

Lemtrada (alemtuzumab)

Hälsoekonomiskt kunskapsunderlag

Utvärderad indikation

Behandling av vuxna patienter med skovvis förloppande multipel skleros (RRMS) med aktiv sjukdom som definieras av kliniska fynd eller bildfynd.

Klinikläkemedelsprojektet

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har fått i uppdrag av regeringen att i form av en försöksverksamhet genomföra hälsoekonomiska bedömningar av utvalda läkemedel som används inom slutenvården. Inom ramen för uppdraget kommer TLV *inte* att fatta några beslut, utan ta fram hälsoekonomiska kunskapsunderlag.

NLT-gruppen (Nya Läkemedelsterapier) initierar vilka läkemedel som ska bedömas i klinikläkemedelsprojektet och ger rekommendationer till landstingen baserat på det hälsoekonomiska kunskapsunderlaget.

Uppdraget ingår som en del av den nationella läkemedelsstrategin för att utveckla en långsiktigt hållbar prissättnings-, prioriterings- och finansieringsmodell för samtliga läkemedel.

Det hälsoekonomiska kunskapsunderlaget är framtaget i enlighet med TLV:s allmänna råd och andra hälsoekonomiskt etablerade metoder.

Tommy Hansen
stf Generaldirektör, TLV

I kunskapsunderlaget används substansnamn främst i den medicinska delen eftersom den kliniska dokumentationen bygger på studier med den aktiva substansen. Varunamn används i den hälsoekonomiska delen eftersom man här jämför kostnaden för produkten och inte substansen.

Projektgrupp:

Ellen Wolff (hälsoekonom), Jonathan Lind Martinsson (hälsoekonom), Magnus Köping-Höggård (medicinsk utredare) och Ulrika Ternby (jurist).

Vetenskapliga expert:

Vetenskaplig expert i ärendet har varit docent Jesper Petersson. Han har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av expertens ställningstagande, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Företag: Genzyme Therapeutics Ltd

Diarienummer: 3739/2012

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

TLV:s bedömning och sammanfattning

- Lemtrada (alemtuzumab) är indicerat för vuxna patienter med skovvis förlöpande multipel skleros med aktiv sjukdom som definieras av kliniska fynd eller bildfynd.
- Det är ännu inte klart vilken plats alemtuzumab får i terapin men bedöms initialt i första hand bli ett preparat för patienter med mycket aktiv skovvis förlöpande MS som uppvisar behandlingssvikt på första linjens behandlingar.
- Alemtuzumab är en rekombinant humaniserad monoklonal antikropp som är riktad mot en cellytestruktur som heter CD52, vilken uttrycks på en stor del av cirkulerande lymfocyter inklusive T- och B- lymfocyter. När alemtuzumab bundit till cellytan på T-och B-lymfocyter lyseras cellerna (cellmembranet upplöses) så att de försvinner ur cirkulationen.
- Alemtuzumab (12 mg/dag), administreras genom intravenös infusion under två behandlingsomgångar
 - 1) den första behandlingsomgången 12 mg/dag under fem på varandra följande dagar.
 - 2) den andra behandlingsomgången 12 mg/dag under tre på varandra följande dagar, administrerat 12 månader efter den initiala behandlingsomgången.
- Effekt och säkerhet av alemtuzumab har jämförts med subkutan interferon beta 1a (44 µg, tre gånger per vecka) i två randomiserade, öppna bedömarblindade kliniska studier. CARE-MS I inkluderade behandlingsnaiva patienter med maximalt 5 års sjukdomsduration och CARE-MS II inkluderade patienter med otillräcklig effekt på tidigare behandling med interferon beta eller glatirameracetat och med maximalt 10 års sjukdomsduration. Uppföljningstiden i den randomiserade fasen av studierna var två år.
- Behandling med alemtuzumab gav en statistiskt signifikant halverad risk för skov hos både behandlingsnaiva patienter och patienter som tidigare erhållit interferon beta eller glatirameracetat. Vad gäller skillnad i påverkan på funktionsnedsättning sågs en statistiskt signifikant riskminskning (42 %) efter behandling med alemtuzumab jämfört med interferon beta 1a hos patienter som tidigare erhållit interferon beta eller glatirameracetat. En trend till riskminskning, men inte statistiskt skild, hos patienter behandlade med alemtuzumab jämfört med interferon beta 1a sågs hos behandlingsnaiva patienter.
- Mycket vanliga biverkningar av behandling med alemtuzumab inkluderar munherpes, övre luftvägsinfektion, urinvägsinfektion, lymfopeni, leukopeni och infusionsrelaterade biverkningar (hudutslag, huvudvärk, feber, frossa eller illamående). Behandling med alemtuzumab kan leda till att autoantikroppar bildas och ökar risken för autoimmunmedierade tillstånd, t.ex. immunologisk trombocytopeni (ITP), tyroidearubbningar eller i sällsynta fall nefropatier. Allvarliga fall av ITP har observerats hos cirka 1 procent av alemtuzumab-behandlade patienter och nefropatier hos 0,3 procent av patienterna. Autoimmuna tyroidearubbningar har observerats hos cirka 36 procent av patienterna som behandlats med alemtuzumab under 4 års och hos 45 procent efter 8 års uppföljning efter första dos.
- I nätverksanalys utförd av företaget förefaller effekten på årlig skovfrekvens och påverkan på funktionsnedsättning (progression) likvärdig mellan alemtuzumab och natalizumab (Tysabri).
- TLV bedömer att behandling med Lemtrada och Tysabri ger likvärdig effekt på årlig skovfrekvens och progression, men att biverkningsprofil och behandlingsavhopp skiljer sig åt mellan behandlingarna.
- Resultaten från den hälsoekonomiska modellen visar att behandling med Lemtrada är förknippat med en lägre kostnad (ungefär 520 000 kronor lägre) än behandling med Tysabri. Skillnaden ligger främst i skillnader i direkta sjukvårdskostnader (exklusive läkemedelskostnad) och resursutnyttjande.
- Resultaten från den hälsoekonomiska modellen visar på en liten QALY vinst för behandling med Lemtrada gentemot behandling med Tysabri (0,13).
- Priset som används i modellen för Lemtrada är 67 350 kronor/12 mg (1 dos).
- Osäkerheten i resultaten är hög, främst på grund av nätverksanalysen (indirekt jämförelse) samt den långa tidshorisonten i modellen (livstidshorisont).

Slutsatserna i underlaget kan komma att ändras om förutsättningarna som ligger till grund för den hälsoekonomiska analysen förändras på ett avgörande sätt.

Innehåll

1	Klinisk sammanfattning	1
1.1	Sjukdomen	1
1.2	Läkemedlet.....	1
1.2.1	Indikation.....	1
1.2.2	Verkningsmekanism	2
1.2.3	Dosering/administrering	2
1.3	Aktuella behandlingsrekommendationer och jämförelsealternativ	2
1.3.1	Aktuella behandlingsrekommendationer	2
1.3.2	Jämförelsealternativ	3
1.4	Klinisk dokumentation som ligger till grund för den hälsoekonomiska analysen	4
1.4.1	Metod	4
1.4.2	Resultat	5
1.4.3	Biverkningar.....	7
1.4.4	Uppföljningsstudie.....	8
1.4.5	Jämförelse med andra terapier vid skovvis förloppande multipel skleros (RRMS)	8
2	Hälsoekonomisk analys.....	12
2.1	Effektått	13
2.1.1	Klinisk effekt	13
2.1.2	Hälsorelaterad livskvalitet	14
2.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	15
2.2.1	Kostnader för läkemedlet.....	15
2.2.2	Vårdkostnader och resursutnyttjande	15
2.2.3	Indirekta kostnader.....	17
2.3	Biverkningar (oönskade händelser).....	17
3	Resultat – Kostnad per vunnet QALY	20
3.1	TLV:s grundscenario	20
	21	
3.2	TLV:s känslighetsanalyser	21
3.3	Företagets grundscenario.....	22
3.4	Företagets känslighetsanalyser	22
3.5	Samlad bedömning av resultaten.....	23
3.6	Osäkerhet i resultaten	23

Referensförteckning

Bilaga 1 Introduktion till hälsoekonomisk utvärdering

1 Klinisk sammanfattning

1.1 Sjukdomen

Multipel skleros (MS) är en autoimmun sjukdom som drabbar det centrala nervsystemet (hjärnan och ryggmärgen). Orsaken till MS är inte känd, men miljöfaktorer och genetiska riskfaktorer har identifierats utan att den definitiva orsaken kunnat säkerställas. MS är en kronisk och gradvis fortskridande sjukdom [1].

MS ger återkommande inflammationer som angriper isoleringsskiktet, myelinet, runt nervtrådarna. Detta gör att impulserna i nerverna inte leds fram på normalt sätt. När myelinet skadats uppstår lesioner, dvs. ärr eller plack, som kan detekteras med magnetkamera. De inflammatoriska processerna gör att nervcellerna så småningom skadas och förstörs (så kallade neurodegenerativa processer) vilket leder till förlust av neurologiska funktioner.

Sjukdomen kan ge olika former av symtom och besvär. Vilka besvär man får beror på vilka nervbanor som drabbas. Hos de allra flesta uppträder MS i attacker, så kallade skov. Vanliga symtom är att man blir svagare eller får sämre kontroll över vissa muskler, får känselstörningar, försämrad balans, synrubbningar och ibland påverkan på minnes- och arbetskapacitet. En del kan uppleva en starkt ökad uttrötthet och även sänkt sinnesstämning, depression.

Vid ett skov får man ett eller flera symtom. Ett skov kan hålla i sig under något dygn upp till ett par månader. När skovet är över kan symtomen försvinna helt eller delvis. Nya skov kommer efter en tid och då kan tidigare symtom komma tillbaka. Man kan även få nya. Tiden mellan skoven varierar mellan några månader och upp till flera år.

MS indelas i olika former, baserat på hur sjukdomen utvecklar sig:

- Skovvis förlöpande MS (RRMS) är den vanligaste formen som innebär återkommande skov under kortare eller längre perioder. Sjukdomsförloppet präglas av perioder med försämring som följs av fullständig eller delvis återhämtning.
- Det är inte ovanligt att skovvis förlöpande MS efter några år övergår till sekundär progressiv MS (SPMS). Denna form kännetecknas av försämringar och återhämtningar som sedan övergår i en mer gradvis förlust av funktioner.
- Vid primär progressiv MS (PPMS) uppstår inga, alternativt kortvariga återhämtningar. Istället sker en gradvis och smygande förlust av kroppsfunktioner, främst gångförmågan, under flera år.
- Vid progressiv skovvis MS (PRMS) sker en kontinuerlig förlust av kroppsfunktioner som vid primär progressiv MS men involverar även akuta skov, liknande som vid skovvis förlöpande MS.

Drygt 17 000 personer i Sverige har MS. Sjukdomen bryter oftast ut mellan 20 och 40 års ålder. Mer än dubbelt så många kvinnor som män får sjukdomen [2].

1.2 Läkemedlet

1.2.1 Indikation

Lemtrada är avsett att användas hos vuxna patienter med skovvis förlöpande multipel skleros (RRMS) med aktiv sjukdom som definieras av kliniska fynd eller bildfynd.

1.2.2 Verkningsmekanism

Alemtuzumab är en rekombinant humaniserad monoklonal antikropp som är riktad mot en cellytestruktur som heter CD52, vilken uttrycks på en stor del av cirkulerande lymfocyter inklusive T-(CD3+) och B- (CD19+) lymfocyter.

