riskerar också permanenta funktionsnedsättningar, såsom försämrad lungfunktion.

Behandling med Airsonett bör förbehållas patienter med en ofullständigt kontrollerad astma trots optimerad läkemedelsbehandling. De vetenskapliga studier som ligger till grund för detta kunskapsunderlag har inte inkluderat patienter med frekventa exacerbationer, eller de patienter med högst behandlingsintensitet gällande antal läkemedel och dosregim. TLV bedömer därför, med utgångspunkt från tillgängliga studier, att tillståndets svårighetsgrad är måttlig.

Patientnytta

Den positiva effekt av behandlingen som kunnat påvisas gäller framför allt den astmarelaterade livskvaliteten. För patienter med ofullständigt kontrollerad astma är dock samtliga förbättringar av livskvaliteten betydelsefull, då sjukdomen utgör ett hinder för såväl produktivitet som familjeliv och sociala funktioner. Risken för allvarliga, oönskade biverkningar bedöms vara mycket liten, då behandlingen varken är farmakologisk eller invasiv.

TLV bedömer, utifrån tillgängliga studier, att patientnyttan är bättre än jämförelsealternativet (enbart farmakologisk behandling) för de patienter som har svårast besvär av allergisk astma. Detta då behandlingen förbättrar livskvaliteten för individer med kraftiga begränsningar i sin vardag. TLV drar i denna bedömning slutsatser utifrån randomiserade, dubbelblindade studier av acceptabel kvalitet. Trots det kraftigt begränsade patienturvalet är kunskapsunderlaget större än vad som normalt förekommer inom området medicinteknik. Det begränsade underlaget innebär dock att osäkerheten beträffande behandlingseffekt och primär målgrupp är stor.

Vid ofullständigt kontrollerad, allergisk astma kan en ökad livskvalitet på grund av bättre behandlingseffekter exempelvis innebära bättre sömn, lägre sjukfrånvaro, högre koncentrationsförmåga och ett mer aktivt liv. Om behandlingen ges som tillägg till optimerad läkemedelsbehandling är de etiska konsekvenserna minimala. Innan behandlingsstart bör patienten informeras om den begränsade kunskapen gällande behandlingseffekt, samt de nackdelar som metoden kan innebära ur bekvämlighetssynpunkt.

Kostnadseffektivitet

Det finns två publicerade hälsoekonomiska utvärderingar av behandling med TLA där kostnadseffektiviteten av Airsonett har utvärderats men som använder samma modell. Resultatet från utvärderingen visar på en måttlig kostnadseffektkvot. Därutöver har företaget tagit fram två hälsoekonomiska modeller, en för den svenska marknaden och en för den engelska marknaden. Båda dessa visar på en måttlig kostnadseffektkvot även om kostnadsdata från den engelska modellen inte är direkt överförbara för svenska förhållanden. Samtliga tre modeller har olika utgångspunkt och är

därför svåra att direkt jämföra med varandra. Även om utgångspunkterna är olika ger modellanalyserna ändå en uppfattning om storleken på kostnadseffektkvoten.

TLV har även gjort egna känslighetsanalyser av den svenska modellen som företaget tagit fram. Dessa analyser visar att kostnadseffektkvoten är känslig för en förändring av de ingående parametrarna. Vid konservativa antaganden, inga kostnadsbesparingar i vården, fås en kostnadseffektkvot om 405 000 kronor per QALY. Det vill säga TLV bedömer att kostnadseffektkvoten är måttlig. Modellen är relativt känslig för produktens pris där en 500 kronors ökning av priset per månad leder till en ökning av kostnadseffektkvoten med 50 000 kronor per QALY. Förändring av livskvaliteten har också en relativt stor påverkan på resultatet där en 20 procentig minskning av livskvaliteten leder till en kostnadseffektkvot om 635 000 kronor per QALY.

Underlaget till den hälsoekonomiska modellen är osäkert då det råder osäkerhet kring både behandlingens effekt och de kostnader som är förknippade med behandlingen. Ingen av modellerna redovisar ett samhällsekonomiskt perspektiv vilket troligtvis underskattar kostnadseffektiviteten av behandlingen.

Uppföljning och utvärdering

Uppföljning och registrering av behandlingseffekten är av stor vikt. En utvärdering av effekten för den individuella patienten, samt beslut om fortsatt behandling, sker lämpligen efter tre månaders behandling.

Sammanvägd bedömning

Behandlingen förefaller vara kostnadseffektiv utifrån bästa tillgängliga data. Detta förutsätter dock att användningen begränsas till vissa specifika patienter. Dessa patienter bör ha motsvarande problematik och förutsättningar, som de patienter hos vilka tillgängliga studier kunnat visa en effekt.

Hälso- och sjukvårdens huvudmän kan överväga att införa metoden. Aktuell patient remitteras dock med fördel till specialisläkare/allergolog för individuell bedömning.

1 Bakgrund

1.1 Metod och indikation

1.1.1 Bakgrund

Företrädare för företaget *Airsonett AB* och för branschföreningarna har framfört önskemål om att TLV skulle granska produkten *Airsonett* och dess kostnadseffektivitet. Företaget har gjort både kliniska och hälsoekonomiska studier och menar att dessa studier visar att produkten både har god klinisk nytta och är kostnadseffektiv. Trots detta har företaget haft svårt att få vården att investera i och börja använda produkten. Företaget menar att det beror på att det ställs samma krav på underlag när det gäller medicinteknik som läkemedel vilket företaget anser är både orimligt och ouppnåeligt.

1.1.2 Indikation och användningsområde

Airsonett AB har utvecklat konceptet med allergenprevention genom lanseringen av *Airsonett* – ett behandlingshjälpmedel för patienter med allergisk astma.

Airsonett är avsedd för patienter med måttlig till svår perenn allergisk astma, vars sjukdomskontroll är bristfällig trots höga doser av rekommenderad läkemedelsbehandling. Behandling med *Airsonett* reducerar exponering för luftburna allergener, vilket motverkar de inflammatoriska reaktionerna och påfrestningen på de hyperreaktiva luftvägarna

1.2 Produktutveckling/innovation

1.2.1 Bakgrund

Airsonett är en så kallad luftdusch för allergiska astmatiker. *Airsonett* använder ett temperaturreglerat luftflöde; *temperature controlled laminar airflow* (TLA) för att motverka allergenexponeringen i andningszonen under natten. Tekniken utnyttjas i dagsläget för reduktion av bakteriebärande partiklar i operationssalar. Det finns dock ingen liknande produkt för individuella patienter på den svenska marknaden. Idag är användningen av *Airsonett* begränsad till drygt 200 patienter.

Valet att utvärdera denna produkt gjordes även i syfte att belysa svårigheten med att introducera en ny medicinteknisk metod i vården. En svårighet som

kan förstärkas av att jämförelsealternativet bekostas från en annan budget, med risk för suboptimering ur ett samhällsekonomiskt perspektiv. Det kan kompliceras ytterligare när kraven på evidens sätts lika högt för medicinteknik som för läkemedel.

1.2.2 Ansats

Den samhällsekonomiska kostnaden för astma är betydande. Läkemedelsverket skriver att kostnaderna för astma omfattar flera miljarder SEK och står för cirka 1% av de totala kostnaderna för samtliga sjukdomar (1). Val av olika läkemedel kan påtagligt ändra kostnaderna, men det är osäkert hur detta påverkar nyttan av behandlingen i ett hälsoekonomiskt perspektiv och att det saknas oberoende studier.

Patientgruppen definieras genom bestående dålig astmakontroll trots medicinering med tillgängliga läkemedel. Ett motiv bakom att beskriva ofullständigt kontrollerad astma som en kategori är de stora hälsoekonomiska kostnaderna för behandling. Det finns såväl internationella (2), (3), som nyligen genomförda svenska undersökningar (4), vilka dokumenterat att 10–15 % av alla astmapatienter står för mer än hälften av samhällets totala kostnader för astma. Det innebär att små förändringar i kostnadsstrukturen för denna patientkategori kan få stor påverkan på det ekonomiska utfallet.

Om behandling med Airsonett leder till förbättrad astmakontroll och ökad astmarelaterad livskvalitet, kan bördan av astma minska för såväl patienten som samhället. TLV har analyserat tillgänglig dokumentation för att klargöra kunskapsläget, både beträffande behandlingens effekter och den eventuella påverkan på samhällets kostnader. TLV har till största del baserat denna rapport på klinisk dokumentation, publicerade vetenskapliga studier och hälsoekonomiska utvärderingar som tillhandahållits av företaget. Utöver detta har expertutlåtanden, utvärderingar av andra myndigheter och ytterligare hälsoekonomiska rapporter inkluderats i den sammanvägda bedömningen.

2 Tillstånd/sjukdom

2.1 Astma

Astma är en kronisk, inflammatorisk sjukdom i luftvägarna. Sjukdomen associeras med periodvisa attacker av nedsatt luftflöde och andnöd. Karaktäristiskt för astma är en ökad känslighet i luftvägarna för olika stimuli, som hos friska personer inte orsakar några reaktioner (5), (6), (7). Besvärperioderna är övergående och kontrolleras i allmänhet effektivt med medicinering. Prognosen¹ vid astma är mycket god i de allra flesta fall. Med dagens behandlingsmetoder har såväl morbiditet som mortalitet sjunkit, så har även antalet vård dagar och sjukhusvistelser. Vissa personer kan dock drabbas av mycket allvarliga astmaanfall. I Sverige dör årligen mellan två och sex personer under 35 år på grund av astma (8).

2.1.1 Sjukdomsörda

En kronisk sjukdom som astma är en börda för individen, familjen och samhället. Sjukdomen kan begränsa individens frihet och dagliga aktiviteter, hämma produktiviteten och inverka negativt på deltagande i familjeliv och samhällsfunktioner. Astma har en betydande påverkan på samhällets kostnader för hälso- och sjukvård i Sverige såväl som i övriga världen. I många länder, inklusive Sverige, är astma en av de vanligast förekommande anledningarna till frånvaro från arbetet. Enligt beräkningar från WHO förloras 15 miljoner DALYs (disability-adjusted life years) årligen på grund av astma. Detta representerar en (1) procent av den globala sjukdomsördan (6).

Astmaprevalensen² har ökat under de senaste decennierna och totalt 300 miljoner människor världen över beräknas vara drabbade. I västvärlden ökar framför allt allergisk astma hos barn och ungdomar (6), (7). Den genomsnittliga prevalensen i Sverige uppgår till ca åtta procent hos både barn och vuxna (1). Forskning tyder på att prevalensen i Sverige har börjat planat av. Astmaincidensen³ är dock fortfarande relativt hög, speciellt bland barn och ungdomar, och antal allergiker ökar i dessa åldrar. Bilden av astma är komplex och fortsatt forskning nödvändig (9).

¹ Bedömning av en sjukdoms utgång.

² Den andel av befolkningen som lider av en specifik sjukdom.

³ Antal insjuknanden i en befolkning under en given tidsperiod.

2.1.2 Definition, patofysiologi och sjukdomsbild

”*Astma* är ett symtomgivande tillstånd kännetecknat av luftvägsobstruktion som varierar i betydande grad under relativt kort tid. Variationen kan gå tillbaka spontant eller till följd av behandling” (1).

Det finns ett flertal patofysiologiska⁴ fynd vid astma. Ett av de mest utmärkande är en utbredd och varierande förträngning, obstruktion, av luftvägarna. Denna orsakas av att den glatta muskulaturen runt luftvägarna dras samman, i kombination med ödem⁵, ökad slembildning och strukturella förändringar i slemhinnorna. Ytterligare kännetecken är en kronisk inflammation i bronkerna⁶, aktiverad av ett stort antal olika inflammatoriska immunceller. Inflammationen orsakar en ökad känslighet, hyperreaktivitet, i luftvägarna. Detta innebär att astmabesvär kan utlösas vid exponering för en mycket liten mängd av ett ämne som irriterar luftvägarna. Exempel på luftvägsirriteranter är rök, parfym, pollen och damm. Andra faktorer som kan utlösa besvär är kyla och ansträngning (5), (6).

Personer med allergiskt betingad astma är känsliga för olika allergener, såsom kvalster, pälsdjursallergener och pollen. Patienter med astma och säsongsbunden allergi försämras ofta under exempelvis en pollensäsong då den underliggande hyperreaktiviteten förstärks och lättare utlöser astmabesvär. Utöver exponering för allergener och luftvägsirriteranter är virusinfektioner den vanligaste orsaken till försämringar (5).

Symtomen vid astma varierar i svårighetsgrad och går vanligen tillbaka spontant eller med hjälp av medicinering. Med modern läkemedelsbehandling kan många patienter hållas besvärsfria mellan anfallsperioderna. Vanliga symtom är episoder av andnöd, hosta, tryck över bröstet samt pipande och väsande andningsljud. Hosta och obstruktivitet är ofta värre under natt och tidig morgon (5), (10), (7).

Den grundläggande orsaken till astma är fortfarande okänd. Det finns dock ett tydligt samband mellan allergi och astma (7). Allergi indelas i typ I och typ II-IV. Allergi av typ I medieras av IgE-antikroppar. Dessa finns i mindre mängder i blod, samt bundna till mastceller och andra immunceller. Vid exponering för allergen frigörs en mängd inflammatoriska mediatorer efter inverkan av IgE, varpå en närmast momentan allergisk reaktion yttrar sig, vanligtvis som rinit⁷, eksem, urtikaria⁸, anafylaktiska⁹ reaktioner eller allergisk astma.

⁴ Patofysiologi - läran om sjukdomsmekanismer, hur olika fysiologiska system påverkas av sjukdom.

⁵ Svullnad på grund av vätskeansamling.

⁶ De stora luftrören.

⁷ Inflammatorisk reaktion i nässlemhinnan, snuva.

⁸ Nässelfeber.

⁹ Överkänslighetsreaktion: svullnad, blodtrycksfall, yrsel. Uppstår medvetandeförlust leder tillståndet till chock.

IgE-medierad allergi uppstår oftast hos personer med så kallad atopisk¹⁰ disposition. Dessa individer kan reagera kraftigt på mycket små mängder allergen. *Allergisk astma*, även kallad atopisk astma, debuterar vanligtvis i relativt tidig ålder, de flesta patienter insjuknar innan skolstart. I Sverige och Norden förknippas allergisk astma främst med inomhusallergener, pälsdjursallergi i synnerhet. Allergisk astma är den typ av astma som ökat mest i västvärlden. (5), (6), (7).

