

# Ozurdex (dexametason)

## Hälsoekonomiskt kunskapsunderlag

### **Utvärderad indikation**

Behandling av vuxna patienter med makulaödem efter antingen grenocklusion av retinalvenen (BRVO) eller efter centralocklusion av retinalvenen (CRVO)

# 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 läkemedelstrategin 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.



Sofia Wallström  
Generaldirektör, TLV

Under utredningens gång har TLV inhämtat synpunkter från Läkartillsammanskapet, SBU och Socialstyrelsen. Dessa har arbetats in i underlaget samt delgetts företaget i sin helhet.

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), Laila Straubergs (medicinsk utredare) och Ulrika Ternby (jurist).

Vetenskapliga experter:

Vetenskaplig expert i ärendet har varit Elisabeth Granstam docent/överläkare och har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Företag: Allergan

Diarienummer:4166/2012

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

---

- Retinal venocklusion (RVO) är tilltäppningar (ocklusioner) i ögats vener i näthinnan (retina). RVO kan uppstå i olika delar av kärlträdet och benämns utifrån var förträngningen uppstår.
- Ozurdex (dexametasonimplantat) är avsett för behandling av vuxna patienter med makulaödem efter antingen grenocklusion av retinalvenen (BRVO) eller centralocklusion av retinalvenen (CRVO).
- Dexametason är en kortikosteroid som anses dämpa flera inflammationsrelaterade processer som uppkommer i ögat vid makulaödem. Den hämmar även bland annat produktionen av VEGF och prostaglandiner som båda visat sig bidra till utvecklingen av makulaödem.
- Både TLV och företaget bedömer att Lucentis (ranibizumab) är bästa jämförelsealternativet vid RVO.
- I GENEVA-studien förbättrades synskärpan synskärpan signifikant (**≥15 bokstäver**) vid dag 30, 60 och 90 dagar efter administration jämfört med simulerade injektioner hos personer med makulaödem sekundärt till RVO.
- I avsaknad av direkta jämförande studier mellan Ozurdex och Lucentis så har företaget kommit in med en nätverksanalys. Denna visar på en behandlingsfördel för Lucentis, men resultaten är svårtolkade och förknippade med en hög osäkerhet på grund av stor heterogenitet mellan studierna varför det är svårt att dra definitiva slutsatser.
- Viktiga faktorer för kostnadseffektiviteten:
  - Genomsnittlig förändring i synskärpa
  - Andel patienter som får behandling i det öga med sämst synskärpa
- Om man jämför Ozurdex med BSC vid makulaödem p.g.a. CRVO i TLV:s grundscenari får man en kostnad per QALY på ungefär 1,49 miljoner kronor.
- Om man jämför Ozurdex med laser vid makulaödem p.g.a. BRVO i TLV:s grundscenari är Ozurdex dominerat (sämre effekt till en högre kostnad).
- Ozurdex är billigare Lucentis men har i den indirekta jämförelsen visat sig ha en sämre effekt. Detta gör kostnadseffektivitetskvoten (ICER:n) svårtolkad och TLV har därför valt att presentera resultaten i en omvänd ordning, som en jämförelse mellan Lucentis och Ozurdex. Kostnad per vunnet QALY (Lucentis gentemot Ozurdex) blir då ungefär 743 000 vid CRVO och 953 000 kronor vid BRVO.
- Priset för Ozurdex som används i den hälsoekonomiska modellen är 10 159 kronor per förpackning (700 µg).
- Osäkerheten i modellen är hög och ligger främst i heterogeniteten i de studier som används vid indirekt jämförelse och att det inte finns studier för hela modellens tids-horisont.