När alemtuzumab bundit till cellytan på T-och B-lymfocyter lyseras cellerna (cellmembranet upplöses) så att de försvinner ur cirkulationen. Mekanismen genom vilken alemtuzumab utövar dess terapeutiska effekter vid MS är inte helt klarlagd.

Forskning tyder på immunmodulerande effekter genom förändringar av antalet, proportionerna och egenskaperna hos vissa undergrupper av lymfocyter efter behandling med alemtuzumab.

Minskningen av nivån av cirkulerande B- och T-celler till följd av alemtuzumab-behandling och den efterföljande återbildningen av immunceller kan minska risken för skov, vilket i slutänden kan fördröja sjukdomsförloppet [3].

1.2.3 Dosering/administrering

Den rekommenderade dosen av alemtuzumab är 12 mg/dag, administrerat genom intravenös infusion under två behandlingsomgångar

- Initial behandlingsomgång: 12 mg/dag under fem på varandra följande dagar (total dos 60 mg)
- Andra behandlingsomgången: 12 mg/dag under tre på varandra följande dagar (total dos 36 mg), administrerat 12 månader efter den initiala behandlingsomgången.

Om ytterligare behandlingsomgångar ska ges måste de administreras minst 12 månader efter föregående omgång.

Resurser för hantering av överkänslighets- och/eller anafylaktiska reaktioner ska finnas tillgängliga.

För att minska infusionsrelaterade biverkningar ska patienterna premedicineras med kortikosteroider omedelbart före administreringen av alemtuzumab under de första tre dagarna i varje behandlingsomgång. Utöver detta kan även premedicinering med antihistaminer och/eller antipyretika övervägas.

Oral profylax mot herpesinfektion ska administreras till alla patienter från och med den första dagen av varje behandlingsomgång och fortsätta i minst 1 månad efter behandlingen med alemtuzumab.

1.3 Aktuella behandlingsrekommendationer och jämförelsealternativ

1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

MS-diagnosen bygger på sjukhistoria, neurologisk status, magnetröntgen av hjärna och ibland ryggmärg samt ofta undersökning av cerebrospinalvätska. Minst två stycken CNS-lesioner ska påvisas utan att annan uppenbar förklaring finns. MS-diagnosen kan ibland ställas redan vid debutskovet genom att påvisa nya och gamla lesioner med magnetkameraundersökning.

Behandling av patienter med MS sköts företrädesvis av specialutbildade multiprofessionella team, där förutom neurologer och neurologiskt skolade sjuksköterskor, också sjukgymnaster, arbetsterapeuter, kuratorer, psykologer och ibland logopedier deltar.

Det finns idag ingen behandling som kan bota MS, däremot finns ett antal sjukdomsmodifierande läkemedel. Förutom sjukdomsmodifierande läkemedel används kortikosteroider vid svåra skov (metylprednisolon, 1 000 mg dagligen intravenöst som ges under 3 dagar) [1].

Det finns inga nationella behandlingsriktlinjer från Läkemedelsverket eller Socialstyrelsen gällande behandling av multipel skleros. Enligt uppdaterade behandlingsrekommendationer i Stockholms läns landsting [4] framkommer:

- Interferon beta och glatirameracetat utgör första linjens behandling vid skovformad MS.
- För patienter med skovformad MS som inte svarat på första linjens immunomodulerande behandling ska natalizumab eller fingolimod övervägas.
- Teriflunomid, laquinimod och dimetylfumarat torde alla tre vara tänkta som ett oralt alternativ till interferon beta och glatirameracetat.
- Alemtuzumab bedöms initialt i första hand bli ett preparat för patienter med mycket aktiv skovformad MS som uppvisar behandlingssvikt på första linjens behandlingar.

Natalizumab eller fingolimod kan enligt indikation även användas i första linjen vid snabb utveckling av skovvis förlöpande MS (nya aktiva gadolinium lesioner) [5]. Indikationen för alemtuzumab är inte specificerad för första eller andra linjens behandling. Alemtuzumab tillhör gruppen selektiva immunsuppressiva medel (LO4AA) liksom natalizumab och fingolimod.

Enligt Svenska MS-sällskapets metodbok kring MS-specifik behandling [6] delas de idag tillgängliga MS-läkemedlen in i första respektive andra linjens behandling utifrån de indikationer som fastställts av EMA. Natalizumab och fingolimod som är relativt nya läkemedel bör användas med en viss återhållsamhet tills riskbilden är mera tydlig. Som första linjens behandling kvarstår de preparat som patienten administrerar själv i form av sprutor (interferon och glatirameracetat) medan andra linjens behandling erbjuder en bättre antiinflammatorisk effekt och samtidigt mindre biverkningar. Metodboken lyfter att om följsamhetsproblem med självadministrerade sprutor befaras eller om dessa ger besvärande biverkningar bör den artificiella indelningen i första respektive andra linjens behandling inte förhindra att man överväger alla de idag tillgängliga preparaten för att uppnå en bra behandlingseffekt med minsta möjliga biverkningar för varje patient.

Enligt TLV:s expert är natalizumab det läkemedel som är mest etablerat som andra linjens behandling.

1.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget har kommit in med jämförelse mot två jämförelsealternativ, interferon beta 1a och natalizumab.

TLV:s bedömning: Enligt Stockholms läns landstings behandlingsrekommendationer bedöms alemtuzumab initialt i första hand bli ett preparat för patienter med mycket aktiv skovformad MS som uppvisar behandlingssvikt på första linjens behandlingar. Behandling med natalizumab bedöms av TLV och TLV:s expert vara det mest relevanta jämförelsealternativet till alemtuzumab. Även effektmässigt bedöms behandlingseffekten med alemtuzumab närmast likvärdig som med natalizumab (se avsnitt 1.4.5). I en rapport av

Evidence Review Group, på uppdrag av NICE, framgår att den föredragna behandlingen vid aktiv skovformad MS är natalizumab och ett annat behandlingsalternativ är fingolimod [7].

1.4 Klinisk dokumentation som ligger till grund för den hälsoekonomiska analysen

1.4.1 Metod

I två stycken pivotala fas III-studier har effekt och säkerhet av alemtuzumab jämförts med interferon beta 1a (IFNB-1a) hos vuxna patienter med skovvis förlöpande multipel skleros. Studierna, benämnda CARE-MS I [8] och CARE-MS II [9], var randomiserade, aktivt jämförande, öppna men med blindad effektbedömning.

CARE-MS I-studien inkluderade 563 patienter som inte tidigare erhållit behandling mot MS (förutom kortikosteroider), dvs. studien utvärderade effekt vid första linjens behandling.

CARE-MS II-studien inkluderade 628 patienter som upplevt minst ett skov under behandling med interferon-beta eller glatirameracetat efter att fått behandling med läkemedel under minst sex månader.

I studierna randomiserades patienterna till behandling antingen med

- *Alemtuzumab*: intravenös infusion i dosen 12 mg/dag under fem på varandra följande dagar. 12 månader senare upprepades doseringen under tre på varandra följande dagar. Patienterna fick även 1 gram metylprednisolon/dag intravenöst under tre på varandra efterföljande dagar månad 0 och 12 för att minska infusionsrelaterade biverkningar. Under studiernas gång tilläts även behandling med aciklovir 200 mg två gånger dagligen vid infusionstillfället samt efterföljande 28 dagar som profylax mot herpesinfektion.
- *IFNB-1a*: subkutan administrering i dosen 44 µg tre gånger per vecka. Patienterna fick även intravenöst 1 gram metylprednisolon/dag under tre på varandra efterföljande dagar månad 0 och 12.

Ko-primära effektmått var skovfrekvens och funktionsnedsättning (SAD¹). Sekundära effektmått inkluderade andelen skovfria patienter efter 24 månader, förändring i EDSS² 24 månader efter studiestart och förändringar av lesioner dvs. ärr eller plack.

Uppföljningstiden i båda studierna var två år.

I tabell 1 sammanfattas karakteristika för de i studierna inkluderade patienterna.

¹ SAD (Sustained Accumulation of Disability) ≥ 6 månader definierades som en ökning med minst 1 poäng på Expanded Disability Status Scale (EDSS) om EDSS-poängen vid start var $\geq 1,0$ (1,5 poängs ökning för patienter med en EDSS vid start på 0) och som kvarstod i 6 månader.

² EDSS (Expanded Disability Status Scale)-skalan är en skattningsskala som beskriver patientens funktionsnivå vilket gör det möjligt att värdera sjukdomsaktiviteten i förhållande till behandling. Poäng på skalan kan variera mellan 0 (normalt nervstatus) och 10 (död som följd av MS).

Tabell 1 Patientkaraktistika för deltagare i CARE-MS I och CARE-MS II

	CARE-MS I (n=563)	CARE-MS II (n=628)
Sjukdomshistoria	Patienter med aktiv MS, definierat som minst 2 skov under de föregående 2 åren	
Studiepopulation	Behandlingsnaiva patienter	Patienter med inadekvat respons på tidigare behandling*
Medelålder (år)	33	35
Antal år med sjukdom, medel/median	2,0/1,6	4,5/3,8
Genomsnittlig varaktighet av tidigare MS-behandling (≥1 läkemedel)	Ingen	3 år
Andel som fått ≥ 2 tidigare MS behandlingar	Ingen	28 %
Genomsnittlig EDSS-poäng [#] vid studiestart	2,0	2,7

*Patienter som har upplevt minst ett skov under behandling med interferon-beta eller glatirameracetat efter att ha fått behandling med läkemedel under minst sex månader.

1.4.2 Resultat

Resultat från CARE-MS I och CARE-MS II sammanfattas i tabell 2 [10].

- Behandling med alemtuzumab gav en statistiskt signifikant halverad skovfrekvens jämfört med IFNB-1a hos behandlingsnaiva (CARE-MS I) och tidigare behandlade patienter (CARE-MS II).
- Vad gäller skillnad i påverkan på funktionsnedsättning sågs en statistiskt signifikant riskminskning (42 %) efter behandling med alemtuzumab jämfört med IFNB-1a hos patienter som tidigare erhållit MS behandling (CARE-MS II). En liknande trend, men inte statistiskt skild, sågs hos behandlingsnaiva patienter.
- Behandling med alemtuzumab gav en statistiskt signifikant lägre andel patienter med nya lesioner än behandling med IFNB-1a.

Tabell 2 Sammanfattning av studieresultat från CARE-MS I och CARE-MS II

	CARE-MS I		CARE-MS II	
	Alemtuzumab (n=376)	IFNB-1a (n=187)	Alemtuzumab (n=426)	IFNB-1a (n=202)
Kliniska effektmått				
Årlig skovfrekvens (95 % KI)	0,18 (0,13; 0,23)	0,39 (0,29; 0,53)	0,26 (0,21; 0,33)	0,52 (0,41; 0,66)
Riskminskning	54,9 % (p < 0,0001)		49,4 % (p < 0,0001)	
Andel patienter med funktionsnedsättning, SAD ≥ 6 månader	8,0 %	11,1 %	12,7 %	21,1 %
Riskminskning	30 % (p = 0,22)		42 % (p = 0,0084)	
Andel skovfria pati- enter (95 % KI)	77,6 % (72,9; 81,6) p < 0,0001	58,7 % (51,1; 65,5)	65,4 % (60,6; 69,7) p < 0,001	46,7 % (39,5; 53,5)
Förändring i EDSS (95 % KI)	-0,14 (-0,25; - 0,02) p = 0,42	-0,14 (-0,29; 0,01)	-0,17 (-0,29; - 0,05) P < 0,0001	0,24 (0,07; 0,41)
Effektmått magnetkamera				
Medianförändring (%) av T2- lesionsvolym*	-9,3 (-19,6; -0,2) P = 0,31	-6,5 (-20,7; 2,5)	-1,27 (-12,7; 7,78) P = 0,14	-1,23 (-11,1; 11,4)
Andel patienter med nya eller förstörade T2-lesioner	48,5 % P = 0,035	57,6 %	46,2 % P < 0,0001	67,9 %
Andel patienter med gadoliniumförstärkta lesioner [#]	15,4 % P = 0,001	27,0 %	18,5 % P < 0,0001	34,2 %

*T2-magnetrontgen mäter totala antalet lesioner.