2.2 Nuvarande behandlingspraxis

2.2.1 Klassifikationer och behandlingsmål

Astma är en heterogen sjukdom med varierande svårighetsgrad, symtom och mottaglighet för medicinering. Olika metoder för att kategorisera astmapatienter har använts inom sjukvård och forskning, där patienterna grupperas utifrån bakomliggande orsaker, sjukdomens svårighetsgrad eller läkemedelsbehov (6).

Målsättningen för astmabehandling är att uppnå kontroll över sjukdomen och dess kliniska manifestationer under längre perioder. Detta innebär;

- Inga symtom under dagen, som mest två gånger per vecka
- Inga eller enstaka exacerbationer¹¹
- Inga begränsningar av dagliga aktiviteter
- Inga uppvaknanden under natten
- Minimalt behov av snabbverkande/anfallskuperande medicinering för att häva symtom, som mest två gånger per vecka
- Normal lungfunktion
- Inga besvärande biverkningar

Patienter med en väl kontrollerad astma kan undvika de flesta anfall och besvärande symtom, slippa begränsningar i aktiviteter och undvika framtida besvär såsom försämringsperioder och försämrad lungfunktion. Grad av sjukdomskontroll är därför en rekommenderad, välanvänd och internationellt accepterad parameter som används vid kliniska utvärderingar, uppföljningar och/eller kategorisering av astmapatienter.

¹⁰ Atopi - ärftlig benägenhet att utveckla allergisk astma, hösnuva och eksem.

¹¹ Försämringsperioder.

Tabell 2.1 Klassificering av astmakontroll enligt GINA - Global Initiative for Asthma (6).

Faktor	Väl kontrollerad astma	Delvis kontrollerad Astma	Ofullständigt kontrollerad astma
Symtom dagtid	Inga, eller max 2 gånger per vecka	Mer än 2 gånger per vecka	3 eller fler av de faktorer som förekommer vid delvis kontrollerad astma.
Begränsning av aktiviteter	Ingen	Någon	
Nattliga symtom/uppvaknanden	Inga	Något	
Användning av anfallskuperande medicinering	Ingen, eller max 2 gånger per vecka	Mer än 2 gånger per vecka	
Lungfunktion (PEF eller FEV ₁)	Normal	<80% av förväntat, alt. av personbästa	

På senare tid har klassificering av astmapatienter baserats på intensiteten av den farmakologiska behandling som krävs för att uppnå god astmakontroll. Enligt denna metod karaktäriseras till exempel mild astma av en minimal daglig medicinering, såsom inhalationssteroider i lågdos. Svår astma kräver i sin tur dagliga och/eller höga doser av ett flertal läkemedel för att god astmakontroll ska uppnås, i de fall detta är möjligt (6).

Övergripande mål för internationella initiativ fokuserar på att reducera kronisk funktionsnedsättning, minska tidiga dödsfall och att optimera möjligheterna för astmapatienter att leva meningsfulla och produktiva liv. Föresatsen är även att öka medvetenheten om den börda sjukdomen utgör för både samhället och individen, samt att tillhandahålla kunskap om effektiva metoder för behandling och kontroll av astma. Nationella, beslutsfattande organ inom hälso- och sjukvård uppmanas att utveckla metoder för att implementera effektiva program för astmakontroll, samt verktyg för att utvärdera dessa (6).

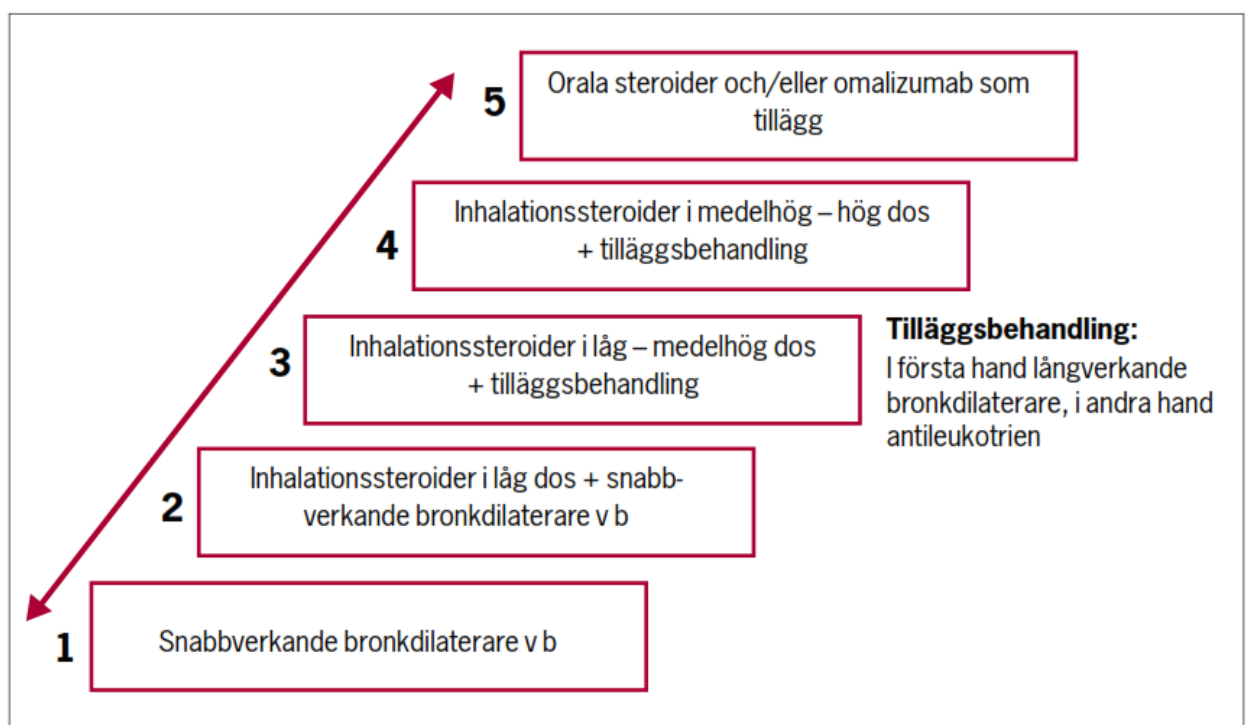
2.2.2 Farmakologisk behandling

Den farmakologiska behandlingen av astma är väl etablerad. Införandet av inhalationssteroider har i hög grad bidragit till en förbättrad astmakontroll, minskad förekomst av exacerbationer samt lägre sjukskrivningsfrekvens och mortalitet. Införandet har medfört en ökad läkemedelskostnad men även minskad sjuklighet och ett minskat behov av slutenvård, vilket totalt sett ger hälsoekonomiska vinster till samhället.

Astmabehandling syftar till att uppnå eller bibehålla en väl kontrollerad astma, helst utan symtom. Underbehandling betyder ofta bristande sjukdomskontroll, överbehandling ökar risken för biverkningar och leder till

onödiga kostnader. Detta innebär att patienternas behandling behöver monitoreras och följas upp regelbundet. Den farmakologiska behandlingen följer den så kallade behandlingstrappan för astma (Bild 1.1). Denna illustrerar olika nivåer i behandlingen, där varje nivå representerar en eller fler specifika substansgrupper i specifika dosintervall. I samverkan med patienten och med grad av sjukdomskontroll som utgångspunkt, kan behandlande läkare lägga till eller dra ifrån ett visst läkemedel efter behandlingsrekommendationerna. Patienten kommer då att befinna sig på ett specifikt ”steg” i behandlingstrappan.

Figur 1.1 Behandlingstrappan för vuxna modifierad efter Läkemedelsverket 2007 (11).



Farmakoterapin delas in i underhållsbehandling (*controllers*) och vid behovsmedicinering (*relievers*). *Controllers* syftar till att motverka och minimera den underliggande inflammationen i luftvägarna, främst inhalationssteroider. *Relievers* motverkar akuta astmaanfall genom att vidga bronkerna. Dessa tas vid behov för att häva ett pågående eller motverka ett astmaanfall i ett tidigt skede. Det finns även kombinationspreparat som innehåller både inflammationshämmande och bronkvidgande substanser.

Som tillägg till inhalationssteroider används framför allt långverkande bronkvidgande läkemedel och antileukotriener. De sistnämnda motverkar inflammation och har en viss bronkvidgande effekt (5).

Till patienter med ofullständigt kontrollerad astma trots höga doser av både controllers och relievers, kan ytterligare tilläggsmedicinering komma ifråga beroende på sjukdomens karaktär. Vid svårare, tillfälliga exacerbationer kan tillägg av orala steroider krävas. Dessa medför dock en relativt hög risk för ett antal olika biverkningar, bland annat diabetes, fetma, hudpåverkan, hormonell påverkan, arteriell hypertension¹² och glaukom¹³. Längre behandlingsperioder med orala steroider undviks därför (6). För patienter med perenn¹⁴ allergisk astma, som befinner sig på den högsta nivån i behandlingstrappan, kan behandling med omalizumab komma ifråga. Omalizumab är en monoklonal¹⁵ anti-IgE antikropp, som används till patienter med förhöjda serum¹⁶ nivåer av IgE-antikroppar mot perenna luftvägsallergen. Enligt tillgängliga studier är behandling med omalizumab säker och utan svårare biverkningar, långtidsuppföljningen är dock begränsad (6), (8). Omalizumab administreras genom subkutana¹⁷ injektioner varannan till var fjärde vecka och doseras efter patientens kroppsvikt och nivåer av IgE i serum. Behandlingskostnaden är relativt hög, mellan 1900 och 9 200 kr per gång (5). Maxdos medför en årskostnad på 350 000 SEK (12).

2.2.3 Allergenprevention

Luftvägsallergen, såsom kvalster, pollen, damm och pälsdjursallergen, förekommer i luft och föremål som möbler, mattor och sängkläder. Vissa allergen har en tendens att lätt bli luftburna och spridas mellan personer och föremål. Detta gäller till exempel pälsdjursallergen, vilka förekommer även i hem utan husdjur (13).

Olika metoder för att undvika allergenexponering har länge varit en del av den icke farmakologiska behandlingen vid allergisk astma. Allergiska astmatiker har bland annat rekommenderats att inte ha husdjur och att vara extra noga med dammsugning, städning och tvättning. Metoder för att reducera allergennivåer i omgivningen har dokumenterats och utvärderats i vetenskapliga studier, bland annat vistelse på hög höjd och olika miljökontrollerande åtgärder såsom luftfilter eller kvalsterskydd till sängkläder. Resultat av miljökontrollerande åtgärder i hemmiljön har hittills varit nedslående (14), (15). Däremot har studier gällande allergenreduktion i andra miljöer visat en positiv effekt på astmasymtom. Dessa studier har till exempel genomförts på hög höjd, där förekomsten av kvalster är lägre, eller har utvärderat interventioner med syfte att reducera partikelexponering på arbetsplatsen (16), (17), (18).

¹² Förhöjt blodtryck i lungans artärer.

¹³ Grön starr, förhöjt tryck i ögat.

¹⁴ Inte säsongsbunden.

¹⁵ Identiska antikroppar som producerats av samma immuncell (B-cell).

¹⁶ Vätska från blod, där celler/blodkroppar avlägsnats.

¹⁷ Under huden.

2.2.4 Jämförelsealternativ

Den främsta målgruppen för behandling med Airsonett är enligt företaget de patienter med perenn, allergisk astma som trots intensiv läkemedelsbehandling fortfarande har delvis eller ofullständigt kontrollerad astma. Detta är i linje med resultaten av tillgängliga vetenskapliga studier (se vidare avsnitt 4). Eventuellt kan även patienter med annan samsjuklighet ha nytta av behandlingen, exempelvis patienter med svåra eksem eller svår allergisk rinokonjunktivit¹⁸ (19). Målgruppen är således de patienter som har svårast besvär.

Enligt behandlingsriktlinjerna rekommenderas för dessa patienter tillägg av orala steroider eller behandling med anti-IgE (6), (11). Då orala steroider har omfattande biverkningar används dessa främst för korttidsbehandling vid akuta exacerbationer. Då längre behandlingsperioder är nödvändiga rekommenderas lägsta möjliga dos under kortast möjliga tid.

Anti-IgE behandling med omalizumab (Xolair®) är ett relativt nytt behandlingsalternativ, indicerat som tilläggsbehandling för patienter från 12 års ålder med svår, IgE-medierad astma. Indikationen omfattar positivt allergitest för perenna luftvägsallergen, FEV₁ < 80 procent av förväntat värde, frekventa symtom dagtid eller nattliga uppvaknanden, samt flera svåra exacerbationer trots höga doser av inhalationssteroider dagligen och långverkande beta-2-agonist. Behandlingen utvärderas efter tre till fyra månader och ska endast fortsätta om en markant förbättring av astmakontrollen har skett enligt klinisk bedömning. Studier har visat effekt på ofullständigt kontrollerad, allergisk astma genom signifikant lägre andel exacerbationer, färre läkarbesök och förhöjd livskvalitet. De biverkningar som rapporterats under behandling är milda till måttliga i svårighetsgrad, bland annat urtikaria, utslag, huvudvärk och irritation vid injektionsstället. Säkerhet och effekt ur ett längre perspektiv har ännu inte studerats.

Xolair har en vetenskapligt säkerställd effekt, med en positiv inverkan på såväl exacerbationsfrekvens som upplevd livskvalitet hos allergiska astmatiker. Dessutom med relativt få och lindriga biverkningar. Det finns dock vissa nackdelar. Xolair administreras genom subkutana injektioner, vilket sker under observation på specialistklinik med hänsyn till eventuella negativa reaktioner. Doseringen utgår från kroppsvikt och utgångsvärde av IgE, och ligger normalt inom intervallet 75 mg – 600 mg, varannan till var fjärde vecka. Detta innebär relativt höga kostnader, dels på grund av den höga läkemedelskostnaden, dels på grund av att behandlingen kräver specialistvård och övervakning vid varje administrering (6), (20), (21).

¹⁸ Allergisk, inflammatorisk reaktion med besvär från näsa och ögon.

Behandling med Airsonett är inte avsedd att ersätta läkemedel. Airsonett ska utgöra ett komplement för patienter med måttlig till svår allergisk astma, som inte får tillräcklig lindring av läkemedelsbehandling enligt de vedertagna rekommendationerna för astma (8), i kombination med de miljösanerande åtgärder som rekommenderas för allergiker.

2.3 Svårighetsgrad

Astma är en heterogen sjukdom med varierande svårighetsgrad, både individuellt och inom patientgruppen. Sjukdomen är i de flesta fall kronisk och i vissa fall kraftigt begränsande för den drabbade patienten. Sjukdomsprognosen är dock för de flesta patienter mycket god, och i allmänhet kan symtomen kontrolleras effektivt med hjälp av rekommenderad läkemedelsbehandling.