[#]Gadolinium är ett kontrastmedel som ges under magnetrontgen som detekterar inflammerade områden. En gadoliniumförstärkt magnetrontgen visar nya aktiva lesioner vilket ger en uppskattning av sjukdomsaktivitet och om ett skov är förestående. Gadolinium möjliggör att bestämma vilka lesioner som är aktiva och vilka som är inaktiva.

I linje med effekt på skovfrekvens visade stödjande analyser från CARE-MS I att signifikant färre alemtuzumab-behandlade patienter upplevde allvarliga skov (minskning med 61 procent, p = 0,0056) och signifikant färre skov som resulterade i steroidbehandling (minskning med 58 procent, p < 0,0001) jämfört med patienter som behandlats med IFNB-1a.

Även i CARE-MS II upplevde signifikant färre alemtuzumab-behandlade patienter svåra skov (minskning med 48 procent, p = 0,0121) och signifikant färre skov ledde till steroidbehandling (minskning med 56 procent, p < 0,0001) eller till sjukhusvistelse (minskning med 55 procent, p = 0,0045) jämfört med patienter som behandlats med IFNB-1a.

I en randomiserad, öppen fas 2-studie utvärderades effekt av alemtuzumab på patienter med RRMS under loppet av 5 år [10]. Patienterna hade en EDSS från 0-3,0, minst två kliniska skov av MS under de föregående två åren och ≥1 gadoliniumförstärkt lesion vid studiens början.

Patienterna hade inte tidigare fått behandling för MS. Patienterna behandlades med alemtuzumab 12 mg/dag (n = 108) eller 24 mg/dag (n = 108) vilket administrerades en gång per dag under fem dagar vid månad 0 och under tre dagar vid månad 12, eller subkutant IFNB-1a 44 µg (n = 107) administrerat tre gånger per vecka under tre år. Fyrtiosex patienter (21 %) fick en tredje behandlingsomgång med alemtuzumab med 12 mg/dag eller 24 mg/dag under tre dagar vid månad 24.

Vid år tre minskade behandling med alemtuzumab 12 mg/dag risk för SAD 6 månader med 76 procent (riskkvot 0,24; p = 0,0006) och skovfrekvens med 67 procent (frekvenskvot 0,33; p < 0,0001) jämfört med IFNB-1a. Vid 5 års uppföljning visade alemtuzumab fortsatt signifikant effektfördel jämfört med IFNB-1a [10].

1.4.3 Biverkningar

I CARE-MS I-studien upplevde majoriteten av patienterna (90 procent) som behandlades med alemtuzumab infusionsrelaterade biverkningar (hudutslag, huvudvärk, feber, frossa, andnöd, takykardi, smärta och/eller illamående), varav 3 procent var av allvarlig svårighetsgrad (bl.a. förmaksflimmer, hypotoni och nässelutslag).

Infektioner av mild till måttlig svårighetsgrad (framförallt övre luftvägsinfektion, urinvägsinfektion och herpes) inträffade hos 67 procent av alemtuzumab-behandlade jämfört med 35 procent av de som behandlades med IFNB-1a. 16 procent av patienterna behandlade med alemtuzumab drabbades av herpesinfektioner jämfört med 2 procent av patienter behandlade med IFNB-1a.

Tyroidearelaterade biverkningar förekom hos 18 procent respektive 6 procent av patienterna behandlade med alemtuzumab respektive IFNB-1a.

En procent av patienter behandlade med alemtuzumab utvecklade immunologisk trombocytopeni jämfört med ingen av IFNB-1a -behandlade patienter.

Förutom en något högre frekvens av infektioner hos både alemtuzumab- och IFNB-1a behandlade rapporterades samma biverkningar till samma nivåer i CARE-MS II som i CARE-MS I.

Biverkningar enligt Produktresumén

Säkerhetsprofilen för alemtuzumab baseras på en poolad analys av kontrollerade kliniska studier som inkluderar totalt 1 188 patienter med skovvis förflöende MS som behandlats med alemtuzumab med en medianuppföljningstid på 24 månader [3].

Mycket vanliga biverkningar ($\geq 1/10$) inkluderar munherpes, övre luftvägsinfektion, urinvägsinfektion, lymfopeni, leukopeni och infusionsrelaterade biverkningar såsom hudutslag, huvudvärk, feber, frossa, andnöd, takykardi, smärta och/eller illamående. Allvarligare reaktioner förekommer hos 3 procent av patienterna. Resurser för hantering av anafylaktiska eller andra allvarliga reaktioner måste finnas tillgängliga vid infusion av alemtuzumab.

Behandling med alemtuzumab kan leda till att autoantikroppar bildas och ökar risken för autoimmunmedierade tillstånd, t.ex. immunologisk trombocytopeni (ITP)³, cytopenier, tyreoidarubbningar eller i sällsynta fall nefropatier.

Allvarliga fall av ITP har observerats hos cirka 1 procent av alemtuzumab-behandlade patienter och nefropatier hos 0,3 % av patienterna.

³Kroppens egna immunförsvar bryter ned trombocyter (blodplättar), vilket leder till ökad blödningsbenägenhet.

Autoimmuna tyroidearubbningar har observerats hos patienterna som behandlats med alemtuzumab, hos cirka 36 procent av patienterna efter 4 års och hos 45 procent efter 8 års uppföljning efter första dos.

1.4.4 Uppföljningsstudie

Företaget har i en poster presenterat resultat från en uppföljande studie av patienter som deltagit i CARE-MS I och II och som i dessa studier behandlades med alemtuzumab [11]. Den totala uppföljningstiden är således tre år. Uppföljningsstudien inkluderade 95 procent av de alemtuzumab-behandlade patienterna som avslutade CARE-MS I och II.

Patienterna erbjöds återbehandling (dvs. år två) med alemtuzumab 12 mg under tre på varandra efterföljande dagar om ett av följande kriterier var uppfyllda:

- ≥ 1 skov
- ≥ 2 nya eller förstörade T2 och/eller gadoliniumförstärkta lesioner i hjärna/ryggmärg.

18 procent av patienterna från CARE-MS I och 20 procent av patienterna från CARE-MS II fick en tredje behandlingsomgång med alemtuzumab, dvs. majoriteten fick ingen ytterligare behandling.

Den årliga skovfrekvensen är tre var 0,24 för patienter från CARE-MS I studien och 0,25 för patienterna från CARE-MS II studien vilka är på liknande nivåer som rapporterades i respektive studie. Medel EDSS-poäng är tre låg på samma nivåer som bakgrundsnivån i de respektive studierna och vid start av uppföljningsstudien.

Andel patienter med funktionsnedsättning, SAD ≥ 6 månader, låg är tre på en något högre nivå än det som rapporterats år två i respektive studie, 12 procent och 8 procent för CARE-MS I-patienter respektive 20 procent och 13 procent för CARE-MS II-patienter.

Rapporterade biverkningar var i enlighet med vad som rapporterats i huvudstudierna. 66 procent av de patienter som fick en tredje behandlingsomgång alemtuzumab fick infusionsrelaterade biverkningar. Den kumulativa incidensen av tyroidearubbningar år tre var cirka 30 procent.

1.4.5 Jämförelse med andra terapier vid skovvis förlöpande multipel skleros (RRMS)

Alemtuzumab har i kliniska studier jämförts med subkutant IFNB-1a. Företaget har i en indirekt nätverksanalys (mixed treatment comparison, MTC) jämfört effekten av alemtuzumab även med andra sjukdomsmodifierande läkemedel vid behandling av skovvis förlöpande MS via placebo som jämförelse [12].

Av totalt 52 identifierade artiklar inkluderades 26 randomiserade, placebo- och/eller aktivt kontrollerade kliniska studier i huvudanalysen. Studier påbörjade under eller efter år 2000 och som endast inkluderade patienter med skovvis förlöpande MS (100 % RRMS) ingår i huvudanalysen. Studierna rapporterade resultat efter mellan 6 till 36 månaders behandling. Bayesianska MTC-analyser användes med antagandet att behandlingseffekten var slumpmässigt distribuerad ("random-effects model").

Utfallsmått som analyserades var årlig skovfrekvens, oddskvot för att förbli skovfri, riskkvot för tre månaders SAD, riskkvot för 6 månaders SAD, oddskvot för avslutande av behandling och oddskvot för avslutande av behandling p.g.a. biverkningar. I den hälsoekonomiska modellen används parametrarna årlig skovfrekvens, 3 månaders SAD och behandlingsavbrott.

Nedan, tabell 3, presenteras resultat från företagets nätverksjämförelser mellan placebo och alemtuzumab (inkluderar 3 studier [8,9,13] respektive natalizumab (inkluderar 1 studie [14] och fingolimod (inkluderar 3 studier [15,16,17] då dessa i dagsläget bedöms som alternativa behandlingar för den patientgrupp som alemtuzumab förväntas användas hos.

Tabell 3 Resultat från MTC-jämförelse mellan placebo och alemtuzumab, natalizumab respektive fingolimod

	Årlig skovfrekvens (RR ^a)	Skovfri (OR ^b)	SAD3 (HR ^c)	Behandlingsavbrott oavsett orsak (OR ^b)	Behandlingsavbrott p.g.a. biverkningar (OR ^b)
Alemtuzumab	0,28 (0,21, 0,37)*	5,7 (3,58, 0,37)*	0,54 (0,3, 0,89)*	0,31 (0,18, 0,53)*	0,62 (0,17, 1,96)
Natalizumab	Borttaget eftersom företaget inte eftergivit den sekretess som gäller enligt 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400) och bilagan till offentlighets- och sekretessförordningen (2009:641), punkt 138.				
Fingolimod					

*Aktiv behandling statistiskt signifikant bättre än placebo ($p < 0,05$).

^aRR=Rate Ratio

^bOR=Odds Ratio

^cHR=Hazard Ratio

Nedan, tabell 4, presenteras resultat från företagets nätverksjämförelser mellan alemtuzumab och natalizumab respektive fingolimod.

Tabell 4 Resultat från MTC-jämförelse mellan alemtuzumab och natalizumab respektive fingolimod

	Årlig skovfrekvens (RR ^a)	Skovfri (OR ^b)	SAD3 (HR ^c)	SAD6 (HR ^c)	Behandlingsavbrott oavsett orsak (OR ^b)	Behandlingsavbrott p.g.a. biverkningar (OR ^b)
Natalizumab	Borttaget eftersom företaget inte eftergivit den sekretess som gäller enligt 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400) och bilagan till offentlighets- och sekretessförordningen (2009:641), punkt 138.					
Fingolimod						

*Alemtuzumab statistiskt signifikant bättre än natalizumab respektive fingolimod

^aRR=Rate Ratio

^bOR=Odds Ratio

^cHR=Hazard Ratio

I jämförelse mot natalizumab faller alemtuzumab statistiskt signifikant bättre ut vad gäller oddset att vara skovfri och oddset för behandlingsavbrott oavsett orsak. Ingen signifikant skillnad sågs vad gäller årlig skovfrekvens, påverkan på sjukdomsprogression eller avbrytande av behandling på grund av biverkningar.

I jämförelse mot fingolimod faller alemtuzumab statistiskt signifikant bättre ut vad gäller årlig skovfrekvens, oddset att vara skovfri samt oddset för behandlingsavbrott oavsett orsak. Ingen signifikant skillnad sågs vad gäller påverkan på sjukdomsprogression eller avbrytande av behandling på grund av biverkningar.

För utfallsmåttet avbrytande av behandling sågs en signifikant skillnad till fördel för alemtuzumab jämfört med både natalizumab och fingolimod. Måttet påverkas dock av att alemtuzumab ges årligen medan fingolimod intas dagligen och natalizumab administreras månatligen, vilket gör skillnaden kliniskt svårvärderad.

I en separat analys [18] där man separerat behandlingsnaiva och behandlingserfarna patienter sågs ingen statistisk signifikant skillnad mellan alemtuzumab och natalizumab respektive fingolimod vad gäller årlig skovfrekvens eller påverkan på sjukdomsprogression (SAD3) vare sig hos behandlingsnaiva eller behandlingserfarna patienter.

Ingen jämförelse är gjord vid första linjens behandling vid snabb utveckling av skovvis förlöpande MS.

I tabell 5 nedan presenteras en sammanställning av data för de publicerade studier med natalizumab och fingolimod vid RRMS, som liksom alemtuzumab i tabell 2, redovisat 2-års data.

Tabell 5 Två års data för publicerade huvudstudier med natalizumab respektive fingolimod vid behandling av RRMS.

	Natalizumab [14] ^a		Fingolimod [17] ^b	
	Natalizumab (n=627)	Placebo (n=315)	Fingolimod (n=425)	Placebo (n=418)
Kliniska effektmått				
Årlig skovfrekvens (95 % KI)	0,23 (0,19;0,28)	0,73(0,62; 0,87)	0,18 (0,15; 0,22)	0,40 (0,34; 0,47)
Andel patienter med funktionsnedsättning, SAD ≥ 3 månader	17 %	29 %	18 %	24 %
Andel patienter med funktionsnedsättning, SAD ≥ 6 månader	-	-	14 %	19 %
Andel skovfria patienter	67 %	41 %	70 %	46 %
Effektmått magnetkamera				
Andel patienter med nya eller förstörade T2-lesioner	43 %	85 %	49 %	79 %
Andel patienter med gadoliniumförstärkta lesioner [#]	3 %	28 %	10 %	35 %

^aStudien inkluderade både behandlingsnaiva och tidigare behandlade patienter med i median 5 års sjukdomsduration. EDDS vid studiestart låg på i genomsnitt 2,3.

^bStudien inkluderade både behandlingsnaiva och tidigare behandlade patienter med i median 6,6 års sjukdomsduration. EDDS vid studiestart låg på i genomsnitt 2,3.

TLV:s bedömning: Alemtuzumab har i randomiserade kliniska studier jämförts mot behandling med IFNB-1a hos behandlingsnaiva respektive tidigare behandlade patienter. Direkt jämförande studier mot natalizumab, som enligt TLV och TLV:s expert förefaller vara det mest relevanta jämförelsealternativet saknas. Företaget har gjort indirekta jämförelser med alemtuzumab mot bl.a. natalizumab där ingen statistiskt signifikant skillnad i årlig skovfrekvens eller påverkan på sjukdomsprogression visats. Svagheter med analysen är bl.a. att den inte är kontrollerad för tidigare behandling, skovfrekvens eller sjukdomsduration. Resultatet från denna analys bör tolkas med försiktighet. Indirekta jämförelser medför en betydligt större osäkerhet kring resultatet jämfört med om jämförelsen baseras på randomiserade direkt jämförande studier. Detta lyfts även av Läkemedelsverket och Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU).

Enligt TLV bedöms effekten av alemtuzumab utifrån befintlig dokumentation närmast som likvärdig natalizumab vad gäller årlig skovfrekvens och påverkan på sjukdomsprogression. TLV:s expert gör samma bedömning.

Hos patienter som är JCV-positiva⁴ får risken för utvecklande av progressiv multifokal leukoencefalopat (PML) vid behandling med natalizumab vägas mot risken för de autoimmuna sjukdomar som alemtuzumab medför risk för. För övrigt bedömer TLV:s expert att den mest relevanta gruppen för behandling med alemtuzumab är de med hög sjukdomsaktivitet, kort sjukdomsduration och endast milt-måttligt ackumulerat funktionshandikapp. Den godkända indikationen är dock vidare än så och ett bredare användningsområde kan bli aktuellt.

⁴ JC-virus (JCV) tillhör gruppen polyomavirus och anses vara helt ofarliga hos immunfriska individer men i olika situationer av nedsatt immunförsvar kan den leda till den opportunistiska infektionen PML (Progressiv Multifokal Leukoencefalopati). Behandling med natalizumab leder till en ökad risk att utveckla PML som är i storleksordningen 1 – 2 ‰ vid behandling mer än två år.

2 Hälsoekonomisk analys

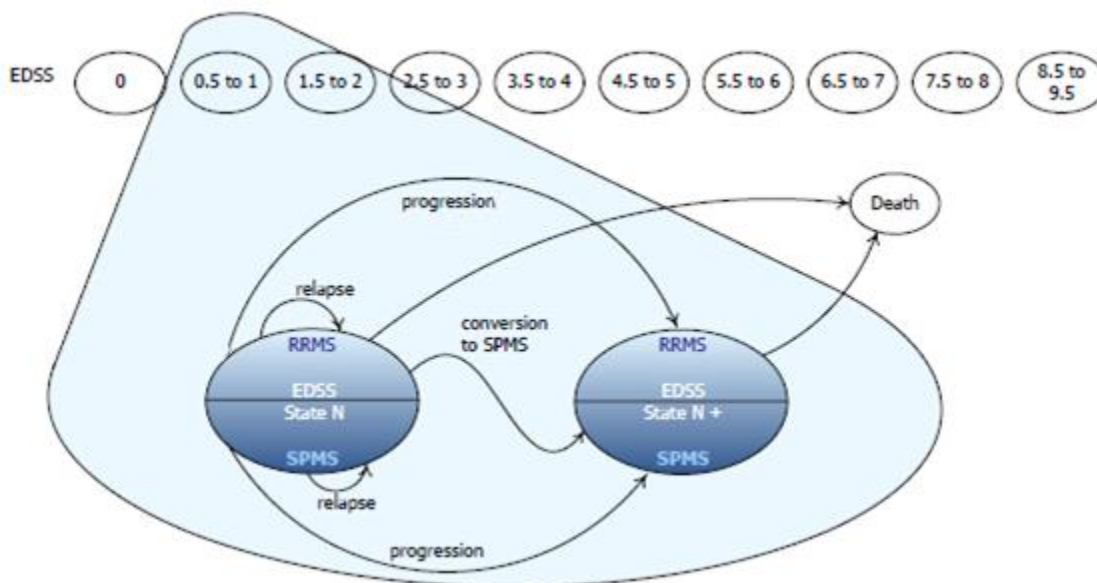
En introduktion till hälsoekonomi och hälsoekonomiska bedömningar finns i bilaga 1.

En Markovmodell har använts för att jämföra kostnader och hälsoeffekter för Lemtrada (alemtuzumab) och Tysabri (natalizumab) vid behandling av vuxna patienter med skovvis förlöpande multipel skleros (RRMS). Patienterna som ingår i modellen är vuxna patienter med RRMS i Sverige och antas överensstämja med patienterna i CARE MS. Kostnader och hälsoeffekter har diskonterats med 3 procent i modellen och tidshorisonten är patientens livstid eller till patienten har fyllt 100 år.

Modellen följer patienter med RRMS som förflyttar sig mellan olika hälsostadier.⁵ Tillstånden är baserade på bandade EDSS-stadier (Expanded Disability Status Scale)⁶, där skalan går från 0 (normal neurologisk undersökning) till 10 (MS-relaterad död). I modellen är stadie 10 exkluderat och dödligheten i RRMS-populationen är modifierad med svensk mortalitetsdata för att fånga upp den totala mortaliteten. Modellen har totalt 21 hälsostadier: 10 stycken för RRMS (0-9), 10 stycken för SPMS (0-9) samt ett hälsostadie för död.

Modellen är utvärderad i årliga cykler, och patienterna träder in i modellen i en förutbestämd fördelning av EDSS-stadier.^{7, 8} Patienterna kan förflytta sig till antingen ett högre EDSS-stadie, vara kvar i samma stadie eller förflytta sig till hälsostadiet död. Patienter kan även förflytta sig från RRMS till SPMS, men kommer då förflytta sig till ett EDSS-stadie högre än det RRMS EDSS-stadie som de progredierade från. De patienter som förflyttas till SPMS avbryter sin behandling med Lemtrada eller Tysabri, eftersom inget av behandlingsalternativen har indikation för behandling av SPMS (se Figur 1).

Figur 1 Modellstruktur



Källa: (Gani 2008). EDSS: Expanded Disability Status Scale, RRMS: Skovvis Förlöpande MS, SPMS: Sekundärprogressiv MS

Sjukdomsprogression och risken för skov beror på vilket EDSS-stadie som patienten befinner sig i, och inte av den tid som de har befunnit sig i ett specifikt stadie. Sjukdomsskoven har delats in i två olika allvarlighetsgrader: skov som leder till sjukhusinläggning samt skov som

⁵ Strukturen är baserad på en tidigare publicerad modell från School of Health and Related Research (ScHARR) som ursprungligen utvecklades för att utvärdera kostnadseffektivitet av interferon-beta och glatiramer acetat för behandling av RRMS.

⁶ Bandade EDSS-stadier betyder att 0, 0,5-1, eller 1,5-2 representerar tre olika hälsostadier.

⁷ Varje EDSS-stadie är ett hälsostadie i modellen.

⁸ Fördelningen mellan stadierna är baserade på CARE-MS-II [9].

inte leder till sjukhusinläggning.⁹ Även behandlingseffekter med avseende på skov har delats upp i modellen: behandling som resulterar i ett minskat antal sjukdomsskov totalt sett (ARRR: annulised relapse rate reduction), samt behandling som resulterar i en mindre andel av de totala sjukdomsskoven som leder till sjukhusinläggning (RR: relativ risk).

TLV:s bedömning: Vår bedömning är att behandlingseffekten av Lemtrada och Tysabri är likvärdig. Även TLV:s kliniska expert gör denna bedömning. Dock skiljer sig biverkningsprofil och behandlingsavbrott åt mellan behandlingarna.

TLV har i en känslighetsanalys jämfört behandling med Lemtrada med behandling med Gilenya (fingolimod). I känslighetsanalysen görs antaganden att effekten på progression är likvärdig för Lemtrada och Gilenya, men att effekten på årlig skovfrekvens är något sämre för Gilenya än för Lemtrada (baserat på resultaten från nätverksanalysen) [12]. Läkemedelskostnaden per dag och patient för Gilenya antas vara densamma som för behandling med Tysabri (enligt TLV:s subventionsbeslut dnr: 1103/2011) [19], men behandling med Tysabri är förknippat med administreringskostnader vilket behandling med Gilenya inte är.