De patienter som lider av ofullständigt astma behandlas med dagliga och/eller höga doser av ett flertal läkemedel för att lindra symtom och begränsa antalet försämringsperioder. Trots intensiv läkemedelsbehandling drabbas vissa patienter av mycket allvarliga astma-angrepp. Dessa patienter har troligtvis en sämre prognos, med högre morbiditet och mortalitet jämfört med den övriga patientgruppen. De svårast sjuka patienterna har i allmänhet en sämre livskvalitet på grund av kraftiga begränsningar i sin vardag, fler försämringsperioder, sjukhusvistelser och oplanerade läkarbesök. Utöver detta riskerar patienten permanenta funktionsnedsättningar, såsom försämrad lungfunktion.

Behandling med Airsonett bör förbehållas de patienter som trots intensiv läkemedelsbehandling har en ofullständigt kontrollerad, allergisk astma. De vetenskapliga studier som detta kunskapsunderlag baseras på har dock inte inkluderat patienter med frekventa exacerbationer, eller de patienter med högst behandlingsintensitet gällande antal läkemedel och dosregim. Tillgänglig kunskap gäller således de patienter hos vilka tillståndets svårighetsgrad är måttlig, enligt TLV:s bedömning.

3 Metod/produkt

Företaget *Airsonett AB* har utvecklat konceptet med allergenprevention genom lanseringen av *Airsonett* – ett behandlingshjälpmedel för patienter med allergisk astma.



Copywrite: Airsonett AB

3.1 Behandlingsmekanism och användningsområde

Airsonett är avsedd för patienter med måttlig till svår perenn allergisk astma, vars sjukdomskontroll är bristfällig trots optimerad läkemedelsbehandling. Behandling med *Airsonett* reducerar exponering för luftburna allergener, vilket motverkar de inflammatoriska reaktionerna och påfrestningen på de hyperreaktiva luftvägarna.

Den grundläggande behandlingsmekanismen går ut på att minimera inhalering av luftburna allergener under natten. Detta sker genom att motverka kroppskonvektionen, vilken i sin tur minskar antalet luftburna allergener i andningszonen. Kroppskonvektion innebär ett kontinuerligt, uppåtstigande luftflöde som bildas av kroppsvärmen. Sängtäcket och de regelbundna kroppsrörelserna under natten leder det varma luftflödet förbi andningszonen och vidare uppåt. Luftburna partiklar från sängkläderna, däribland allergener, kommer därför passera andningszonen. *Airsonett* motverkar kroppskonvektionen, och därmed allergenexponeringen i andningszonen, genom ett filtrerat, temperaturreglerat luftflöde; *temperature controlled laminar airflow (TLA)*.

TLA-tekniken innebär att ett nedåtgående, partikelfiltrerat luftflöde med marginellt kallare luft än omgivningen, $-0,75^{\circ}\text{C}$, skapar ett allergenfritt område runt patientens andningsvägar. Temperaturen i andningszonen mäts automatiskt och regelbundet vilket upprätthåller temperaturskillnaden. Den svalare, tyngre luften tränger undan den varmare, allergenrika luften från andningszonen (22). Detta minimerar påfrestningen på patientens luftvägar under natten då luftvägsobstruktion och inflammatorisk aktivitet tenderar att öka (5), (23).

TLA har använts i såväl vetenskapliga studier som yrkesrelaterad verksamhet, i syfte att reducera exponering för allergener och andra potentiellt skadliga partiklar. Tekniken har med positivt resultat testats för användning på speciellt utsatta arbetsplatser, och utnyttjas för reduktion av bakteriebärande partiklar i operationssalar (18), (24).

3.2 För- och nackdelar

Det finns både för- och nackdelar med behandlingen. Den främsta fördelen är enligt TLV:s bedömning den minimala risken för oväntade, negativa sidoeffekter och biverkningar. Behandlingstekniken är icke-invasiv, icke-systemisk och icke-farmakologisk. Behandlingen går dessutom att sätta ut omedelbart. Inga extra provtagningar eller läkarbesök efter insättning krävs för att kontrollera säkerheten med behandlingen. De nackdelar som finns är att utrustningen är utrymmeskrävande och svår att flytta eller ta med sig. Ett lätt brummande ljud kan upplevas som störande för patienten. Utrustningen kräver dessutom service och filterbyten var sjätte månad.

4 Patientnytta

4.1 Bakgrund

Effekt av TLA-behandling har utvärderats i flera studier av varierande storlek, styrka och omfattning. Två randomiserade studier och publicerade fallstudier har rapporterat förbättringar hos patienter med allergisk astma och andra allergiska besvär, såsom rinit och atopisk dermatit¹⁹ (19). TLV har fått tillgång till bakgrundsmaterialet dels från Airsonett AB, dels från externa experter.

4.2 Kliniska studier

4.2.1 Pedroletti *et al*

Pedroletti *et al* (25) publicerade under 2009 studien ”*Clinical effects of purified air administered to the breathing zone in allergic asthma: A double-blind randomized cross-over trial*”. Denna pilotstudie inkluderade 22 patienter med diagnostiserad allergisk astma, i åldrarna 12 – 33 år (medelålder 18,8 år). Studien var utformad som en två-center, dubbelblind, placebokontrollerad cross-over²⁰ studie. Patienterna behandlades under tio veckor aktivt (behandlingsgrupp) eller inaktivt (placebo), därefter följde en washout-period på två veckor, varpå patienterna bytte grupp. Inga förändringar i patienternas läkemedelsbehandling förekom under studien. Det primära effektmåttet i studien var upplevd livskvalitet, värderad genom ett summerat resultat av mini-AQLQ (Astma Quality of Life Questionnaire²¹), där skillnaden måste vara minst 0,5 poäng för att anses som signifikant. Sekundära effektmått var uppmätt FeNO och resultat av lungfunktionstester (PEF, FEV₁). Inga negativa bieffekter av behandlingen observerades under den kliniska prövningen. Resultatet visade en signifikant förbättring av livskvalitet och lägre värden på FeNO hos gruppen som fick aktiv behandling, jämfört med placebo. Inga signifikanta skillnader i resultat av lungfunktionstester påvisades mellan grupperna (25).

¹⁹ Inflammation i huden.

²⁰ Två eller fler patientgrupper växlar, efter en viss period, mellan den/de behandlingar som ska studeras och/eller placebo.

²¹ Validerat verktyg för patientskattning av den astmarelaterade livskvaliteten.

4.2.2 Boyle *et al*

Den pilotstudie som beskrivits ovan ligger till grund för en större randomiserad studie, publicerad i *Thorax* år 2012 (26); ”*Nocturnal temperature controlled laminar airflow for treating atopic asthma: a randomised controlled trial*” Studien inkluderade 312 patienter från 19 europeiska astmakliniker, i åldrarna 7 – 70 år. Inklusionskriterierna innefattade diagnostiserad astma under minst ett år före studiestart, ett testresultat på max 5,5 poäng vid utvärdering av livskvalitet med mini-AQLQ eller PAQLQ - pediatrik AQLQ (nedan kallade AQLQ), dokumenterad allergi mot husdjursallergen (katt/hund) eller kvalster, daglig behandling med inhalationssteroider med en minsta dosering på 200 µg budesonid/beklometason eller 100 µg flutikason per dygn under de senaste sex månaderna, samt förekommande symptom eller besvär i nivå med, eller över, kategorin ”delvis kontrollerad astma”, enligt GINA 2006. Frekventa exacerbationer var inte ett kriterium för inklusion. Exklusionskriterier var aktiv eller passiv rökning, deltagande i andra program för allergenreduktion eller i läkemedelsprövning, behandling med specifik immunoterapi eller omalizumab under de senaste två åren (vuxna) eller under det senaste året (barn), samt dygnsdoser över 1200 µg budesonid/beklometason eller 1000 µg flutikason. På skalan för AQLQ är maxpoängen 7, vilket betyder symptomfrihet. En resultatökning på 0,5 poäng anses vara kliniskt signifikant.

Studien var dubbelblindad och placebokontrollerad, med randomisering av patienterna till behandlingsgrupp eller placebogrupp med ration 2:1. Inaktiverad behandling i placebogruppen innebar att filtret i Airsonett sattes ur funktion, samt att luftströmmen inte var temperaturkontrollerad, med resultatet att kroppskonvektionen inte motverkades. Avgiven luftström justerades inte på något annat sätt, och då en temperaturskillnad på 0,75° C inte är märkbar för patienten kunde effekten därmed simuleras.

Huvudsyftet med studien var att jämföra effekten mellan behandlingsgruppen och placebogruppen, genom att mäta andelen responders i de båda grupperna efter ett års behandling med Airsonett. Som *responder* räknas den patient som förbättrat sitt resultat med minst 0,5 poäng, vid mätning av livskvalitet med hjälp av AQLQ. Sekundära effektmått var FeNO, spirometri/lungfunktion, totala och specifika IgE-nivåer, eosinofilnivåer samt förändringar i resultat av AQLQ.

Asthma Control Test, ACT, är ett av de vanligaste mätinstrumenten som används för att mäta astmakontroll. Instrumentet mäter fem nyckelsymtom där resultatet poängsätts; 5 poäng är lägst och indikerar den lägsta graden av astmakontroll och 25 poäng indikerar en väl kontrollerad astma. I praktiken är det vanligt att ACT delas in i tre grupper, väl kontrollerad, delvis kontrollerad och ofullständigt kontrollerad astma. Planerade subgruppsanalyser utformades för patienter med ofullständigt kontrollerad astma vid baseline (ACT<18), efter ålder och intensitet av farmakologisk behandling samt för patienter med både hög behandlingsintensitet och dålig

symtomkontroll vid baseline. Mätningar och medicinska utvärderingar genomfördes vid baseline samt efter 1, 3, 6, 9 och 12 månaders behandling. Deltagarnas medicinering fick inte ändras under de första tre månaderna av studien, men kunde därefter justeras för att uppnå optimal astmakontroll.

Airsonett installerades hos totalt 282 (90 procent) av de randomiserade patienterna, 189 patienter ingick i behandlingsgruppen och 93 patienter i placebogrupper. Enligt givna instruktioner startades Airsonett vid sänggåendet och stängdes av på morgonen, med automatisk avstängning efter tolv timmar. Deltagarnas följsamhet till behandlingen kontrollerades genom ett elektroniskt räkneverk i maskineriet. Alla patienter som följde protokollet under minst en dag inkluderades i intention-to-treat analyserna (ITT). I dessa analyser imputerades resultatet av den senaste, fullständiga observationen i de fall data saknades. Per Protocol-analyserna har exkluderat patienter med en följsamhet under 80 procent och/eller de patienter som avvikit från protokollet i högre omfattning. Bortfallet i behandlingsgruppen uppgick till 7 procent (n=14) vid tre månader och 12 procent (n=23) vid 12 månader. I placebogrupper var bortfallet 11 procent (n=10) vid tre månader och 15 procent (n=14) personer vid 12 månader.

Effekt på livskvalitet

Efter ett års behandling visade resultaten av AQLQ en signifikant högre andel responders i behandlingsgruppen jämfört med placebogrupper. Andelen responders i behandlingsgruppen var 76 procent (n=143) och 61 procent (n=56) i placebogrupper (95 procent CI 3,1 – 26,5, p=0.02). Den mest markanta skillnaden fanns i den grupp studiedeltagare med både ofullständigt kontrollerad astma (ACT<18) och intensiv läkemedelsbehandling (steg 4 i behandlingstrappan). Liknande resultat erhöles från Per Protocol-analys, utan imputation av saknade data, samt från analyser där responders definierades som deltagare med minst 1 poängs förbättring av AQLQ.

Effekt på inflammationsmarkörer, immuncellsaktivitet och lungfunktionstester

De signifikanta skillnader som kunde påvisas mellan grupperna gällde nivåer av FeNO och nivåer av kattspecifikt IgE²². Den genomsnittliga skillnaden mellan grupperna vid mätning av FeNO var -7 ppb (95 % CI, -13,6 – -0,7, p=0,03). Vid subgruppsanalyser av deltagare med förhöjt FeNO (>45 ppb) vid studiestart var skillnaden markant större, med en genomsnittlig skillnad på -27 ppb mellan behandlingsgrupp och placebogrupp (95 % CI, -47,2 – -12,2, p=0,001). Nivåer av totalt och kattspecifikt IgE hade efter ett års behandling ökat i båda grupper. Ökningen av kattspecifikt IgE var dock signifikant mindre i behandlingsgruppen jämfört med placebogrupper. Inga signifikanta skillnader kunde påvisas vid jämförelse av totala nivåer av IgE och eosinofiler²³ i blod, eller för resultat av lungfunktionstester.

²² Antikroppar riktade specifikt mot allergen från katt.

²³ Variant av vit blodkropp, deltar i immunförsvaret.

Ingen av de sidoeffekter som rapporterades under studien kunde enligt författarna härledas till behandlingen. I sin summering av studien menar författarna att Airsonett kan erbjuda en effektiv, icke farmakologisk tilläggsbehandling utan allvarliga sidoeffekter. Dock är effekterna tydligast för de patienter som har en ofullständigt kontrollerad astma trots intensiv läkemedelsbehandling, och där riktlinjerna rekommenderar en upptrappning av medicineringen.

4.3 Behandlingseffekt

Goda resultat på lungfunktionstester och en välkontrollerad astma går inte alltid hand i hand. Patienter med en ofullständigt kontrollerad astma, trots intensiv och optimerad läkemedelsbehandling, kan kräva interventioner som går utanför traditionell läkemedelsbehandling och traditionella effektmått. I dessa fall är mätning av livskvalitet en möjlighet och har visat goda resultat som primärt effektmått i kliniska prövningar (1), (9), (27).

Den mest framträdande effekten i de tillgängliga studierna är just förbättringar av patienternas livskvalitet, utvärderad med hjälp av AQLQ eller förkortade varianter såsom mini-AQLQ. Statistiskt signifikanta skillnader gentemot placebo har även kunnat visas på mätvärden som speglar inflammationsgrad, exempelvis FeNO. De största effekterna noterades för patienter med ofullständigt kontrollerad astma, höga nivåer av inflammationsmarkörer och låga poäng på ACT-skalan (25), (26). TLV bedömer att behandling med TLA som tillägg till rekommenderad läkemedelsbehandling och miljösanering generellt ger en effekt som är jämförbar med traditionell behandling vid astma och allergi. Statistiskt signifikanta skillnader mellan aktiv behandling och placebo har påvisats för ett antal utfallsmått, dock främst vid subgruppsanalyser av inkluderade patienter med svårast besvär. Detta talar för att behandling bör förbehållas patienter med ofullständig astmakontroll trots optimerad farmakologisk behandling. För dessa patienter kan behandling med Airsonett ge en bättre effekt än enbart traditionell behandling.