2.1 Effektmått

2.1.1 Klinisk effekt

Primära utfallsmått i modellen är sjukdomsprogression, mått som förflyttning mellan olika EDSS-stadier inom RRMS och SPMS, samt sjukdomsskov.

Sjukdomsprogression

Övergångarna inom RRMS är beräknade utifrån MTC.¹⁰ Behandlingseffekten appliceras endast på övergångar till högre EDSS-stadier eftersom effekten enbart är påvisad för övergångar till högre EDSS-stadier inom RRMS.

Sjukdomsskov

Behandlingseffekten på skov för Lemtrada baseras på CARE-MS-I-studien och MTC. För Tysabri baseras behandlingseffekten på skov på MTC.

För att beräkna årlig skovfrekvens per EDSS-stadie multipliceras den årliga skovfrekvensen från MTC med de värden för naturligt sjukdomsförlopp som rapporteras av Orme et al. [20], som sedan konverteras till en årlig sannolikhet.¹¹

Tabell 6 Genomsnittlig årlig skovfrekvens (ARR) per hälsostadium

EDSS-stadie	Genomsnittlig årlig skovfrekvens
0	0,725
1	0,743
2	0,690
3	0,723
4	0,707
5	0,599
6	0,509
7	0,504
8	0,504
9	0,504

⁹ Skov som leder till sjukhusinläggning orsakar en större livskvalitetsförlust än skov som inte leder till sjukhusinläggning.

¹⁰ Mixed Treatment Comparison - nätverksanalys

¹¹ Ett antagande om exponentiellt fördelade frekvenser gjordes.

Även frekvenser för sjukhusinläggning vid skov är hämtat från Orme et al. [20] och 41 procent av fallen leder till en sjukhusinläggning. Denna siffra multipliceras med den årliga genomsnittliga sannolikheten för skov för Lemtrada respektive Tysabri för att erhålla behandlingsspecifika sannolikheter för att ett skov leder till sjukhusinläggning.

Tabell 7 Andel skov som leder till sjukhusinläggning för Lemtrada respektive Tysabri

Läkemedel	Andel skov som leder till sjukhusinläggningar
Lemtrada	11 procent
Tysabri	13 procent

Behandling av RRMS med Lemtrada eller Tysabri är förknippat med en årlig sannolikhet att avsluta behandling i förtid. Den årliga risken för att avsluta behandling baseras på MTC. Oddskvoten för att avsluta behandling oavsett orsak, i jämförelse med placebo, är lägre för Lemtrada än för Tysabri.

TLV:s bedömning: I modellen antar företaget att frekvensen för sjukhusinläggning vid skov är 41 procent [20]. Enligt TLV:s kliniska expert är detta en överskattning av andel sjukhusinläggningar, och andelen torde snarare vara runt 20 procent. Antagandet har inte någon större påverkan på resultaten i analysen.

I företagets grundscenario antas risken för skov något mindre med Lemtrada jämfört med Tysabri trots att skillnaden inte är statistiskt signifikant i nätverksanalysen. I modellen antas även risken för progression (SAD3) vara något mindre med Lemtrada än med Tysabri trots att skillnaden inte är statistiskt signifikant i nätverksanalysen.

I TLV:s grundscenario är behandlingseffekten på skov och progression med Lemtrada och Tysabri satt lika med varandra, eftersom skillnaden mellan behandlingarna inte är statistiskt signifikant i nätverksanalysen. Det värde som används är medelvärdet för de båda behandlingarna. Tolkningen av resultaten är inte känsliga för vilken nivå som väljs på parametrarna. Det antas dock fortfarande vara en skillnad i biverkningsprofil samt behandlingsavbrott mellan de båda behandlingarna.

2.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Nyttovikterna i modellen är baserade på EQ-5D¹². För de olika EDSS-stadierna inom RRMS baseras nyttovikterna på en svensk publikation av Kobelt et al. där livskvalitetsförlusten mättes för olika EDSS-stadier [21]. Livskvalitetsförlust på grund av SPMS antogs vara konstant på -0,045 för varje EDSS-stadium inom RRMS, i enlighet med Orme et al. (2007). I Tabell 8 nedan presenteras de nyttovikter som appliceras på varje hälsostadium inom RRMS och SPMS.

¹² EQ-5D är ett standardiserat instrument (validerat frågeformulär) som används för att mäta generell hälsorelaterad livskvalitet.

Tabell 8 Nyttovikter per EDSS-stadium inom RRMS och SPMS som är applicerade i modellen

EDSS-stadium för RRMS	Nyttovikt (RRMS)	Nyttovikt (SPMS)
EDSS 0	0,825	0,780
EDSS 1	0,825	0,780
EDSS 2	0,696	0,651
EDSS 3	0,646	0,601
EDSS 4	0,610	0,565
EDSS 5	0,583	0,538
EDSS 6	0,572	0,527
EDSS 7	0,373	0,328
EDSS 8	0,047	0,002
EDSS 9	0,047	0,002

Livskvalitetsförlusten vid sjukdomsskov är olika beroende på om skoven leder till sjukhusinläggning eller inte. Den justerade livskvalitetsförlusten¹³ är -0,0178 vid skov med sjukhusinläggning och -0,0049 vid skov utan sjukhusinläggning, och är inte beroende av RRMS eller SPMS.

Företaget har även inkluderat livskvalitetsförluster för anhöriga till patienter med MS i modellen, vilka är hämtade från Orme et al. [20]¹⁴. Dessa är oberoende av om patienten har RRMS eller SPMS eftersom den är relaterad till den funktionsnedsättning som patienten har.

2.2 Kostnader och resursutnyttjande

2.2.1 Kostnader för läkemedlet

Kostnaden för läkemedlet beräknas genom att multiplicera kostnaden per dos med antal doser per år. En enhetskostnad för intravenös administrering på 1 151 kronor¹⁵ antas för varje doseringstillfälle i modellen.

Tabell 9 Läkemedelspriser (AUP¹⁶)

Läkemedel	Kostnad per förpackning
Lemtrada (12 mg/dos)	67 350 kronor
Tysabri (300 mg/dos)	15 634 kronor

Lemtrada ges som en intravenös infusion under fem på varandra följande dagar under den första behandlingsomgången¹⁷, och under tre på varandra följande dagar under den andra behandlingsomgången¹⁸ som ges ett år efter den första behandlingsomgången. Tysabri ges som en dos var fjärde vecka.

2.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

I modellen antas en kostnad per EDSS-stadie (naturligt sjukdomsförlopp) baserat på en artikel av Kobelt et al. (2008). Kostnaderna som presenteras i Tabell 10 nedan är direkta kostnader associerade med MS-behandling (öppen- och slutenvårdskostnader), exklusive kostnader för läkemedel, administrering och monitorering av patienten.

¹³ Justerad med avseende på tid som patienten upplever skovet.

¹⁴ EDSS-stadie 0-2: ingen livskvalitetsförlust för anhöriga, EDSS-stadie 3-4: -0,01, EDSS-stadie 5: -0,02, EDSS-stadie 6: -0,03, EDSS-stadie 7: -0,05, EDSS-stadie 8: -0,11, EDSS-stadie 9: -0,14.

¹⁵ Region Skåne 2013 (DT016)

¹⁶ Apotekets utförsäljningspris

¹⁷ Total dos: 60 mg

¹⁸ Total dos: 36 mg

Tabell 10 Direkta kostnader per EDSS-stadie för RRMS och SPMS, samt kostnader för skov

EDSS-stadium	Direkta kostnader	Kostnad per skov (ej sjukhusinläggning)	Kostnad per skov (sjukhusinläggning)
0	18 595 kronor	17 078 kronor	46 103 kronor
1	18 595 kronor		
2	86 741 kronor		
3	62 996 kronor		
4	123 726 kronor		
5	158 547 kronor		
6	138 937 kronor		
7	385 168 kronor		
8	795 650 kronor		
9	795 650 kronor		

Antalet sjuksköterskebesök, läkarbesök och sjukhusinläggningar (angivet i antalet dagar per år) som företaget antar är associerade med behandling med Lemtrada respektive Tysabri i modellen presenteras i Tabell 11.

Tabell 11 Resursförbrukning associerat med behandling med Lemtrada respektive Tysabri per år

Läkemedel	Antal sjuksköterskebesök/år	Antal läkarbesök*/år	Sjukhusinläggningar/år (dagar)
Lemtrada: första året	0	2	0
Lemtrada: andra året	0	2	0
Tysabri: första året	0	2	0
Tysabri: andra året	0	2	0

*Besök för administrering och EDSS-skattning. Patienter behandlade med Lemtrada antas ha samma antal EDSS-skattningar som patienter behandlade med Tysabri.

Företaget har räknat med en kostnad per läkarbesök om 3 729 kronor.

TLV efterfrågade en analys som innehöll ytterligare behandlingscykler för Lemtrada, varefter företaget inkom med en kompletterande analys. Företaget använder den totala andelen över de båda CARE-MS-studierna för att undersöka effekten av ytterligare behandlingscykler efter år två. Data för år fyra och fem är inte kompletta och en uppskattning av andelen som får behandling under dessa år, baserat på interim data, används därför.

Tabell 12 Behandlingscykler för Lemtrada

År	Andel som erhåller behandling
1	100 procent
2	97,5 procent
3	19,3 procent
4	16 procent (14-18 procent)
5	7,5 procent (5-10 procent)

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det är ett mer realistiskt antagande med fler behandlingscykler med Lemtrada än under två år som företaget antog i den första analys som de inkom med till TLV. I TLV:s grundscenario inkluderas fler behandlingscykler med Lemtrada, upp till fem år.

Kostnad per EDSS-stadie och skov är härledda från artikeln av Kobelt et al [21]. Det är rimligt att anta att det finns kostnader relaterade till MS som inte upptas i läkemedelskostnad eller kostnad för administrering, såsom kostnad för testtagning etc.

2.2.3 Indirekta kostnader

I företagets grundscenario har indirekta kostnader i form av produktivitsbortfall för patienter under 65 år inkluderats. Kostnaderna är baserade på Kobelt et al. [21], och innefattar kostnader för förtidspension och korttidsfrånvaro från arbetet.

Tabell 13 Indirekta kostnader per år (RRMS och SPMS)

EDSS-stadium	Produktivitetsförlust (för patienter)
0	50 145 kronor
1	50 145 kronor
2	119 828 kronor
3	192 384 kronor
4	131 018 kronor
5	216 415 kronor
6	209 461 kronor
7	279 463 kronor
8	339 947 kronor
9	339 947 kronor

Om kostnaden för produktionsbortfall exkluderas från modellen sjunker behandlingskostnaden för både Lemtrada och Tysabri, dock kvarstår skillnaden mellan läkemedlen i stort sett oförändrad. Kostnad för vunna levnadsår är också inkluderad i modellen, enligt Ekmans schabloner.

2.3 Biverkningar (önskade händelser)

I CARE-MS-studierna observerades främst biverkningar där kostnaden och allvarlighetsgraden var liten. Endast de allvarligaste och mest kostsamma biverkningarna inkluderas i modellen: Immun Trombocytopen Purpura (ITP)¹⁹, och tyroidearelaterade biverkningar²⁰. Progressiv Multifokal Leukoencefalopati (PML)²¹, vilket är en allvarlig biverkan associerat till behandling med Tysabri, är också inkluderad i modellen.

Tabell 14 Biverkningar och frekvenser för Lemtrada och Tysabri, kumulativ tvåårsincidens

Biverkan	Lemtrada (Cohen 2012; Coles 2012; Genzyme 2013) (källor)	Tysabri (Kappos 2011) (källa)
ITP	0,8 %, 1,2 %	0 %
Tyroidea-relaterade biverkningar	18,1 %, 16,8 %	0 %
Allvarliga infektioner	2 %, 4 %	0 %
Goodpastures syndrom ^{22*}	0,3 %	0 %
PML	0 %	0,02 %

*Inkluderat i företagets känslighetsanalys

Biverkningar leder till livskvalitetsförluster i modellen och för varje biverkan antas en tidsperiod²³ då det påverkar patientens livskvalitet.

¹⁹ ITP innebär att antalet blodplättar sjunker till en låg nivå vilket leder till att blödningar uppstår.

²⁰ Biverkningar som påverkar sköldskörteln.

²¹ PML påverkar det centrala nervsystemet och leder vanligen till dödsfall eller svår invaliditet.

²² Goodpastures syndrom är en autoimmun sjukdom, vilket innebär att kroppens immunförsvar ser egna vävnader som främmande.

²³ Mätt som andel av modellcykeln.

Tabell 15 Livskvalitetsförlust associerad med biverkningar

Biverkan	Nyttoförlust	Biverkningslängd (procent av modellcykel)	Justerad nyttoförlust
ITP	-0,09	15 procent	-0,0134
Tyroidearelaterade biverkningar	-0,11	100 procent	-0,1100
Allvarliga infektioner	-0,10	4 procent	-0,0039
Goodpastures syndrom*	-0,29	100 procent	-0,29
PML	-0,20	4 procent	-0,0078

*Inkluderat i känslighetsanalys

Efter begäran från TLV inkom företaget med nytt material där en mer detaljerad beräkning av direkta och indirekta kostnader för tyroideabiverkningar och dess effekter på livskvaliteten inkluderas. Uppföljningsdata från Lemtradas kliniska prövningar visade på en maximal kumulativ incidens av tyroideabiverkningar på 36,2 procent efter fyra år [3]. Företaget antar att det är en konstant frekvens och att de är exponentialfördelade, vilket leder till en årlig sannolikhet för tyroideabiverkan på 11,2 procent. Frekvensen antas vara konstant fram till år nio och efter det vara noll.

I Tabell 16 nedan presenteras den behandling som patienter med tyroideabiverkningar fick i CARE MS-studierna, samt kostnad för behandling. Även uppföljningsdata för fas II-studien CAMMS223 ingår vilket innebär totalt 1 486 patienter behandlade med Lemtrada.

Tabell 16 Behandling av patienter med tyroideabiverkningar

Behandling	Andel	Direkt kostnad för ett år
Konventionell oral behandling	71,3 %	290,4 kronor
Ablation (Radiojod)	8,1 %	5 848 kronor
Operation (Thyreoidektomi)	4,7 %	105 959 kronor
Ingen behandling	15,9 %	0 kronor

Alla patienter med konventionell oral behandling samt patienter som genomgår ablation eller operation antas behandlas med Levaxin och behandlingen antas vara livslång.

I Tabell 17 och 18 nedan redovisas resursutnyttjande samt direkta kostnader för tyroideabiverkningar i modellen.

Tabell 17 Resursutnyttjande vid tyroideabiverkningar

Behandling	Läkarbesök år 1	Extra läkarbesök år 2	Levotyroxinbehandling*
Konventionell oral behandling	2	0	1
Ablation (Radiojod)	4	1	1
Operation (Thyreoidektomi)	4	1	1
Ingen behandling	0	0	0

* Ett konstgjort sköldkörtelhormon (Levaxin och Euthyrox).

Tabell 18 Totala direkta kostnader för behandling av tyroideabiverkningar

Behandling	Direkt kostnad första året	Direkt kostnad följande år
Konventionell oral behandling	7 748,4 kronor	209,4 kronor
Ablation (Radiojod)	20 764 kronor	3 949,4 kronor
Operation (Thyreoidektomi)	120 875 kronor	3 949,4 kronor
Ingen behandling	0 kronor	0 kronor

I modellen antas att varje läkarbesök vid tyroideabiverkningar tar en arbetsdag i anspråk för patienten, och att ablation och operation medför 20 dagars frånvaro från arbete. I Tabell 19 nedan redovisas totala indirekta kostnader för tyroideabiverkningar enligt företagets antaganden. Den uppskattade kostnaden baseras på en genomsnittlig månadslön på 29 800 kronor (SCB 2013)²⁴ (en månad antas innehålla 20 arbetsdagar).

Tabell 19 Indirekta kostnader för behandling av tyroideabiverkningar

Behandling	Indirekta kostnader år 1	Indirekta kostnader följande år
Konventionell oral behandling	3 916 kronor	0 kronor
Ablation (Radiojod)	46 966 kronor	1 958 kronor
Operation (Thyreoidektomi)	46 966 kronor	1 958 kronor
Ingen behandling	0 kronor	0 kronor

I den uppdaterade analysen antas patienter som genomgår mer avancerad behandling för tyroideabiverkningar få en livskvalitetsnedsättning under en längre tid. Patienter som genomgår ablation eller operation antas under det första året ha en livskvalitetsnedsättning på -0,11, i likhet med de andra behandlingarna, men också få en kvarstående livskvalitetsnedsättning på -0,055 under följande år.

TLV:s bedömning: Vid behandling med Lemtrada och Tysabri är det vanligt med infusionsrelaterade biverkningar, vilka dock inte inkluderas i den hälsoekonomiska modellen. Eftersom infusionsrelaterade biverkningar påverkar patienterna under en kort tid, har de inte en signifikant påverkan på livskvaliteten och de bidrar inte heller till högre kostnader. Vi anser därför att det är rimligt att exkludera dessa biverkningar och deras påverkan på kostnader i modellen.

Företaget inkom med ytterligare information om kostnader och livskvalitetspåverkan för tyroideabiverkningar vid behandling med Lemtrada. Vi gör bedömningen att dessa uppgifter stämmer bättre överens med verkligheten och de används därför i TLV:s grundscenario.

²⁴ Arbetsgivaravgifter utgör 31,42 procent av lönen och adderas till månadslönen.

3 Resultat – Kostnad per vunnet QALY

TLV, samt TLV:s kliniska expert, bedömer att behandling med Lemtrada och Tysabri har en likvärdig effekt på skov och progression vid skovvis förlöpande MS, dock skiljer sig biverkningsprofil och behandlingsavbrott åt. Den bästa uppskattningen av den ökade kostnaden för behandling med Tysabri gentemot Lemtrada är ungefär 520 000 kronor, och behandling med Lemtrada leder till en liten QALY-vinst sett över en livstidshorisont (0,13).

TLV:s grundscenario redovisas i stycke 3.1 och känslighetsanalyserna redovisas i stycke 3.2.

Företagets grundscenario redovisas i stycke 3.3 och företagets känslighetsanalyser finns i stycke 3.4.

I grundscenariot jämförs behandling med Lemtrada med behandling med Tysabri.

3.1 TLV:s grundscenario

Den ökade kostnaden för behandling med Tysabri gentemot behandling med Lemtrada är ungefär 520 000 kronor. Behandling med Lemtrada leder i den hälsoekonomiska analysen till en QALY-vinst på 0,13 under en livstidshorisont. Skillnaden i QALY-vinst för behandling med Lemtrada gentemot behandling med Tysabri är liten sett över en livstidshorisont, men även om ingen skillnad i QALY-vinst skulle föreligga mellan de båda behandlingarna är Lemtrada kostnadsbesparande gentemot Tysabri.

Tabell 20 Resultat i TLV:s grundscenario

	Lemtrada	Tysabri	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	506 619 kr	797 047 kr	-290 428 kr
Övriga sjukvårdskostnader	9 165 182 kr*	9 388 507 kr**	-223 326 kr
Övriga direkta kostnader	-	-	-
Indirekta kostnader***	3 132 220 kr	3 139 785 kr	-7 565 kr
Kostnader, totalt	12 804 021 kr	13 325 339 kr	-521 318 kr
Levnadsår (LY)	21,34717529	21,3105887	0,04
QALY:s	5,728308822	5,597919277	0,13

*I posten övriga sjukvårdskostnader ingår kostnad per EDSS-stadie (8 984 256 kronor), kostnad för biverkningar (22 020 kronor), administreringskostnader (48 100 kronor), monitoreringskostnader (44 610 kronor) samt kostnad för återfall (66 196 kronor).

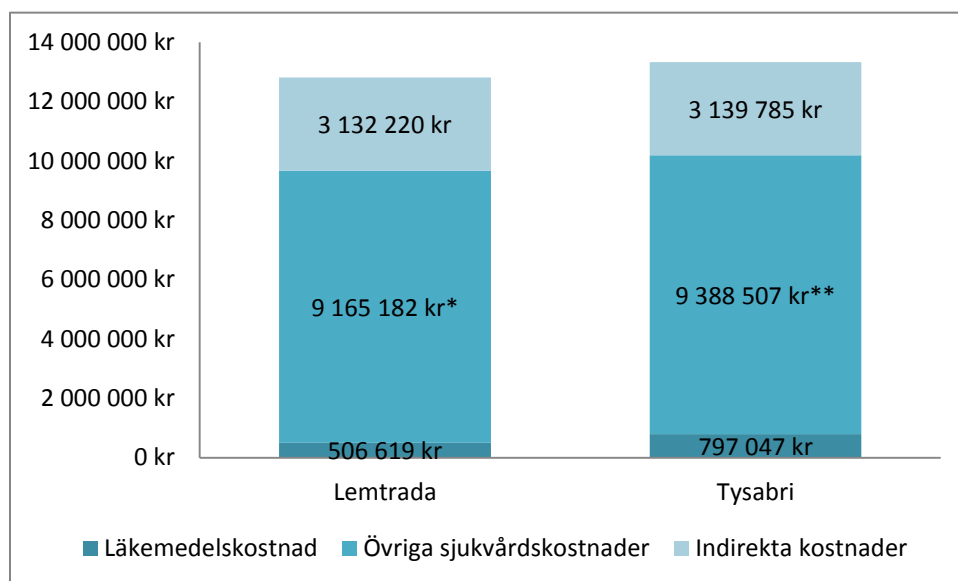
**I posten övriga sjukvårdskostnader ingår kostnad per EDSS-stadie (9 203 527 kronor), kostnad för biverkningar (82 kronor), administreringskostnader (83 130 kronor), monitoreringskostnader (24 739 kronor) samt kostnad för återfall (77 029 kronor).

***Se stycke 2.2.3 för mer information om vad som ingår i posten.

Vinsten i QALY:s vid behandling med Lemtrada gentemot Tysabri är 0,13 QALY:s i TLV:s grundscenario. Det estimerade anses vara litet över en livstidshorisont och är förknippat med en hög osäkerhet, främst på grund av den indirekta jämförelse som den hälsoekonomiska analysen bygger på, samt den långa tidshorisonten. Analysen visar att behandling med Lemtrada är förknippat med en lägre kostnad än behandling med Tysabri (ungefär 520 000 kronor lägre kostnad) över en livstidshorisont.

I Figur 2 nedan redovisas behandlingens kostnader för Lemtrada respektive Tysabri i ett stapeldiagram.