TLV betonar att kunskap saknas beträffande astmapatienter med frekventa exacerbationer och den mest aggressiva dosregimen, då dessa patienter är exkluderade i tillgängliga studier. Detta utesluter dock inte att en behandlingseffekt kan finnas även hos dessa patienter, då studieresultaten tyder på en mer markant effekt vid svårare besvär.

Risken för biverkningar av behandlingen bedöms vara minimal. Om behandling med Airsonett minskar patientens risk för permanenta funktionsnedsättningar eller för tidig död är inte studerat.

4.4 Andra utvärderingar

Metodrådet²⁴ i Stockholms läns landsting – Gotland (SLL) utfärdade under år 2012 ett utlåtande beträffande behandling av astma med TLA-teknik (28). Utlåtandet baserades i huvudsak på de båda studier som redovisats närmare ovan (25), (26).

Metodrådet bedömer att det inte finns belägg för att behandling med TLA kan minska sjukdomsgraden och öka välbefinnandet hos patienter med allergisk astma, då det vetenskapliga underlaget är otillräckligt enligt GRADE-systemet. I utlåtandet framhålls att det finns ett svagt stöd för att tilläggsbehandling med TLA kan vara av värde för vissa specifika patienter, men att mer forskning behövs för att identifiera dessa. Metodrådet menar att de två studierna är av låg kvalitet på grund av bortfall och bristande blindning, samt att de skillnader som kunde påvisas var små och dessutom inte förekom för samtliga utfallsmått. Metodrådet påpekar även att det finns risk för publikationsbias, bristande överförbarhet samt avsaknad av signifikanta skillnader gällande spirometriresultat, andel exacerbationer eller läkemedelsbehov. Föreslagna etiska överväganden i utlåtandet gäller framtida studier och rimligheten i att inte ge behandling med TLA (placebo), vägt mot att ge behandling som saknar evidens.

Mot bakgrund av utlåtandet från metodrådet i Stockholms läns landsting – Gotland rekommenderar Kommittén för kunskapsstyrning (KUST) att TLA inte ska införas som rutin inom SLL. KUST anser dock att ökad kunskap och fortsatt forskning är av intresse och värde.

4.5 Patientperspektiv

Styrelsen för Astma- och allergiföreningen i Stockholms län har till detta kunskapsunderlag bidragit med information om hur patienterna kan påverkas av ofullständigt kontrollerad, allergisk astma. I skrivelsen konstaterar föreningen dels att sjukdomen minskar patientens livskvalitet, dels att det finns flera exempel på att patienterna upplever förbättringar av sitt hälsotillstånd och ökad livskvalitet tack vare behandling med TLA.

I sin beskrivning av hur svår allergisk astma kan påverka livskvaliteten anger föreningen bland annat att patienten;

²⁴ Metodrådet utför systematiska granskningar och evidensgradering av vetenskaplig dokumentation gällande metoder och teknologier i hälso- och sjukvård. Metodrådet granskar den aktuella metodens effekt, etiska och organisatoriska aspekter, kostnader och kostnadseffektivitet. Resultatet, baserat på det internationella GRADE-systemet för gradering av evidensstyrka, presenteras därefter i en HTA rapport (Health Technology Assessment).

- Inte kan gå till förskola/skola
- Har svårigheter med koncentrationen, vilket går ut över skolresultat och skolgång i allmänhet.
- Har hög sjukfrånvaro, vilket kan bidra till att personen har svårt att få ett arbete, eller behålla ett arbete. Detta försämrar förmågan att försörja sig.
- Blir psykiskt påverkad med dåligt humör, känslor av stress, håglöshet och dålig ork. För barn innebär detta ofta att de inte kan delta i lika hög grad i lekar, idrott och andra aktiviteter.
- Får relationsproblem på grund av ilska och andra negativa känslor kopplade till sjukdomen.
- Får dålig aptit och problem med kväljningar på grund av riklig slembildning.
- Får dålig sömn på grund av astma och/eller klåda vid svåra allergiska eksemer.
- Har mycket biverkningar av den intensiva medicineringen.

4.6 TLV:s experter

TLV:s externa experter, Per Gustafsson och Monica Arvidsson, har lämnat följande utlåtande:

”Individer med allergisk astma utgör en mångskiftande grupp patienter med hänsyn till sjukdomens orsaker, svårighetsgrad, utlösande faktorer och svaret på olika behandlingsåtgärder. Allergisk astma är mycket vanlig, förorsakar mycket lidande och leder till stora kostnader för samhället. Därför har man de sista 60 åren satsat mycket stora resurser på att förstå sjukdomen och finna en bot. Men ingen bot finns och kan inte ens skönjas vid horisonten. Vi kan därför bara erbjuda behandlingar som kontrollerar sjukdomens yttringar. De allmänna behandlingsriktlinjer som finns att tillgå ger inte alltid tillräcklig sjukdomskontroll. Vi har därför idag nått insikten att behandlingar måste individualiseras. Vidare kan vi inte överge patienter med otillräcklig sjukdomskontroll trots full behandling enligt "guidelines". Ytterligare behandlingsalternativ måste då övervägas av läkare som innehar långvarig erfarenhet och mycket kunskap på området. Airsonett är då en behandlingsform som i klinisk erfarenhet ibland har en dramatiskt gynnsam effekt, sannolikt på grund av att patientens sjukdomsbild i ovanligt hög utsträckning drivs av inhalation av mycket små mängder allergen och partikulärt material. Till skillnad från farmakologisk behandling är den fri från risken av överkänslighetsreaktioner eller toxiska reaktioner. Vidare är den kostnadsmässigt väsentligt billigare än biologiska läkemedel som Xolair.

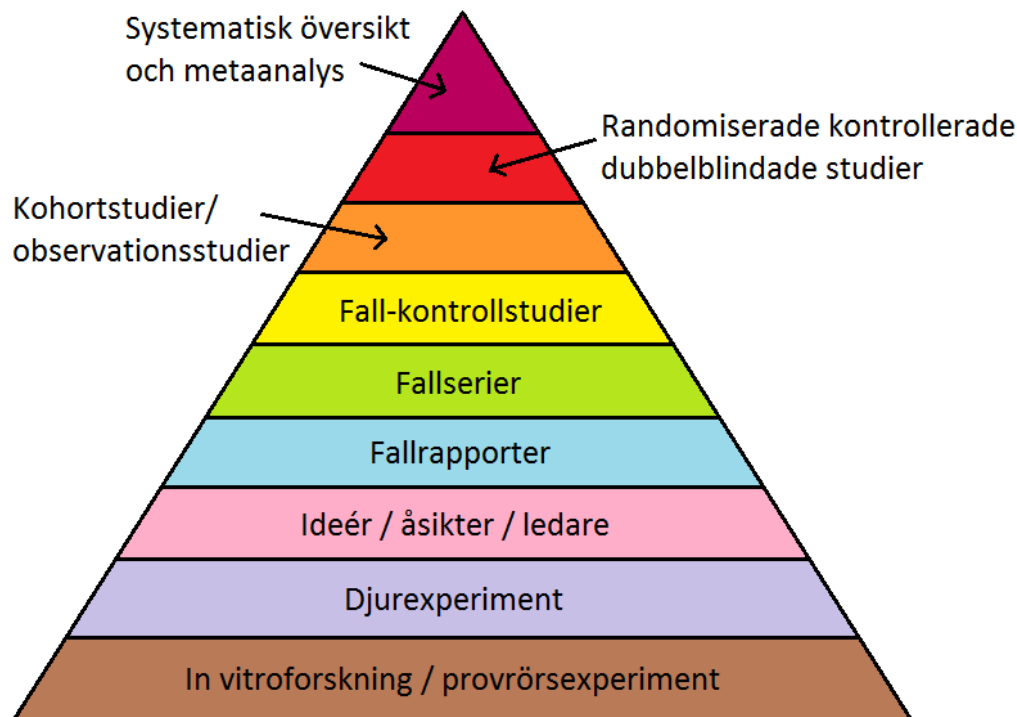
Två kontrollerade studier visar att Airsonett har en signifikant effekt på livskvalitet hos individer med allergisk astma. Att det är möjligt att få denna effekt utöver pågående behandling med astmaläkemedel är mycket intressant och talar för att behandlingen utgör ett viktigt komplement som

angriper sjukdomens grundläggande mekanismer. Ett fritt förskrivande av Airsonett vore olämpligt. Läkare med speciellt intresse, kompetens och erfarenhet av utredning och behandling av astma ska förskriva Airsonett och på ett systematiskt sätt följa upp behandlingssvaret. På så vis kan onödig förskrivning undvikas och ytterligare kunskap av behandlingsformen kan erhållas. Återkommande träffar där förskrivarna diskuterar erfarenheterna är också viktiga för att ytterligare förstå hos vilka patienter som behandlingen kommer till bäst nytta samt för att ytterligare förstå sjukdomens mekanismer. Alternativet att inte stödja förskrivningen av Airsonett skulle leda till att många allergiska individer med astma skulle ställas utan möjlighet till en för de flesta av oss acceptabel livssituation.

Det är sammanfattningsvis endast hos patienter med svårare och icke-kontrollerad allergisk astma som behandlingsformen är aktuell, det vill säga den patientgrupp som vi idag inte kan erbjuda läkemedel eller andra åtgärder med tillräcklig effekt för att uppnå acceptabel sjukdomskontroll. Det är i denna patientgrupp som behandlingseffekten jämfört med placebo varit tydligast i genomförd studie. Systematisk uppföljning på nationell nivå är nödvändig för att uppnå ytterligare förbättring av kunskapsläget och därmed möjlighet till långsiktig utvärdering av behandlingsnyttan med Airsonett på denna patientgrupp, som idag inte kan erbjudas tillräcklig behandling av sjukvården.”

4.7 Osäkerhet

Osäkerheten i ett vetenskapligt underlag ökar med en minskande evidensgrad. Vid en rangordning av evidens räknas systematiska kunskapsöversikter och meta-analyser som studier av högst evidensgrad följt av randomiserade, kontrollerade dubbel-blindstudier. Detta framgår av den så kallade evidenspyramiden nedan (Figur 4.1). De flesta studier av medicintekniska produkter kräver dock en aktiv medverkan av en läkare eller sjukvårdspersonal vilket kan göra det praktiskt svårt eller omöjligt att genomföra dubbelblindade studier.

Figur 4.1 Evidenspyramid (29)

De effektdata som finns tillgängliga gällande behandling med Airsonett härrör framför allt från den randomiserade, dubbelblindade studie som publicerades i Thorax år 2012; ”*Nocturnal temperature controlled laminar airflow for treating atopic asthma: a randomised controlled trial*” (26). Studien inkluderade 312 randomiserade patienter, varav 282 patienter slutförde den årslånga behandlingen. Detta anses i allmänhet vara ett otillräckligt patientunderlag för att kunna dra några säkra slutsatser om effekten av behandlingen. TLV bedömer dock att studien är tillräckligt väl utförd för att kunna utgöra en bas för en första bedömning av behandlingseffekten, baserat på studieresultaten.

Statistiskt signifikanta skillnader i effekt mellan grupperna (aktiv respektive inaktiv behandling) påvisades beträffande andelen responders i mätningar av astmarelaterad livskvalitet, samt effekter på inflammationsmarkörer (FeNO). Författarna menar att de mest markanta skillnaderna i effekt mellan aktiv och inaktiv behandling kunde påvisas i den grupp patienter som bedömdes som svårast sjuka. De osäkerheter som bör belysas är att slutsatserna beträffande de svårast sjuka patienterna härrör från subgruppsanalyser. Dessutom exkluderades samtliga patienter med frekventa exacerbationer och/eller läkemedelsbehandling i de lägsta eller högsta dosintervallen. Detta innebär att urvalet inte representerar hela patientpopulationen, samt att patienter som troligtvis tillhör den primära målgruppen har exkluderats.

Dubbelblindade, randomiserade studier anses normalt ha en hög evidensgrad. Att TLV haft tillgång till två sådana studier (25), (26) stärker

därmed säkerheten i den hälsoekonomiska utvärderingen. Dock gör det begränsade urvalet, tillsammans med de brister som redovisas ovan, att evidensgraden minskar.

Övrig dokumentation som TLV tagit hänsyn till i utvärderingen är fallrapporter (19) och expertutlåtanden. Dessa klassas som låg evidens med hög osäkerhet.

Det finns ett antal orsaker till varför man bör beakta underlag av lägre evidensgrad i detta kunskapsunderlag. För att stärka evidensen till minst måttlig krävs uppföljande studier med ett större patienturval och andra utfallsmått, såsom exacerbationsfrekvens. Då målgruppen är begränsad och ännu inte klart definierad är det därför inte troligt att ett underlag med hög evidensgrad finns tillgängligt inom den närmaste framtiden. Samtidigt behöver vården fatta beslut om prioriteringar. Att fatta beslut om prioriteringar i vården enbart på underlag av högsta evidensgrad förefaller omöjligt i detta fall. TLV väljer därför att inte bortse från underlag som traditionellt anses vara av lägre evidensgrad. Detta för att kunna sammanställa bästa tillgängliga kunskapsunderlag utifrån den samlade kunskap som finns idag.

4.8 Sammanvägd bedömning av det medicinska kunskapsläget

TLV har utifrån Metodrådets synpunkter och i samarbete med externa experter granskat den evidens som finns tillgänglig från publikationer och rapporter, samt opublicerat material från företaget. TLV gör följande bedömning:

- Tillgänglig dokumentation tyder på att Airsonett har effekt på livskvaliteten hos patienter med ofullständigt kontrollerad astma och intensiv läkemedelsbehandling. Det råder dock osäkerhet kring hur omfattande effekten är, patientgrupperna är dessutom begränsat studerade.
- Bortfallet i huvudstudien inte är extremt utan i paritet med liknande vetenskapliga studier. Patientflödet genom hela studien är dessutom tillfredsställande redovisat.
- Författarna (25), (26) har de facto redovisat resultat från ITT-analyser, vilket Metodrådet anser saknas.
- Huvudstudiens primära effektmått var (eventuella) livskvalitetsförbättringar, utvärderat med hjälp av validerade instrument (mini-AQLQ, PAQLQ) och andel responders. Sekundära effektmått var förändringar i livskvalitet, inflammationsmarkörer (FENO), totala och specifika IgE-nivåer samt resultat av

lungfunktionstester (FEV₁, PEF etc.). Andel exacerbationer eller sänkt läkemedelsbehov ingick inte som effektmått, hög risk för exacerbationer var heller inte ett inklusionskriterie och patienter med de högsta läkemedelsdoserna var exkluderade. Att det inte påvisades skillnader mellan patientgrupperna gällande dessa parametrar kan därför inte anses vara en kvalitetsbrist hos själva studien, även om detta förstås skulle öka evidensgraden.

- Rapporterade effektskillnader mellan behandlingsgrupp och placebogrupp var störst för patienter med delvis eller ofullständigt kontrollerad astma och/eller höga nivåer av inflammationsmarkörer. För dessa patienter (och samhället) är även en mindre markant effekt fördelaktig, och därmed betydelsefull.
- Lungfunktionstester är värdefulla vid t ex diagnostisering. Dessa surrogatmått speglar dock inte alltid graden av astmakontroll och/eller patientens välbefinnande och livskvalitet. Brist på förbättringar av lungfunktionstester behöver därför inte automatiskt betyda att behandlingseffekt saknas.
- Det är teoretiskt möjligt, men högst osannolikt, att den tekniker som i studien ombesörjde installation av Airsonett, skulle röja grupptillhörighet (placebo eller behandlingsarm) för familjen eller utvärderaren. Det är även högst osannolikt att studiedeltagarna noterar en temperaturskillnad på 0,75°C. Studiens blindning bedöms därmed vara tillfredsställande.
- Risk för publikationsbias får anses vara låg då antalet studier på området (TLA) är så få. Utöver mindre fall/observationsstudier är endast två studier (RCT:s) utförda, båda är publicerade.
- De patienter som inkluderats i studien speglar den del av populationen (allergiska astmatiker) som har måttliga till svåra besvär. Patienter med de lindrigaste och de allra svåraste besvären har dock exkluderats, vilket gör att urvalet inte representerar hela populationen, det vill säga samtliga allergiska astmatiker. Detta i sin tur begränsar generaliserbarheten.
- TLV instämmer med Metodrådets slutsats att den vetenskapliga evidensen är för svag för att Airsonett ska kunna ordinerars rutinmässigt av läkare utan specialistkompetens och/eller utan systematisk uppföljning.
- Ökad kunskap kan erhållas genom exempelvis observationsstudier. *Airsonett AB* har initierat ytterligare studier beträffande behandlingseffekten av Airsonett. En påbörjad retrospektiv studie gällande svenska patienter innefattar, bland annat, påverkan på sjukfrånvaro, antal sjukhusinläggningar och antal oplanerade vårdbesök. Utöver detta har TLV tagit del av preliminära analyser av

en tysk studie, med bland annat andel exacerbationer som utfallsmått. De tidiga analyserna tyder på en sänkning av andelen exacerbationer för inkluderade patienter. TLV bedömer att studier av detta slag kan minska de osäkerheter som finns beträffande både behandlingseffekt och målgrupp.

5 Hälsoekonomisk utvärdering

5.1 Bakgrund

Den behandling som ska utvärderas baseras på en medicinteknisk produkt, Airsonett. Airsonett använder ett laminärt luftflöde, så kallad TLA, och är i första hand en tilläggsbehandling till läkemedelsbehandling vid sänggående för astmatiker. Det är särskilt intressant att hälsoekonomiskt utvärdera en produkt som potentiellt kan ha en påverkan på både vårdens resurser som på övriga kostnader i samhället, till exempel produktiviteten, förutom de positiva hälsoeffekterna för individen.

Det finns en publicerad hälsoekonomisk artikel av Brodtkorb et al (30) där Airsonetts kostnadseffektivitet har utvärderats. Brodtkorb (31) har även undersökt Airsonetts kostnadseffektivitet som en del av författarens doktorsavhandling, modell 1. Båda utvärderingarna bygger på den kliniska studie som publicerats av Pedroletti et al (25).

Ytterligare två hälsoekonomiska utvärderingar har genomförts av produkten. Dessa bygger på både Pedroletti et al och Boyle et al (25), (26). Företaget har gett i uppdrag till The Swedish Institute for Health Economics (IHE) att göra en hälsoekonomisk utvärdering för den svenska marknaden, modell 2. Därutöver har företaget anlitat Adams Business Associates (ABA) för att göra en hälsoekonomisk utvärdering riktad till den engelska marknaden, modell 3. TLV har genom företaget fått tillgång till dessa rapporter och modeller.

Nedan redogörs för samtliga dessa hälsoekonomiska utvärderingar samt TLV:s slutsatser kring dessa.

5.2 Modell 1

Båda utvärderingarna av Brodtkorb et al (30) och Brodtkorb (31) bygger på den kliniska studie som publicerats av Pedroletti et al (25), fortsättningsvis kallad studien. Nedan presenteras kort de ingående parametrarna till den hälsoekonomiska utvärderingen.

5.2.1 Livskvalitet och livslängd

Studiens resultat visar på en ökning i astmarelaterad livskvalitet (AQLQ) och en minskning i uppmätt FeNO som en indikator på luftvägsinflammation. Effekten av Airsonett mot placebo mättes i termer av mini-AQLQ. För att härleda QALYs användes en algoritm som tagits fram av

Yang et al. Yang et al presenterar en skattning för att få fram QALYs både utifrån AQLQ formuläret och utifrån mini-AQLQ formuläret (32).

Brodkorb et al (30) justerar även effekten för det faktum att den kliniska studien använder sig av cross-over. Behandlingseffekten i modellen ingår som genomsnittsvärdet av den enskilda inkrementella behandlingseffekten. Av 22 patienter fullföljde 20 mini-AQLQ formuläret, det vill säga nästa alla patienter ingår i analysen. Detta resulterade i en genomsnittlig skillnad i nyttovikten om 0,054 mellan TLA-strategin och placebostrategin. Nyttovikten ansågs normalfördelad i modellen. Författarna genomförde även en analys utifrån data för de patienter som ingick i studien med ett AQLQ värde lika med eller under 5. Detta resulterade i en genomsnittlig skillnad i nyttovikten om 0,26.

Sannolikheten för mortalitet togs från den åldersjusterade sannolikheten i den svenska allmänbefolkningen och används för båda grupperna; Airsonett och placebostrategin.

5.2.2 Kostnader

Eftersom den hälsoekonomiska modellen utgår ifrån att patienterna står kvar på sin standardbehandling men får ett tillägg i form av Airsonett-behandling leder det till att det blir en ökning av vårdkostnaderna med kostnaden för Airsonett. Både kostnader för Airsonett och för filterbyte ingår i analysen. Det är därför de enda kostnader som ingår i analysen. Byte av filter två gånger per år skattades till en kostnad om 1900 SEK per år. Någon absolut kostnad för Airsonett används inte utan istället talar den hälsoekonomiska analysen om vid vilken brytpunkt som Airsonett kan anses vara kostnadseffektiv.

I Airsonett strategin antas att patienterna använder Airsonett under fem år men att byte av filter sker en gång i halvåret. Patienterna antas använda Airsonett under åtta timmar per natt. I artikeln presenteras också en känslighetsanalys över en tidshorisont på 13 år. Detta baserades på den funktionella livslängden för Airsonett. Givet en överlevnadstid om 40 000 timmar och en daglig användning om åtta timmar motsvarar detta 13 år.

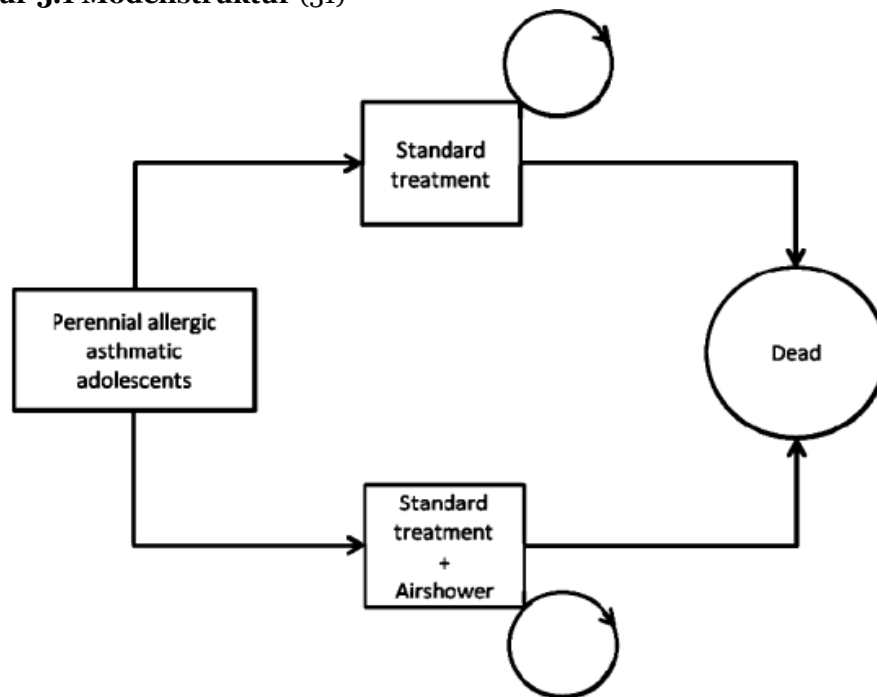
5.2.3 Modellen

Den hälsoekonomiska modellen som används är en så kallad Markovmodell. Modellen används för att uppskatta kostnader och hälsovinster av de två strategierna med eller utan Airsonett. Markovmodeller är välkända och används ofta vid kroniska tillstånd. Hypotetiska patienter rör sig mellan olika stadier med hjälp av en viss sannolikhet utifrån bland annat den kliniska evidensen. Under intervaller av samma längd, som anges av den så

kallade cykellängden gör de hypotetiska patienterna övergångar från ett tillstånd till ett annat.

I den modell som används stannar patienten på sin behandling till dess att patienten avlider eller tills fem cykler har gått respektive tretton cykler i känslighetsanalysen. Cykelns längd i modellen var på ett år, se figur 5.1.

Figur 5.1 Modellstruktur (31)



Modellen analyserades med andra ordningens Monte Carlo-simulering, en så kallad probabilistisk analys, för att på så vis återspegla osäkerheten i modellen. De ingående parametrarna dras slumpmässigt från de definierade sannolikhetsfördelningarna i modellen, och kostnader och QALY fastställs för båda strategierna. Denna process upprepas 10 000 gånger och vilket ger 10 000 uppskattningar av ICER:n. Därigenom kan den osäkerhet som omger den beräknade ICER:n även spegla osäkerheten i att implementera Airsonett som behandlingsstrategi. Andelen av de 10 000 simuleringar som resulterade i en ICER under det tröskelvärde som beslutsfattare är beredda att betala för en QALY, är sannolikheten för att Airsonett-behandlingen är kostnadseffektiv.

5.2.4 Kostnadseffektivitet

Resultatet av analysen över en femårsperiod ger en genomsnittlig vinst på 0,25 QALYs och en ICER under 350 000 SEK/QALY så länge kostnaden för Airsonett under samma period är under 82 000 SEK.

Analysen med ett scenario på 13 år ger en genomsnittlig vinst på 0,59 QALYs och med en ICER under 350 000 SEK/QALY så länge kostnaden för Airsonett under samma period är under 187 600 SEK.

Scenariot med enbart data från patienter med mini-AQLQ värden lika med eller under 5, det vill säga patienter med allvarligare astma, resulterade i en genomsnittlig vinst på 0,594 QALY under fem år. I detta scenario är ICERn inte högre än 350 000 SEK/QALY förrän kostnaden för Airsonett överstiger 201 000 SEK över en femårsperiod.

Modellen där Airsonett analyserades med en fast kostnad om 50 000 SEK rapporteras för base-case som har ett femårsperspektiv en ICER om 224 180 SEK/QALY, för 13 årsperspektivet 116 700 SEK/QALY och för svårare sjuka en ICER om 100 070 SEK/QALY över en femårsperiod. När den fasta kostnaden för Airsonett sattes till 150 000 SEK rapporteras för base-case en ICER om 626 440 SEK/QALY, för 13-årsperspektivet 286 190 SEK/QALY och för svårare sjuka en ICER om 268 470 SEK/QALY över en femårsperiod.

5.2.5 Osäkerhet och resultat

Författarna (30), (31) diskuterar också några begränsningar med analysen. För det första har inte exacerbationer beaktats. Det innebär att den uppskattade kostnadseffektivitetskvoten kan sägas vara konservativ då inte alla positiva effekter är medräknade i analysen. Det är dock oklart i vilken omfattning som Airsonett faktiskt leder till minskade exacerbationer vilket ytterligare behöver följas upp. För det andra menar författarna att ett perspektiv om fem år som i base-case analysen också är ett konservativt antagande, en optimal analys torde omfatta ett livstidsperspektiv men i dagsläget finns inte tillräcklig data för att extrapolera över ett helt livstidsperspektiv. För det tredje skulle analysen vinna på att utökas till ett samhällsekonomiskt perspektiv där inte bara kostnaderna för Airsonett behandling ingår utan även andra samhälleliga kostnader såsom produktionsbortfall för behandling och sjuklighet, minskade vårdkostnader med mera. Då detta inte ingår i analysen menar författarna att de bygger på konservativa kostnadsantaganden, ett samhälleligt perspektiv skulle sannolikt göra ICER värdet för behandling med Airsonett än mer attraktivt.

Som författarna är inne på skulle det vara intressant med uppföljning kring förekomsten av exacerbationer och om det kan leda till minskade vårdkostnader jämfört mot de patienter som inte får Airsonett som tilläggsbehandling. TLV delar här författarnas bedömning att det verkar konservativt på analysens resultat. Minst lika intressant är att i modellen inkludera avbrottsfrekvensen som har en motverkande effekt på kostnadseffektiviteten. Om det är många avbrott i verkligheten leder det till att den nuvarande modellen överskattar effekten av Airsonett-behandling

och därmed kostnadseffektiviteten, detta är dock inte studerat. En annan osäkerhet i modellen är priset på produkten.

5.3 Modell 2

Företaget har använt sig av en hälsoekonomisk modell som gjorts av IHE (33). Modellen är en kostnadseffektivitetsanalys som baseras på patienter med svår, ofullständigt astma. Patientdata är hämtad från Boyle *et al* (26).