Figur 2 Kostnader för behandling med Lemtrada och Tysabri, livstidshorisont



*I posten övriga sjukvårdskostnader ingår kostnad per EDSS-stadie (8 984 256 kronor), kostnad för biverkningar (22 020 kronor), administreringskostnader (48 100 kronor), monitoreringskostnader (44 610 kronor) samt kostnad för återfall (66 196 kronor). **I posten övriga sjukvårdskostnader ingår kostnad per EDSS-stadie (9 203 527 kronor), kostnad för biverkningar (82 kronor), administreringskostnader (83 130 kronor), monitoreringskostnader (24 739 kronor) samt kostnad för återfall (77 029 kronor).

3.2 TLV:s känslighetsanalyser

TLV har genomfört känslighetsanalyser där tidshorisonten har varierats.

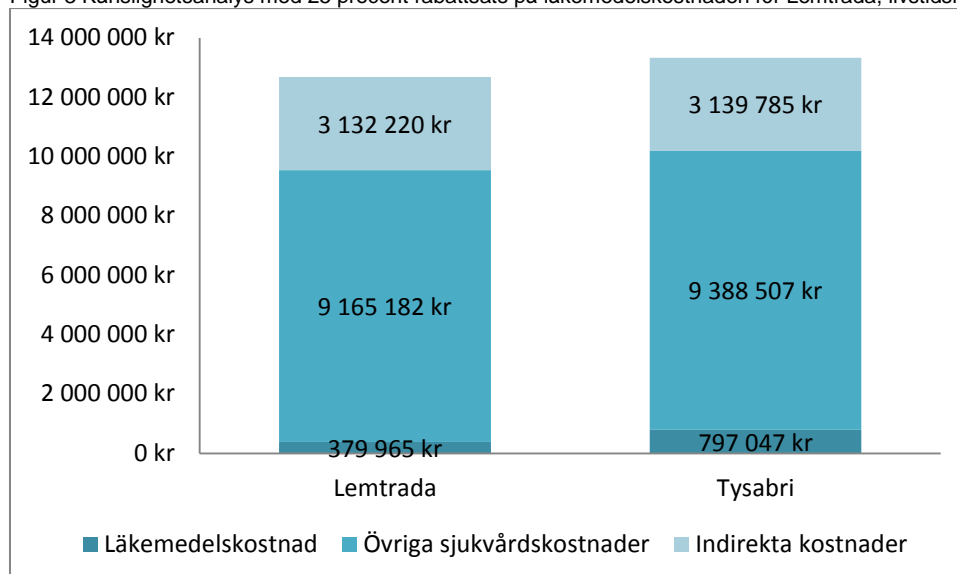
Tabell 21 Känslighetsanalys – tidshorisont, Lemtrada gentemot Tysabri

Känslighetsanalys		Ökad kostnad vid behandling med Lemtrada gentemot Tysabri	Ökning QALY vid behandling med Lemtrada gentemot Tysabri
Tidshorisont	5 år	-64 396 kronor	-0,04
	10 år	-262 425 kronor	-0,02

Tidshorisonten påverkar skillnaden i kostnad för behandling med Lemtrada gentemot behandling med Tysabri, men behandling med Lemtrada medför fortfarande lägre kostnader än behandling med Tysabri. Både vid en tidshorisont på fem respektive tio år leder behandling med Lemtrada till en lägre QALY vinst än behandling med Tysabri. Skillnaden i vunna QALY:s är dock liten.

TLV har även genomfört känslighetsanalys med en rabattsats på läkemedelskostnaden för Lemtrada. I Figur 3 nedan redovisas kostnaderna för behandling med Lemtrada respektive Tysabri vid en rabattsats på Lemtrada på 25 procent. Notera att ingen hänsyn har tagits till eventuella rabattsatser på Tysabri.

Figur 3 Känslighetsanalys med 25 procent rabattsats på läkemedelskostnaden för Lemtrada, livstidshorisont



Ytterligare en känslighetsanalys genomförs av TLV där behandling med Lemtrada jämförs med behandling med Gilenya. Eftersom behandlingens kostnad för Gilenya är lägre än behandling med Tysabri (inga administreringskostnader) blir den ökade kostnaden för behandling med Gilenya gentemot behandling med Lemtrada något lägre. Lemtrada är dock fortfarande kostnadsminimerande.

3.3 Företagets grundscenari

Företaget antar i sin grundanalys att det föreligger en skillnad i effekt mellan behandling med Lemtrada och Tysabri. Resultaten från företagets grundanalys visar att behandling med Lemtrada dominerar behandling med Tysabri för behandlingserfarna patienter med RRMS (bättre effekt till en lägre kostnad).

Tabell 22 Kostnad per QALY i företagets grundscenari

	Lemtrada	Tysabri	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	461 144 kr	794 975 kr	-333 831 kr
Övriga sjukvårdskostnader	9 128 451 kr	9 345 160 kr	-216 708 kr
Övriga direkta kostnader	-	-	-
Indirekta kostnader	3 112 178 kr	3 204 861 kr	-92 683 kr
Kostnader, totalt	12 701 773 kr	13 344 995 kr	-643 222 kr
Levnadsår (LY)	21,35	21,31	0,05
QALY:s	5,81	5,56	0,26
Kostnad per vunnet levnadsår för Lemtrada			Dominant
Kostnad per vunnet QALY för Lemtrada			Dominant

3.4 Företagets känslighetsanalyser

Företaget har genomfört känslighetsanalyser av enskilda parametrar för att undersöka osäkerheten i modellens antaganden. Resultaten från känslighetsanalyserna är redovisade i Tabell 23 nedan.

Tabell 23 Känslighetsanalyser - Lemtrada gentemot Tysabri

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Tidshorisont	5 år	-115 418 kr	-0,04	Lägre effekt, lägre kostnad
	10 år	-332 260 kr	0,0017	Dominerar
Direkta kostnader EDSS-stadium (exkl. läkemedelskostnad)	+20 procent	-	-	Dominerar
	-20 procent	-	-	Dominerar
Lemtrada doseringsintervall	Tre administreringar (även år 3, 100 procent av patienterna)	-	-	Dominerar
Avslutar behandling	Bara de med biverkningar avslutar behandling	-	-	Dominerar
Goodpastures syndrome	0,3 procent för Lemtrada	-	-	Dominerar
Sjukdomsprogression	Transaktionsmatris från CARE MS I	-	-	Dominerar
Procentandel sjukdomsskov som leder till sjukhusinläggning	+20 procent	-	-	Dominerar
	-20 procent	-	-	Dominerar
	Skov som leder till sjukhusinläggning=skov som inte leder till sjukhusinläggning	-	-	Dominerar

3.5 Osäkerhet i resultaten

Osäkerheten i resultaten är hög, vilket främst beror på den osäkerhet som en nätverksanalys medför (det saknas direkt jämförande studier), samt den långa tidshorisonten i modellen.

3.6 Samlad bedömning av resultaten

TLV bedömer att behandling med Lemtrada och Tysabri ger likvärdig effekt på skov och sjukdomsprogression, men att behandlingarna skiljer sig åt vad gäller biverkningsprofil och behandlingsavbrott. Behandling med Lemtrada är förknippat med en lägre kostnad än behandling med Tysabri över en livstidshorisont och leder till en liten QALY vinst på 0,13. Den ökade kostnaden för behandling med Tysabri gentemot behandling med Lemtrada är ungefär 520 000 kronor.

3.7 Att fatta beslut med kostnad per QALY som underlag

Beslut som fattas inom hälso- och sjukvården baseras inte enbart på kostnad per QALY. En sammanvägning görs efter en etisk plattform med tre huvudprinciper:

- Människovärde: Alla människor har lika värde och samma rätt oberoende av personliga egenskaper och funktioner i samhället.
- Behov och solidaritet: Resurserna bör i första hand fördelas till de områden där behoven är störst.
- Kostnadseffektivitet: Vid val mellan olika verksamhetsområden eller åtgärder bör man eftersträva en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och höjd livskvalitet.

Det är när sammanvägningen mellan de olika principerna görs som betalningsviljan fastställs för vårdbehovet som behandlingen tillgodoser, alltså vilken nivå på ökad kostnad per QALY som kan accepteras av TLV. För en hög svårighetsgrad eller om det finns få andra behandlingar att välja bland accepteras i regel en högre kostnad per QALY.

Människovärdesprincipen innebär att betalningsviljan inte får vara olika för olika grupper i samhället. Den får alltså inte skilja sig åt beroende på till exempel ålder och kön.

Sammanvägningen innebär också att behandlingar för lindriga besvär ibland prioriteras bort från den gemensamma skattefinansierade sjukvården för att få utrymme för mer angelägna behandlingar.

Referensförteckning

- [1] J. Lycke och M. Elm, "Allmän neurologi och multipel skleros", Läkemedelsboken 2011-2012.
- [2] C. Ahlgren, A. Odén och J. Lycke, "High nationwide prevalence of multiple sclerosis in Sweden," *Mult Scler* 2011;17:901-908.
- [3] EMA, "Alemtuzumab Summary of Product Characteristics," EMA, 2013.
- [4] Janusinfo, "Nya läkemedel för sjukdomsmodifierande behandling vid multipel skleros," <http://www.janusinfo.se/Behandling/Expertradsutlatanden/Neurologiska-sjukdomar/Nya-lakemedel-for-sjukdomsmodifierande-behandling-vid-multipel-skleros/>, Stockholms Läns Landsting, 6 oktober, 2013.
- [5] EMA, "Natalizumab Summary of Product Characteristics," och "Fingolimod Summary of Product Characteristics," EMA, 2013.
- [6] A. Svenningsson, "Svenska MS-sällskapets metodbok kring MS-specifik behandling," 2012-11-07.
- [7] K. Cooper, J. Bryant, P. Harris, E. Loveman, J. Jones, K. Welch., Evidence Review Group report commissioned by the NIHR HTA Programme on behalf of NICE, "Alemtuzumab for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis", 2013; September 24.
- [8] J. A. Cohen, A. J. Coles, D. L. Arnold, C. Confavreux, E. J. Fox et al., "Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial," *Lancet* 2012; 380: 1819–28
- [9] A. J. Coles, C. L. Twyman, D. L. Arnold, J. A. Cohen, C. Confavreux et al., "Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial," *Lancet* 2012; 380: 1829–39.
- [10] EMA, "Alemtuzumab Assessment Report," EMA, 2013.
- [11] E. Havrdova, D. L. Arnold, J. A. Cohen, A. J. Coles, C. Confavreux et al., "Alemtuzumab has durable efficacy in relapse-remitting multiple sclerosis patients: CARE-MS extension," Poster presenterad vid the 7th World Congress on Controversies in Neurology (CONy), april 11-14, 2013, Instabul, Turkiet.
- [12] R. Huelin, K. Fahrbach, M. Blieden, L. Strand., "Mixed treatment comparison of the clinical efficacy and safety of disease-modifying therapies for multiple sclerosis in support of alemtuzumab," United BioSource Corporation, maj 30, 2013.
- [13] A. J. Coles, D. A. S. Compton, K. W. Selmaj, S. L. Lake, S. Moran et al., "Alemtuzumab vs. Interferon Beta-1a in Early Multiple Sclerosis," *N Engl J Med* 2008; 359: 1786-1801.
- [14] C. H. Polman, P. W. O'Connor, E. Havrdova, Michael Hutchinson, L. Kappos et al., "A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis," *N Engl J Med* 2006;354:899-910.
- [15] P. A. Calabresi, D. Goodin, L. Kappos., "Efficacy and safety of fingolimod versus placebo: primary outcomes from the phase 3 FREEDOMS II study in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis," European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. 2012:Abstract No. P491.
- [16] J. A. Cohen, F. Barkhof, G. Comi, H.-P. Hartung, B. O. Khatri et al., "Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis," *N Engl J Med* 2010;362:402-415.
- [17] L. Kappos, E.-W. Radue, P.O'Connor, C. Polman, R. Hohlfeld et al., "A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis," *N Engl J Med* 2010;362:387-401.
- [18] M. Blieden, K. Travers, R. Huelin, K. Fahrbach, E. Wissinger et al., "Mixed treatment comparison of the clinical efficacy and safety of disease-modifying therapies for multiple sclerosis in support of alemtuzumab," Evidera, november 11, 2013.
- [19] TLV Beslut 1103/2011, Ansökan inom läkemedelsförmånerna Gilenya. 2011-08-25

- [20] M. Orme, J. Kerrigan, D. Tyas, N. Russell, R. Nixon, "The effect of disease, functional status, and relapses on the utility of people with multiple sclerosis in the UK", *Value Health* 2007, 10 (1): 56-60.
- [21] G. Kobelt, J. Berg, P. Lindgren, B. Jonsson, L. Stawiarz, et al., "Modeling the cost-effectiveness of a new treatment for MS (natalizumab) compared with current standard practice in Sweden", *Mult Scler* 2008 14 (5): 679-690.