Huvudsyftet med studien var att mäta antal patienter som fick ökad livskvalitetspoäng med 0,5 eller mer samt graden av astmakontroll med hjälp av ACT under det första året. Även minskning av luftvägsinflammation och systematisk allergi undersöktes. Resultatet från studien bekräftar att behandling med Airsonett för patienter med svår och ofullständigt kontrollerad astma leder till signifikant förbättring av livskvalitén (AQLQ) samt minskning av luftvägsinflammation jämfört med placebogruppen.

5.3.1 Livskvalitet och livslängd

Den hälsorelaterade livskvaliteten togs fram i den kliniska studien med hjälp av instrumenten mini-AQLQ och P-AQLQ. Resultaten från livskvalitetsinstrumentet mini -AQLQ har härletts till QALYs genom en algoritm framtagen av Yang *et al* (32). Algoritmen baseras på AQL-5D som är en förkortad version av AQLQ. Det finns dock ingen algoritm som härleder nyttovikterna från P-AQLQ. Detta har lösts genom att flera patienter i studien fyllde i både mini-AQLQ och P-AQLQ och ut efter en jämförelse av dessa tagit fram en tolkning av resultaten från P-AQLQ till AQL-5D.

Skillnad mellan nyttovikterna för behandlingsgruppen och kontrollgruppen var relativt stabil från tre månader och framåt i studietiden.

Behandlingseffekten i modellen ingår som genomsnittsvärdet av den enskilda inkrementella behandlingseffekten.

Ett QALY-mått räknades fram för populationen ITT-gruppen och ett för målgruppspopulationen i studien (ofullständigt kontrollerad astma). Det gjordes även beräkning av QALY på individnivå och genomsnittsnivå. Skillnaden i nyttovikter mellan Airsonett och placebo skattades med hjälp av en regressionsmodell. Slutligen summerades totala antalet QALY under studieperioden (ett år) vilket beräknar ytan under kurvan (AUC) och kan sedan jämföras mellan de två behandlingsalternativen Airsonett och placebo. AUC definieras som en sannolik bedömning av effekten.

Skillnaden i QALY vid base line var 0,0147 för gruppen ITT jämfört med 0,0481 i målgruppen vid medelvärden efter ett års behandling, dessa värden var signifikanta. Värdena för de individuella nyttovikterna är 0,0111 vid ITT och 0,0615 från målgruppen vid ett års behandling. Dock var inte dessa värden signifikanta.

Resultatet från studien som redovisas i Boyle *et al* (26) visar att det var 75 procent av målgruppen och 76 procent från ITT-gruppen som fick en ökad

livskvalitet (AQLQ) på 0,5 eller mer under ett års behandling. I placebogrupperna var det 50 procent som fick en förbättring i livskvalitet.

5.3.2 Kostnader

Kostnaden för att hyra Airsonett i modellens grundscenarion är 2 000 SEK i månaden. Denna kostnad inkluderar installation, service samt byte av filter en gång i halvåret.

Det finns ingen signifikant skillnad i resursutnyttjande mellan behandlingsgruppen och placebogrupperna för totala kostnader eller specifika typer av kostnader. Samma gäller för ITT-populationen och målgruppen. Kostnader som studerades var, astmarelaterade läkemedel, obokade läkarbesök, akutmottagningsbesök, antal dagar inlagda på sjukhus och förlorade arbetsdagar. Anledningen till att skillnaden i kostnader inte visade signifikanta resultat kan bero på att det var få antal patienter som rapporterade de nämnda kostnadsposterna; obokade läkarbesök, akutmottagningsbesök, antal dagar inlagda på sjukhus eller förlorade arbetsdagar.

Färre exacerbationer, minskad luftvägsinflammation och minskad systemisk allergi medförde inte några betydande kostnadsbesparingar i vården. Dock bör noteras att underlaget bygger på få observationer som ger en stor standardavvikelse och kan vara orsak till att skillnaden i kostnader inte blir signifikanta. Vervloet (34) påpekar att förbättrad astmakontroll har visats minska frekvensen av exacerbationer som kan kräva läkarbesök, akutmottagningsbesök och sjukhusinläggningar vilket leder till en positiv påverkan på den totala kostnaden för astmavård. Det skulle därför vara intressant med en uppföljning av om en bättre astmakontroll kan uppnås genom behandling med Airsonett kan det då leda till en kostnadsminskning inom vården.

Kostnaderna som används i den hälsoekonomiska modellen har tagits från publicerade studier. De relevanta kostnaderna delas upp mellan tre patientgrupper; väl kontrollerad, delvis kontrollerad och ofullständig kontrollerad astma. För att studierna skulle vara relevanta att använda skulle tre kriterier vara uppfyllda. Första kriteriet var att studien redovisade vilken astma patienterna var diagnostiserad för och att kostnaden för de olika patientgrupperna rapporterades. Andra kriteriet var att de redovisade en uppdelning över direkta och indirekta kostnader. Det tredje och sista kriteriet var att den algoritm som används i studien för att klassificera patientens kontrollstatus skulle vara förklarad. Algoritmen skulle vara samma som användes i Airsonettstudien, det vill säga ACT eller GINA. Det var totalt fyra studier som uppfyllde dessa kriterier. Dock var ingen av dessa studier från Sverige. Kostnaderna kommer från Europa, Frankrike, USA och Sydkorea. En sammanställning av kostnaderna uppdelat på direkta och indirekta kostnader ger en årlig total medelkostnad för en välbehandlad patient på 19 283 SEK och 52 607 SEK för ofullständigt kontrollerade patienter.

Det finns en svensk studie som har skattat de direkta och indirekta kostnaderna för astmapatienter i Sverige, men den studien redovisar inte kostnaderna separat för de olika nivåerna av astmakontroll (35). Genom inflationsjustering av dessa siffror ligger kostnaden för behandling på 33 433 SEK. Vilket ligger inom intervallet av genomsnittskostnaderna för väl kontrollerade patienter och ofullständig kontrollerade patienter från studierna. Mot bakgrund av detta bedöms kostnaderna vara relevanta att använda i modellen enligt IHE och företaget.

5.3.3 Modellen

IHE har gjort en kostnadseffektivitets analys för att beräkna den inkrementella kostnaden per QALY. Den hälsoekonomiska modellen utgår ifrån att patienterna står kvar på sin standardbehandling (läkemedel) men får ett tillägg i form av TLA-behandling. Det leder till ökad livskvalitet och antagandet att fler patienter med ofullständigt kontrollerad astma byter till gruppen med delvis kontrollerad astma. När antalet patienter överförs från gruppen med ofullständigt kontrollerad astma minskar vårdkostnaderna för samhället. Utifrån detta resultat anses Airsonett vara kostnadseffektiv för patienter med svår och/eller ofullständigt kontrollerad astma. Den hälsoekonomiska modellen räknar fram en ICER för Airsonett jämfört med placebo.

Ekvationen i modellen ser ut enligt nedan:

$$ICER = \frac{provperiod * K_{Airsonett} + (12 - provperiod) * K_{Airsonett} * resp}{QALY_{Airsonett} - QALY_{Placebo}}$$

Modellen beräknar flera ICER för flera scenarion och antaganden. Grundanalysen har två scenarion, ett är där de antar att Airsonett inte ger någon kostnadsminskning för vården utan endast en livskvalitetsökning för patienten. I ett annat scenario leder behandling med Airsonett till att patienten omkategoriseras från gruppen med ofullständigt kontrollerad astma, till en grupp med delvis eller väl kontrollerad astma. Detta innebär att patienten har fått bättre livskvalitet, samt att behandlingskostnaderna (exklusive kostnad för Airsonett) minskat. Den minskade kostnaden är en följd av att patienten har förbättrat sin astma och kan kategoriseras om till en grupp med högre grad av astmakontroll, associerad med lägre kostnader. Cykeln i modellen är på ett år där de första tre månaderna är en testperiod för att se om patienten får effekt av behandlingen eller inte.

5.3.4 Kostnadseffektivitet

Resultatet av analysen vid base case visar på en kostnad per QALY om cirka 400 000 SEK. Detta scenario antar att Airsonett inte genererar någon kostnadsminskning för vården utan endast en livskvalitetsförbättring. Vid antagande om att patienten förflyttar sig från gruppen med ofullständigt

kontrollerad astma till gruppen med delvis kontrollerad astma, minskar kostnaderna för vården och kostnaden per QALY beräknas till 240 000 SEK. Förflyttas patienten från gruppen ofullständig kontrollerad till gruppen väl kontrollerad, beräknas kostnaden per QALY till 230 000 SEK.

IHE har även gjort beräkningar på kostnad per QALY om testperioden (tre månader) skulle vara kostnadsfri, det vill säga att företaget lånar ut utrustningen gratis för att utvärdera om patienten får någon effekt av behandlingen. Kostnaden per QALY ligger då på 375 000 SEK vid antagande om ingen kostnadsbesparing i vården och på 200 000 SEK per QALY om patienten flyttas från gruppen ofullständigt kontrollerad till väl kontrollerad astma.

Görs beräkning på att det inte förekommer någon prövningsperiod alls, varierar kostnaden per QALY från 320 000 SEK till 500 000 SEK vid ett skifte från ofullständigt kontrollerad till väl kontrollerad patient och då analysen görs utan någon kostnadsbesparing för vården.

Det finns en viss osäkerhet i några av parametrarna som används i den hälsoekonomiska modellen. Den parameter som är förknippad med störst osäkerhet och som också har stor påverkan på utfallet i modellen är vinsten i hälsorelaterad livskvalitet av behandlingen. Osäkerheten ligger i konverteringen av de sjukdomsspecifika livskvalitetsmått P-AQLQ och AQL-5D till QALY. Detta på grund av att det inte finns en standardiserad algoritm som används till just dessa specifika livskvalitetsmått. En annan parameter är de indirekta och direkta kostnaderna för behandling av astmapatienterna i de olika sjukdomsgrupperna. De indirekta och direkta kostnaderna är inte hämtade från Sverige, vilket skapar en osäkerhet på hur likvärdiga dessa kostnader är jämfört med svensk sjukvård.

TLV har genomfört känslighetsanalyser för att belysa dessa osäkra parametrar och för att se hur mycket det påverkar kostnaden per QALY. Tabellen 5.1 nedan visar hur mycket olika parametrar påverkar resultatet i analysen. I tabellen redovisas den inkrementella kostnaden mellan behandling med Airsonett jämfört med optimal läkemedelsbehandling. Resultatet visas både utan kostnadsminskning för hälso- och sjukvården och när kostnadsminskningen är medräknad. I analyserna där ingen kostnadsminskning är med i beräkningen har bara förändring i livskvaliteten beaktats. Vid beräkning med kostnadsminskningen antas att patienten flyttar från svårt tillstånd till måttligt tillstånd vilket i sin tur påverkar resursförbrukningen och därmed vårdkostnaderna.

Tabell 5.1 Känslighetsanalyser

Huvudanalysen		
Utan kostnadsminskning	405 405	SEK per QALY
Med kostnadsminskning	242 131	SEK per QALY
ΔQALY -20%		
Utan kostnadsminskning	634 766	SEK per QALY
Med kostnadsminskning	430 248	SEK per QALY
ΔQALY -50%		
Utan kostnadsminskning	812 500	SEK per QALY
Med kostnadsminskning	485 272	SEK per QALY
Behandlingskostnaderna -20%		
Utan kostnadsminskning	405 405	SEK per QALY
Med kostnadsminskning	274 786	SEK per QALY
Behandlingskostnaderna -50%		
Utan kostnadsminskning	405 405	SEK per QALY
Med kostnadsminskning	323 768	SEK per QALY
Airsonett kostnad 2500 kr/månad		
Utan kostnadsminskning	506 757	SEK per QALY
Med kostnadsminskning	343 483	SEK per QALY
Airsonett kostnad 2700 kr/månad		
Utan kostnadsminskning	547 297	SEK per QALY
Med kostnadsminskning	384 023	SEK per QALY

Enligt känslighetsanalyserna är det förändringen av nyttovikten som har störst påverkan på resultatet i modellen. Om nyttoviktsvärdet minskas med 20 procent ökar kostnaden per QALY med 36-43 procent och en minskning av nyttovikten med 50 procent ökar kostnaden per QALY med 50 procent.

Vid en kostnadsökning av de indirekta och direkta kostnaderna med 20 procent för behandling av astmapatienterna i de olika stadierna ökar kostnaden per QALY med 12 procent och vid en större kostnadsökning om 50 procent ökar kostnaden per QALY med 25 procent.

Månadskostnaden för Airsonett har också en viss påverkan på resultatet i modellen. Vid en ökning av månadskostnaden för Airsonett från 2000 kronor till 2500 kronor leder det till en ökning av kostnaden per QALY med 20-29 procent. Om kostnaden per månad för Airsonett ökar ytterligare till 2 700 kronor påverkar det kostnaden per QALY med 25-36 procent.

5.3.5 Osäkerhet och resultat

Enligt resultaten från den hälsoekonomiska analysen bedömer TLV att Airsonett är kostnadseffektiv till de patienter som har svår och okontrollerad astma. För dessa patienter är kostnaden per QALY cirka 400 000 kronor. I analysen där en sänkning av behandlingskostnaderna räknas med hamnar kostnaden per QALY på cirka 240 000 kronor för målpopulationen.

Förändring av utfallet vad gäller livskvalitet har stor påverkan på kostnaden per QALY. Om livskvalitetsskillnaden skulle vara mindre vid ett års behandling än vad som framkommit i studien (26) ökar kostnaden per QALY markant. Det är därför viktigt att fler studier görs på området som belyser skillnaden i livskvalitet. TLV ser även osäkerhet med hur överföringen har gjorts från de sjukdomsspecifika måtten mini-AQLQ och P-AQLQ till QALY. Algoritmen som används är baserad på AQL-5D och publicerad Yang et al (32). Det finns dock ingen befintlig algoritm för att härleda P-AQLQ till QALY. För att få fram nyttovikterna från P-AQLQ har jämförelse gjorts från mini-AQLQ för de patienter som fyllt i båda frågeformulären. Detta leder till en osäkerhet av den beräknade nyttan för patienten populationen. Eftersom nyttovikten har stor påverkan på kostnaden per QALY är det relevant att vara medveten om osäkerheten.

TLV anser att det är av stor vikt att det görs fler studier som stärker att livskvaliteten förbättras genom användning av Airsonett. Det kan finnas andra livskvalitetsparametrar som påverkar patienten positivt men som är svåra att mäta och använda i en hälsoekonomisk analys.

Behandlingskostnaderna, det vill säga de indirekta och direkta kostnaderna för de olika astmagrupperna, är som tidigare nämnt hämtat från andra länder än Sverige. Behandlingskostnaderna har inte så stor påverkan på kostnaden per QALY men det är relevant att få fram hur de verkliga behandlingskostnaderna ser ut i den svenska sjukvården.

TLV ser viss osäkerhet med det val av kostnader som ingår för behandling av astmapatienter i modellen. Det kan till exempel finnas flera skillnader i behandlingspraxis vad det gäller astmabehandling i de olika länderna som kostnaderna är hämtade från. Det antagande som gjorts där Jansson et al används det vill säga där direkta och indirekta kostnader för astmatiker med regelbunden astma och med de genomsnittliga kostnaderna från de tre olika nivåerna (bra, måttlig och ofullständigt kontrollerad astma) tyder ändå på att kostnaderna för både direkta kostnader och totalkostnader hamnar i samma nivå som kostnaderna för bra till ofullständigt kontrollerad astma ifrån studierna. I denna analys har inte samhällsekonomiskt perspektiv används. Det skulle troligtvis gynna företaget att räkna på produktionsbortfall för behandling av sjukdom eller vård av barn.

Företaget har inte heller uttalat sig om exakt pris för produkten. Vid en månadskostnad för Airsonett på 2000 kronor blir kostnaden per QALY ca 400 000 kronor. Ökar istället kostnaden per månad till 2500 kronor blir det en ökning med ca 100 000 kronor per QALY, det vill säga en kostnad per

QALY om 500 000 SEK. Det är viktigt att företaget är tydligt med vad månadskostnaden är för Airsonett.

5.4 Modell 3

ABA har gjort en hälsoekonomisk utvärdering för den engelska marknaden ur ett sjukvårdsperspektiv på uppdrag ifrån företaget (36). Den patientgrupp som är aktuell för Airsonett är klassificerade som GINA 4, ACT <18. Baserat på NICE Omalizumab mall finns det elva tusen dåligt kontrollerade astmapatienter i målgruppen. Den främsta fördelen av att minska exponering för allergener som påverkar patienten är en minskad frekvens av attacker och minskad sjukhusvistelse eller akutvård. I England sker över 80 000 akuta inläggningar till följd av astmaattacker per år med betydande behandlingskostnader som följd. I The British Thoracic Society (BTS) (37) riktlinje framgår att kostnaden för vård av patienter i kategori Gina 4 med en astma attack är £ 634, kostnaden för patienter som inte får en astma attack är £ 305. Genom effektivare behandling nås inte enbart kliniska fördelar för patienterna utan också en minskning av den totala kostnaden för behandling av patienten.

I en klinisk studie (26) av Airsonett uppvisade 70 procent av patienterna i målpopulationen en minskning i mätbara parametrar i graderingen av astma. Det tar några månader innan man vet om en behandling kan anses vara effektiv eller inte. Behandlingen fortsätter därefter eller avbryts. Företaget har ett serviceavtal där de förbundit sig att betala tillbaka kostnaden för produkten för de patienter som inte får någon behandlingseffekt. Det framgår vidare från de kliniska riktlinjerna att för ofullständigt kontrollerade astmapatienter som har attacker har dessa patienter i genomsnitt upp till tio besök per år i vården. För de patienter som inte har attacker besöker dessa vården cirka sex gånger. För de patienter som har nytta av Airsonett visar analysen att det leder till en kostnadsbesparing om lite över £ 500/år och patient. Detta om förbättringen hos patienterna leder till en minskning av antalet vårdbesök, från tio till sex besök för patienter som har attacker (75 procent) medan patienter som inte har attacker (25 procent) i genomsnitt besöker vården fyra gånger istället för sex gånger och med ett 40 procentigt upptag av produkten.

Den kliniska studien för Airsonett visade en förbättring i klinisk nytta för målgruppen om 0,03 QALYs och är grunden för att skatta en ICER. Analysen visar en ICER om 16 867 £ (ca 202 404 SEK/QALY) i grundscenariot som utgår ifrån sex respektive fyra besök i vården för patienter med respektive utan attacker istället för tio respektive sex besök.

5.4.1 Osäkerhet och resultat

I den engelska hälsoekonomiska modellen har inte någon beräkning gjorts för minskad läkemedelsbehandling eller att behandlingen med TLA leder till färre exacerbationer. Men för de patienter som har effekt av behandlingen

påverkar det antal besök i vården vilket i sin tur påverkar vårdkostnaderna. Modellen beräknar kostnadseffektiviteten ur ett budgetperspektiv för den engelska sjukvården vilket inte säger något om hur detta kan översättas till svenska förhållanden. Det vore därför intressant med en liknande analys ur ett svenskt sjukvårdsperspektiv men som även innefattar ett bredare samhällsekonomiskt perspektiv.

5.5 Osäkerhet

För att kunna göra en bra hälsoekonomisk utvärdering måste både kostnads- och effektsidan kartläggas och understödjas av tillräckligt god kvalitet på data.

Tillgänglig dokumentation tyder på att Airsonett har effekt på livskvaliteten hos patienter med ofullständigt kontrollerad astma och intensiv läkemedelsbehandling. Det råder dock osäkerhet kring hur stor effekten är, patientgrupperna är dessutom begränsat studerade. Därför behövs mer kunskapsinhämtning - särskilt i klinisk praxis. Det råder vidare osäkerhet kring skattningen av QALYs som tagits fram genom det sjukdomsspecifika måttet AQLQ. Små förändringar i QALYs har en relativt stor påverkan på resultaten i de hälsoekonomiska modellerna.

Det råder även osäkerhet kring kostnaderna som är förknippade med TLA-behandling. Både vad gäller kostnader för vården som för samhället då detta inte är närmare studerat. I vissa fall kan patienten kanske minska sin läkemedelsbehandling som då leder till minskade kostnader men det är inget som i dagsläget bör tas med i en hälsoekonomisk utvärdering då detta inte är studerat. Ingen av de hälsoekonomiska utvärderingar som gjorts har räknat med kostnadsbesparingar i sjukvården till följd av färre exacerbationer, om så skulle vara fallet skulle det kunna göra att behandling med Airsonett är än mer kostnadseffektiv. Det skulle därför vara intressant att studera om TLA-behandling kan leda till färre exacerbationer.

Det finns tre hälsoekonomiska kostnadseffektivitetsmodeller för TLA-behandling med Airsonett. Dessa skiljer sig åt med avseende på tidshorisont, inkluderade kostnadsposter och perspektiv vilket gör det svårt att jämföra dessa med varandra. Resultatet från samtliga utvärderingar pekar på en måttlig kostnadseffektkvot.

Den svenska modell som företaget tagit fram är den som TLV ser som mest trovärdig i att förutse kostnadseffektiviteten då den bygger på båda de kliniska studierna och att TLV kunnat granska modellen. TLV har även gjort egna känslighetsanalyser av den svenska modellen. Dessa analyser visar att kostnadseffektkvoten är känslig för förändringar av de ingående parametrarna. Vid konservativa antaganden, inga kostnadsbesparingar i vården, fås en kostnadseffektkvot om 405 000 kronor per QALY. Det vill säga TLV bedömer att kostnadseffektkvoten är måttlig.

En viktig parameter är produktens pris där relativt små prisändringar kan få stora konsekvenser för behandlingens kostnadseffektivitet. En 500 kronors ökning av priset per månad leder till en ökning av kostnadseffektkvoten med 50 000 kronor per QALY i base case analysen.

En annan viktig parameter är förändringar i livskvaliteteten som också har en relativt stor påverkan på kostnadseffektiviteten. En 20 procentig minskning av livskvaliteten leder till en kostnadseffektkvot om 635 000 kronor per QALY.

5.6 Sammanvägd bedömning av det hälsoekonomiska kunskapsläget

De studier som används i de hälsoekonomiska utvärderingarna har visat att dessa patienter upplever en förbättring av sin sjukdom. Subgruppsanalyser visar en trend mot ett minskat antal exacerbationer, i vilken omfattning är dock oklart då studierna inte designats för att mäta exacerbationsfrekvens. I studierna framkommer även att det finns ytterligare positiva effekter av behandling med Airsonett som inte är så lätt att mäta och därför inte används i analyserna.

Ingen av de hälsoekonomiska utvärderingar har tagit med ett samhällsekonomiskt perspektiv vilket troligtvis skulle innebära att kostnaden per QALY skulle minska. Både barn och vuxna påverkar samhällskostnaderna när de vuxna måste stanna hemma från arbete på grund av sjukdom eller för vård av barn. Skulle dessa kostnader minska genom behandling med Airsonett ger de en besparing för hela samhället.

Priset för vad Airsonett kostar är lite oklart i modellerna. Det är en viktig parameter vid bedömning av kostnadseffektiviteten av en behandling eller produkt. Är priset högt påverkar det resultatet i analysen genom en ökad kostnad per QALY.

Det finns osäkerhet i en del parametrar som kan påverka kostnaden per QALY både positivt och negativt. Det är av relevans att fler studier på Airsonett görs för att säkerhetsställa nyttan och kostnadseffektiviteten av behandlingen.

6 Etiska konsekvenser

Etiska överväganden beträffande TLA gäller framför allt bristande vetenskaplig evidens för behandlingens effekt. Metodrådet i Stockholms läns landsting – Gotland ställer i sin utredning frågan om det i framtida studier är rimligt att inte ge behandling, det vill säga använda sig av placeboeffekten, ställt mot att ge en behandling som saknar evidens. Denna fråga blir aktuell i högre grad om studier med RCT-design inkluderar de patienter som är svårast sjuka, det vill säga de patienter som är exacerbationsbenägna och/eller har dygnsdoser i det högsta intervallet.

Gällande frågan om det ur ett etiskt perspektiv går att försvara jämförelser med placebo i kliniska studier, hänvisar TLV:s vetenskapliga råd i etik till Helsingforsdeklarationens 29 paragraf:

”En ny metod skall jämföras med de idag förekommande bästa förebyggande, diagnostiska och terapeutiska metoderna i fråga om fördelar, risker och olägenheter. Detta utesluter inte användning av placebo, eller att ingen behandling ges, i studier där ingen beprövad förebyggande, diagnostisk eller terapeutisk metod finns”.

Det vetenskapliga rådet betonar även vikten av beprövad erfarenhet och klinisk bedömning av behandlingens värde, samt att det inte går att dra en skarp gräns mellan potentiellt livsförlängande och potentiellt livskvalitetspåverkande behandling, då dessa kan vara lika värdefulla för patienten. Det är även viktigt att bedöma hur allvarligt det kan vara för patienten att gå miste om behandlingen, vilket blir fallet om patienten slumpas till placebogruppen i en RCT.

Det kan ifrågasättas om RCT:s som studieform alltid är etiskt försvarbar, speciellt när en studie gäller behandling av en livshotande sjukdom. TLV bedömer dock att i detta fall bör risken för de patienter som inkluderas i en eventuell, framtida placebogrupp, inte vara så stor att RCT:s ska uteslutas av denna anledning. Det bör i detta sammanhang framhållas att behandling med Airsonett inte ska ersätta läkemedel, utan fungera som tilläggsbehandling när rekommenderade läkemedel inte har avsedd eller tillräcklig effekt. Samtliga patienter i en eventuell RCT skulle därmed erhålla adekvat farmakologisk behandling, oavsett behandlingsarm.

Tilläggs bör att de patienter som kan komma att ingå i en hypotetisk placebogrupp troligen ändå går miste om en potentiellt effektiv behandling, om inte ytterligare forskning gällande behandlingseffekten görs. Detta gäller för alla RCT:s där en ny behandling ska utvärderas.

TLV anser att synpunkter och bedömning från ledande klinisk expertis är av största vikt. Detta gäller både forskning, användning och implementering av

en ny behandling. Innan ytterligare studier av TLA utformas bör en samlad rekommendation inhämtas från sagda expertis gällande lämplig studieform.

7 Sammanvägd bedömning

Vid konservativa antaganden, inga kostnadsbesparingar i vården, fås en kostnadseffektkvot om 405 000 kronor per QALY. Det vill säga TLV bedömer att kostnadseffektkvoten är måttlig. Behandlingen förefaller kostnadseffektiv utifrån bästa tillgängliga data. Detta förutsätter dock att användningen begränsas till vissa specifika patienter. Dessa patienter bör ha motsvarande problematik och förutsättningar, som de patienter hos vilka tillgängliga studier kunnat visa en effekt. Sjukdomens svårighetsgrad gällande studerade patienter bedöms vara måttlig.

Innan behandlingsstart bör patienten informeras om den begränsade kunskapen gällande behandlingseffekt, samt de nackdelar som metoden kan innebära ur bekvämlighetssynpunkt.

Uppföljning och registrering av behandlingseffekten är av stor vikt. En utvärdering av effekten för den individuella patienten, samt beslut om fortsatt behandling, sker lämpligen efter tre månaders behandling.

Hälso- och sjukvårdens huvudmän kan överväga att införa metoden. Aktuell patient remitteras dock med fördel till specialitläkare/allergolog för individuell bedömning.

Referenser

1. **Läkemedelsverket.** www.lakemedelsverket.se. *Behandlingsrekommendationer/Farmakologisk behandling vid astma – Bakgrundsdokumentation*. [Citat: den 02 05 2013.] http://www.lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/bakg_dok/astma_bakgrund.pdf
2. **Godard P, Chanez P, Siraudin L, et al.** Costs of asthma are correlated with severity: a 1-yr prospective study. *Eur Respir J.* 19, 2002, ss. 61-7
3. **Serra-Batilles J, Plaza V, Morejou E, et al.** Costs of asthma according to the degree of severity. *Eur Respir J.* 12, 1998, ss. 122-6
4. **Jansson SA, et al.** The Economic consequences of asthma among adults in Sweden, under review
5. **Jansson C, Ställberg B, Hasselmar B.** Astma och KOL. Läkemedelsboken 2011-2012. www.lakemedelsboken.se. 2011-2012. [Citat: den 28 06 2013.] http://lakemedelsboken.se/#astma_och_kol.html?toc6292
6. **Global Initiative for Asthma, GINA.** The Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma 2012. www.ginasthma.org. 2012. [Citat: den 08 05 2013.] http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2012Feb13.pdf
7. **Statens beredning för medicinsk utvärdering, SBU.** Behandling av astma och KOL, Sammanfattning och slutsatser. SBU-rapport 151. www.sbu.se. 2000. [Citat: den 05 05 2013.]
8. **Läkemedelsverket.** Hälsa- och sjukvård. *Behandlingsrekommendationer*. [Citat: den 02 05 2013.] <http://www.lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/astma.pdf>
9. **Läkemedelsverket.** www.lakemedelsverket.se. *Behandlingsrekommendationer/Farmakologisk behandling vid astma – Bakgrundsdokumentation*. [Citat: den 28 06 2013.] http://www.lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/bakg_dok/astma_bakgrund2007_bokm%c3%a4rken.pdf
10. **AstraZeneca AB.** www.astma.com. *Vad beror astma på?* [Citat: den 04 06 2013.] <http://www.astma.com/Fakta-om-astma/Orsaker/>
11. **Läkemedelsrådet.** www.skane.se. *Skånelistan 2013. Bakgrundsmaterial Astma & KOL*. [Citat: den 26 06 2013.] http://www.skane.se/Upload/Webbplatser/Lakemedel/Dokument/PDF/Listan%202013/Bakgrundsmaterial2013_AstmaoKOL.pdf
12. **Truedsson L, Bjermer L, Werner S, Nived O, Sturfeldt G.** www.lakemedelsboken.se. *Läkemedelsboken 2011-2012. Allergiska och immunologiska tillstånd*. 2011-2012. [Citat: den 28 06 2013.]