Bilagor

Bilaga 1 Introduktion till hälsoekonomisk utvärdering

Vad är hälsoekonomi?

Hälsoekonomi används för att analysera hälsa och sjukvård ur ett nationalekonomiskt perspektiv. Nationalekonomins utgångspunkt är att resurserna i samhället är begränsade och att man därför inte kan tillfredsställa alla behov och önskemål. Inom vården blir detta allt mer tydligt i takt med att medicinska teknologier blir mer avancerade och därmed också mer resurskrävande, samtidigt som efterfrågan på vård ökar. Med hjälp av ekonomiska metoder kan man utvärdera olika hälsoinsatser och på så sätt få ett bättre underlag för att prioritera mellan alternativen.

Vad är hälsoekonomisk utvärdering?

Hälsoekonomisk utvärdering är ett verktyg för att bedöma kostnader och hälsoeffekter i samband med resursanvändning inom hälso- och sjukvården. Vanligtvis vill man genom hälsoekonomiska utvärderingar få reda på om en medicinsk behandling är kostnadseffektiv eller inte, det vill säga om behandlingen kostar en för samhället rimlig summa pengar i förhållande till de hälsovinster som den ger. Målet är dock inte att spara pengar, utan att använda de resurser som finns tillgängliga på ett sätt som ger så mycket hälsa som möjligt åt befolkningen. Detta brukar avgöras genom en så kallad kostnadseffektivitetsanalys, där kostnader som är förknippade med en insats vägs mot dess effekter.

Kostnadseffektivitet är ett relativt begrepp och för att kunna uttala sig om huruvida en behandling är kostnadseffektiv eller inte krävs ett alternativ att jämföra med. Jämförelsealternativet kan till exempel vara en läkemedelsbehandling, annan sjukvård eller ingen behandling alls. Med hjälp av en kostnadseffektivitetsanalys kan man på så sätt jämföra en ny, dyrare och effektivare behandlingsform med en traditionell behandling och därigenom få svar på frågan om den nya metoden är värd den ökade kostnaden jämfört med den traditionella behandlingen, och även jämfört med andra insatser i vården.

Livskvalitet och överlevnad ställs mot kostnader

Vanligtvis skiljer man mellan fyra olika typer av hälsoekonomiska utvärderingar. Samtliga mäter kostnader i kronor och ören, medan hälsoeffekter kan mätas på olika sätt. Vilken metod som är lämpligast att använda styrs av frågeställningen för analysen och av tillgången på data.

Kostnadsintäktsanalysen är den enda av de fyra metoderna som mäter både kostnader och effekter i kronor och ören. Den används dock i relativt liten utsträckning, på grund av de praktiska svårigheterna att värdera hälsoeffekter i pengar.

De tre övriga analysmetoderna är egentligen varianter på samma metodik. I *kostnadseffektanalysen* värderas hälsoeffekter i till exempel antal besvärsfria dagar eller antal vunna levnadsår. Två problem är dock förknippade med den här typen av metod. För det första kan vårdinsatser påverka hälsa i flera dimensioner samtidigt, och ett mått som antalet vunna levnadsår eller antalet dagar utan oro eller ångest mäter hälsa kvantitativt, men säger lite om patientens upplevda livskvalitet. Dessutom är det i kostnadseffektanalysen svårt att jämföra behandlingar från olika terapiområden med varandra. Till exempel är det inte självklart hur man värderar hälsovinsten av en förhindrad hjärtinfarkt i förhållande till hälsovinsten av ett år utan smärta för en reumatiker. *Kostnadsminimeringsanalysen* är en version av kostnadseffektanalysen som kan användas då de behandlingar man vill jämföra har samma effekt. Kvar blir en kostnadsjämförelse, där den behandling som har lägst kostnad är den som anses vara mest kostnadseffektiv.

Kostnadsnyttoanalysen, som idag är den dominerande typen av hälsoekonomisk utvärdering och den metod som resten av det här dokumentet syftar till, liknar kostnadseffektanalysen men inkluderar både livslängd och livskvalitet som effektmått. Resultatet ger därför en mer heltäckande bild av den totala hälsoeffekten av en behandling.

QALYs mäter hälsoeffekter i kostnadsnyttoanalysen

I kostnadsnyttoanalysen är det vanligast förekommande måttet på vårdens effekter livskvalitetsjusterade levnadsår, QALYs (från engelskans Quality Adjusted Life Years). Måttet är konstruerat så att ett levnadsår multipliceras med en livskvalitetsvikt mellan noll och ett, där noll motsvarar död och ett motsvarar full hälsa. Om man t ex lever fem år med full hälsa motsvarar det fem QALYs. Lever man däremot fem år med 50 procent livskvalitet motsvarar det 2,5 QALYs. På detta sätt fångas både livslängd och livskvalitet i ett generellt mått, som också gör det möjligt att jämföra behandlingar från olika terapiområden.

Kostnadsnyttoanalysen resulterar i en kostnadseffektkvot, även kallad ICER (från engelskans Incremental Cost-Effectiveness Ratio), som är beräknad utifrån skillnaden i kostnader i relation till skillnaden i hälsoutfall. Kvoten uttrycks i kostnad per QALY. Detta kan tolkas som det pris till vilket samhället köper ett levnadsår som fullt frisk till en av sina medborgare, ett levnadsår som medborgaren inte hade fått uppleva utan behandling.

Samhällets perspektiv önskvärt

Det finns en mängd kostnader och hälsoeffekter för insatser och för sjuklighet som kan vägas in i hälsoekonomiska utvärderingar. Vilka man tar med bestäms av vilket perspektiv som valts för analysen. Ett hälso- och sjukvårdsperspektiv inkluderar bara kostnader och effekter som är relevanta för hälso- och sjukvården, medan man i ett samhällsekonomiskt perspektiv inkluderar alla kostnader och effekter, oavsett vem de faller på (landsting, stat, patient, anhörig). För läkemedel innebär detta bland annat att analysen utöver direkta kostnader såsom läkemedelskostnader, även ska ta hänsyn till indirekta kostnader och vinster som t ex produktionsbortfall vid sjukskrivningar, eller en ökad produktivitet då patienten tack vare de hälsovinster som en behandling ger kan börja arbeta igen.

I Sverige eftersträvas i allmänhet ett samhällsperspektiv i hälsoekonomiska utvärderingar. En fördel med samhällsperspektivet är att man kan väga nyttan av en insats inom vården mot potentiella insatser i andra samhällssektorer.

Modeller underlättar beräkningarna

Hälsoekonomiska utvärderingar bygger på data för kostnader och effekter av sjukvårdens behandlingar. Ofta saknas dock önskvärt dataunderlag, t ex då utvärderingen gäller en ny metod eller då man vill inkludera kostnader och effekter på längre sikt än vad som är möjligt att ta från en klinisk studie. För att kunna uttala sig om kostnadseffektiviteten i dessa fall så tillämpas ofta en så kallad modellanalys. Baserat på de data som finns tillgängliga gör man antaganden om framtida händelseförlopp och konstruerar sedan en matematisk modell som bygger på dessa antaganden. Syftet med modellanalyser är inte att ersätta empiriska studier, utan att utifrån bästa tillgängliga information belysa ett beslutsproblem. TLV rekommenderar i sina "Allmänna råd om ekonomiska utvärderingar" att modellanalys skall användas för att försöka prognostisera förloppet efter den tidpunkt där den kliniska uppföljningen avslutats.

Tolkning av ICER

Kostnaden per QALY för en ny behandling jämfört med befintlig behandling räknas ut genom en inkrementell kostnadseffektkvot (incremental cost-effectiveness ratio, ICER), vilken jämför kostnader och effekter för två behandlingar:

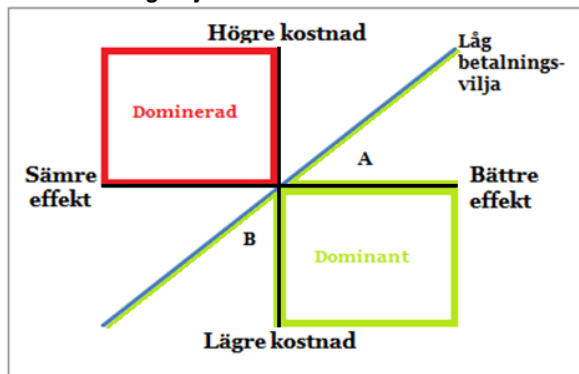
$$ICER = \frac{Kostnad_1 - Kostnad_0}{Effekt_1 - Effekt_0}$$

Tolkningen av ICER kan underlättas med hjälp av en kostnadseffektivitetsplan (se Graf 1 och 2).

I fall där en ny behandling har en lägre kostnad och en bättre effekt (sydöstra kvadranten) är den nya behandlingen dominant och kostnadseffektiv och i fall där den nya behandlingen har en högre kostnad och sämre effekt (nordvästra kvadranten) är behandlingen dominerad (ej kostnadseffektiv). Om ICER:n däremot hamnar i någon av de två återstående kvadranterna, antingen den nordöstra där ny behandlingen har bättre effekt till en högre kostnad eller den sydvästra med sämre effekt till en lägre kostnad, är kostnadseffektiviteten inte lika självklar. Den eventuella kostnadseffektiviteten beror då på betalningsviljan för behandling. I Graf 1 och 2 illustreras två olika betalningsviljor, vilket är de linjer som går igenom den sydvästra och den nordöstra kvadranten. Betalningsviljan i Figur 2 är högre än i figur 1 vilket resulterar i en skarpare lutning på kurvan.

Om ICER värdet hamnar i area A är den nya behandlingen ansedd kostnadseffektiv, men den eventuella kostnadseffektiviteten är inte lika uppenbar i area B eftersom den nya behandlingen då har en sämre effekt. Resultaten från ICER-ekvationen ska istället för att tolkas som kostnad per vunnet QALY tolkas som en besparing per förlorat QALY.

Graf 1 Kostnadseffektivitetsplan med låg betalningsvilja



Graf 2 Kostnadseffektivitetsplan med hög betalningsvilja