- http://lakemedelsboken.se/#allergiska_och_immunologiska_tillstand.html?toc7463
13. **Diette GB, McCormack MC, Hansel NN et al.** Environmental Issues in Managing Asthma. *Respir Care*. 53, 05 2008, Vol. 5, ss. 602-17
 14. *Pet allergen control measures for allergic asthma in children and adults.* **Kilburn SA, Lasserson TJ, McKean, MC.** 1, 2001, Cochrane Database of Systematic Reviews.
 15. *House dust mite control measures for asthma.* **Gøtzsche PC, Johansen HK.** 2, 2008, Cochrane Database of Systematic Reviews.
 16. **Peroni DG, et al.** Mite avoidance can reduce air trapping and airway inflammation in allergic asthmatic children. *Clin Exp Allergy*. 32, 06 2002, Vol. 6, ss. 850-5
 17. **Grootendorst DC, et al.** Benefits of high altitude allergen avoidance in atopic adolescents with moderate to severe asthma, over and above treatment with high dose inhaled steroids. *Clin Exp Allergy*. 31, 2000, ss. 400-8
 18. **Andersson I-M, Rosén G, Kristensson J.** Evaluation of a Ceiling-Mounted Low-Impulse Air Inlet Unit for Local Control of Air Pollution. *Ventilation 91. Proceedings of 3rd International Symposium on Ventilation for Contaminant Control.*
 19. **Söderman, P, Y, Hyllensved och Pedroletti, C.** *Effekten av renluftsbehandling med Airsonett Airshower (AA) – en klinisk fallrapport baserad på 22 atopiska barn.* Institutionen för kvinnor och barns hälsa, Karolinska Institutet. Stockholm: 2008
 20. **Läkemedelsverket.** www.lakemedelsverket.se. 23. *Läkemedelsverket (2007). Farmakologisk behandling vid asBehandlingsrekommendationer/Farmakologisk behandling vid astma - Appendix.* [Citat: den 15 04 2013.]
<http://www.lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/appendix/Appendix.pdf>
 21. **Läkemedelsindustriföreningens Service AB.** Läkemedelsportalen Fass.se. *Läkemedelsfakta Xolair* . [Citat: den 01 09 2013.]
http://www.fass.se/LIF/produktfakta/artikel_produkt.jsp?NplID=20080312000015&DocTypeID=3&UserTypeID=0
 22. **Airsonett AB.** www.airsonett.se. *Så här fungerar TLA.* [Citat: den 04 07 2013.] http://www.airsonett.se/?page_id=57
 23. **N, Syabbalo.** Chronobiology and chronopathophysiology of nocturnal asthma. *Int J Clin Pract*. 51, 10 1997, Vol. 7, ss. 455-62
 24. **Avidicare AB.** www.avidicare.se. *Opragon för operationsrum.* [Citat: den 04 07 2013.] <http://avidicare.se/produkter-losningar/opragon-for-operationsrum/>
 25. **Pedroletti C, Millinger E, Dahlén B, et al.** Clinical effects of purified air administered to the breathing zone in allergic asthma: A double-blind, randomized cross-over trial. *Respir Med* . 103, 09 2009, Vol. 9, ss. 1313-9
 26. **Boyle RJ, et al.** Nocturnal temperature controlled laminar airflow for treating atopic asthma: a randomised controlled trial. *Thorax*. 67, 03 2012, Vol. 3, ss. 215-21
 27. **Bateman ED, et al.** The correlation between asthma control and health status: the GOAL study. *Eur Respir J*. 29, 2007, ss. 56-63

28. **Metodrådet Stockholms läns landsting, Gotland.** *HTA-utlåtande 2012:2: Laminärt luftflöde för behandling av astma.* 2012
29. Medical Research Library of Brooklyn. *Suny Downstate Medical Center.* [Citat: den 17 10 2013.] <http://library.downstate.edu/EBM2/2100.htm>
30. **Brodtkorb, T-H, Zetterström, O och Tinghög, G.** Costeffectiveness of clean air administered to the breathing zone in allergic asthma. *The Clinical Respiratory Journal* 2010. 4, 2010
31. **Brodtkorb, T-H.** *Cost-effectiveness analysis of health technologies when evidence is scarce.* Linköping University Studies in Science and Technology , 2010:1324
32. **Yang, Y, et al.** *Estimating a preference-based single index from the Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ).* MPRA Paper No. 29804, posted 24. March 2011 22:10 UTC, 2007
33. **IHE.** *Cost-effectiveness analysis of Airsonett®.* 7 November 2012
34. **Vervloet, D, et al.** Costs of managing asthma as defined by a derived Asthma Control Test (TM) score in seven European countries. 15, 2006, Vol. 98
35. **Jansson, S A, et al.** The economic consequences of asthma among adults in Sweden. *Respiratory Medicine.* 101, 2007, Vol. 11
36. **Associates, ABA Adams Business.** *Economic Assessment Impact of Airsonett Device for Atopic Asthma Treatment Product Description, Economic Model & Analysis for Airsonett UK limited.* January 2013, ABA 398
37. <http://www.brit-thoracic.org.uk/guidelines.aspx>.
38. **Astma- och allergiföreningen, Stockholms län.** Skrivelse till Hälso- och sjukvårdsförvaltningen. den 27 06 2013
39. **Drummond, M, et al.** *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes.* Oxford University Press, 2005
40. **Braman SS, Kaemmerlen JT.** Intensive care of status asthmaticus. A 10-year experience. *JAMA.* 264, 1990, ss. 366-8
41. **T-H., Brodtkorb.** *Cost effectiveness analysis of health technologies when evidence is scarce.* Linköping : CMT Linköpings Universitet, 2010

Bilaga 1. Inkomna synpunkter

Företagets synpunkter

Airsonett AB har tagit del av kunskapsunderlaget och har lämnat följande synpunkter;

Fler patienter bör få tillgång till behandling med TLA, dels för att patienternas livskvalitet förbättras, dels för att samhällets kostnader för astmabehandling kan minska. Tillgängliga kliniska resultat och erfarenheter från drygt 300 användare visar att de svårast sjuka, studerade patienterna upplever en förbättring av sitt tillstånd tack vare TLA-behandling. Bolaget planerar att publicera data från svenska och tyska uppföljningsstudier, vilka tyder på att TLA-behandling har god effekt även på andel exacerbationer. Även ytterligare observationsstudier har initierats.

Bolaget delar uppfattningen att samtliga läkare med tillräcklig kompetens inom terapiområdet bör kunna förskriva *Airsonett*. Det bör påpekas att bolaget erbjuder landstingen återbetalning av hyreskostnaden om behandlingen avbryts inom tre månader. Prövotiden eliminerar risken för att landstingen drabbas av kostnader vid otillräckligt behandlingsresultat. Härigenom främjas en individuell och möjlighetsorienterad bedömning av potentiella användare.

Brukarorganisationernas synpunkter

Astma- och allergiföreningen i Stockholms län har tagit del av Metodrådets rapport. Föreningens synpunkter har sammanfattats i en skrivelse daterad 27 juni 2013 (38). Skrivelsen har skickats till Hälso- och sjukvårdsförvaltningen i Stockholm.

Astma- och allergiföreningen har, efter kontakter med olika specialistläkare, dragit slutsatsen att behandling med TLA kan vara ett bra komplement till läkemedel för patienter med svår allergisk astma. Detta när läkemedelsbehandling inte ger förväntad eller tillräcklig effekt. Föreningen menar att en behandlingsmetod som i vetenskapliga studier visat en positiv inverkan på den astmaspecifika livskvaliteten, snarast bör finnas tillgänglig som medicintekniskt hjälpmedel inom Stockholms läns landsting. I skrivelsen påpekas också att om den aktuella patientgruppen inte får tillgång till behandling med TLA, kan detta innebära att patienterna inte får vård på lika villkor samt en sämre livskvalitet än vad som skulle kunna uppnås.

Landstingens och kommunernas synpunkter

Inga synpunkter har inkommit

Vårdprofessionens synpunkter

Inga synpunkter har inkommit

Branschorganisationernas synpunkter

Inga synpunkter har inkommit

Berörda myndigheters synpunkter

Socialstyrelsen

Inga synpunkter har inkommit

Läkemedelsverket

Läkemedelsverket har inga kommentarer.

Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU)

Inga synpunkter har inkommit

Bilaga 2. Hälsoekonomisk utvärdering

Hälsoekonomiska utvärderingar ger svar på frågan om en behandling är kostnadseffektiv eller inte. De är därför ett viktigt verktyg när rekommendationer eller beslut om hur de begränsade resurserna som står till förfogande bör användas för att få ut mesta möjliga hälsa till befolkningen. Ur den aspekten är det mindre viktigt vilken teknik som ligger bakom hälsoförbättringen. Behandlingen kan i huvudsak baseras på ett läkemedel, ett kirurgiskt ingrepp, eller en medicinteknisk produkt.

Det finns flera olika hälsoekonomiska utvärderingsmetoder som alla har gemensamt att de inkluderar kostnaderna som interventionen ger upphov till men skiljer sig åt när det gäller hur hälsoeffekterna beaktas. Vanligtvis skiljer man mellan fyra olika typer av hälsoekonomiska utvärderingar²⁵. Vilken metod som är lämpligast eller rent av möjlig att använda styrs av frågeställningen och av tillgången på data.

Kostnadsnyttoanalysen²⁶, är idag den metod för hälsoekonomisk utvärdering som vanligtvis rekommenderas (39). Den inkluderar både livslängd och livskvalitet i ett kombinerat effektmått samt relevanta kostnader. Om två alternativ har samma eller likvärdig effekt reduceras analysen till en kostnadsjämförelse, där den behandling som har lägst kostnad är den som är kostnadseffektiv. Den typen av analys brukar benämnas kostnadsminimeringsanalys.

Vid en hälsoekonomisk utvärdering är det möjligt att dels modellera utanför de kliniska studiernas tidshorisont dels göra olika former av känslighetsanalyser för att till exempel svara på frågan om olika patientgruppers respektive kostnadseffektivitet.

Vid en hälsoekonomisk utvärdering är det vanligt att använda sig av måttet kostnad per QALY (eng. quality adjusted life year, kvalitetsjusterat levnadsår). QALYs mäter nyttan av behandlingen genom att ta hänsyn till både ökad överlevnad och förbättrad livskvalitet. QALYs gör det vidare möjligt att jämföra olika behandlingar med varandra, även om sjukdomarna är olika tillskillnad från när sjukdomsspecifika mått används.

En hälsoekonomisk utvärdering har två dimensioner. (1) val mellan minst två alternativ, A och B där A är den nya behandlingen och B alternativ behandling, det vill säga en inkrementell analys och, (2) Hänsyn tas till både

²⁵ Kostnadsintäktanalys, kostnadseffektanalys, kostnadsnyttoanalysen och kostnadsminimeringsanalys.

²⁶ Både kostnadsnyttoanalysen och kostnadseffektanalysen brukar benämnas som kostnadseffektanalys.

input och output av behandlingarna, d.v.s. både kostnader och effekter (nyttan) av en behandling.

Utvärderingen ger svar på den nya behandlingens inkrementella kostnadseffektivitet uttryckt som kostnad per QALYs, eller behandlingens ICER (Incremental Cost Effectiveness Ratio).

För att avgöra om den nya behandlingen är kostnadseffektiv måste ett till värde ställas till ekvationen och det är betalningsviljan för en QALY som brukar benämnas, willingness to pay (WTP) eller tröskelvärde (eng. threshold value, λ). Detta värde kan variera beroende på sjukdomens svårighetsgrad och tillgänglig behandlingsarsenal och behöver därför inte vara ett fastställt precist värde.

Om ICERn är lika med eller mindre än betalningsviljan (λ) blir beslutsregeln att fatta ett positivt beslut eller rekommendation. Det vill säga den nya behandlingen är kostnadseffektiv om samhällets värdering överstiger kostanden för en vunnen QALY.

Analysen kan sammanfattas i följande uttryck:

$$(\text{Kostnad}_A - \text{Kostnad}_B) / (\text{Effekt}_A - \text{Effekt}_B) = \text{ICER} \leq \lambda$$

Analysen kan ge upphov till fyra olika scenarier: Utfallen kan vara att det nya alternativet har sämre effekt och högre kostnader (ej kostnadseffektivt) (I), nya alternativet har sämre effekt och lägre kostnader (kan vara kostnadseffektivt, beror på betalningsviljan) (II), nya alternativet har bättre effekt och lägre kostnader (kostnadseffektivt) (III), eller nya alternativet har bättre effekt och högre kostnader (IV) (kan vara kostnadseffektivt, beror på betalningsviljan).

Vi kan nu även visa utfallen av analysen i det så kallade kostnadseffektplanet för att illustrera vilken inkrementell kostnadseffektivitetskvot behandlingen ger (Figur 1). I figuren visas även betalningsviljan (λ) som ges av lutningen på en heldragen linje genom origo. Eftersom analysen är inkrementell och vi ser till den nya behandlingens resultat befinner sig den alternativa behandlingen i origo. Till höger om linjen för tröskelvärdet är det område för vilken den nya behandlingen kan sägas vara kostnadseffektiv. I och III är relativt enkla i en beslutssituation medan II och IV är svårare och måste vägas mot övriga principer; människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen, då den etiska plattformen tillämpas.

Figur 1. Kostnadseffektplanet