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

# Innehåll

---

<b>1</b>	<b>Klinisk sammanfattning .....</b>	<b>1</b>
1.1	Olika typer av retinal venocklusion.....	1
1.2	Läkemedlet.....	1
1.2.1	Indikation.....	1
1.2.2	Verkningsmekanism.....	1
1.2.3	Dosering/administrering .....	2
1.2.4	Biverkningar enligt produktresumén.....	2
1.3	Aktuella behandlingsrekommendationer och jämförelsealternativ .....	2
1.3.1	Aktuella behandlingsrekommendationer för grenvensocklusion (CVRO och BRVO) 2	
1.3.2	Jämförelsealternativ .....	3
1.4	Klinisk dokumentation som ligger till grund för den hälsoekonomiska modellen .....	3
<b>2</b>	<b>Hälsoekonomisk modell .....</b>	<b>7</b>
2.1	Effektmått.....	7
2.1.1	Klinisk effekt .....	7
2.1.2	Hälsorelaterad livskvalitet .....	8
2.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	8
2.2.1	Kostnader för läkemedlet .....	8
2.2.2	Vårdkostnader och resursutnyttjande .....	9
<b>3</b>	<b>Resultat – Kostnad per vunnet QALY .....</b>	<b>12</b>
3.1	TLV:s grundscenario .....	12
3.1.1	Ozurdex gentemot Lucentis – CRVO .....	12
3.1.2	Ozurdex gentemot BSC – CRVO .....	14
3.1.3	Ozurdex gentemot Lucentis – BRVO .....	15
3.1.4	Ozurdex gentemot laser – BRVO .....	17
3.2	Företagets grundscenario.....	17
3.2.1	Ozurdex gentemot Lucentis - CRVO .....	17
3.2.2	Ozurdex gentemot BSC – CRVO .....	18
3.2.3	Ozurdex gentemot Lucentis – BRVO .....	18
3.2.4	Ozurdex gentemot laser – BRVO .....	19
3.3	Företagets känslighetsanalyser .....	19
3.4	Samlad bedömning av resultaten .....	20
3.5	Osäkerhet i resultaten .....	20
<b>4</b>	<b>Referensförteckning.....</b>	<b>21</b>
<b>5</b>	<b>Bilagor.....</b>	<b>1</b>

# 1 Klinisk sammanfattning

---

## 1.1 Olika typer av retinal venocklusion

Retinal venocklusion (RVO) är tilltäppningar (ocklusioner) i ögats vener i näthinnan (retina). RVO kan uppstå i olika delar av kärlträdet och benämns utifrån var förträngningen uppstår.

Vid en centralvenstrombos (CRVO) sitter ocklusionen i centralvenen och påverkar större delen av näthinnan. CRVO kan delas in i icke-ischemisk respektive ischemisk CRVO. Vid icke-ischemisk CRVO är blodcirkulationen i näthinnan, trots tilltäppningen, fortfarande god. Ischemisk CRVO kännetecknas av en dålig blodgenomströmning i näthinnan med hög risk för utveckling av komplikationer och dålig prognos för synen. En icke-ischemisk CRVO kan övergå i en ischemisk CRVO. De flesta studier talar för att synskärpan inte förbättras spontant efter en CRVO, och det är vanligt med ytterligare synförsämring utan behandling. Det är därför viktigt att synförbättrande behandling sätts in så tidigt som möjligt. [1]

Vid en grenvenstrombos (BRVO) är utbredningen av skadan ofta mindre än vid en CRVO och påverkar enbart det område som den aktuella venen normalt dränerar. Om ocklusionen sitter centralt i grenvenen kan ett större område påverkas än om ocklusionen sitter längre ut i vensträdet. Synskärpan vid BRVO är ofta måttligt nedsatt vid debut och förbättras ofta spontant, varför omedelbar behandling som syftar till synförbättring inte är obligatorisk. [1]

En tredje variant av RVO är hemitrombos (HRVO). Det råder idag osäkerhet om den bör klassas som en undergrupp till CRVO eller BRVO. [1]

RVO inducerar syrebrist i ögats näthinna vilket stimulerar frisättning av bland annat stora mängder av käriltillväxtfaktorn VEGF (vaskulär endotelial tillväxtfaktor). VEGF stimulerar tillväxten av blodkärlens endotelceller, nybildning av blodkärl (neovaskularisering) och läckage från blodkärlen i ögat. Detta kan leda till en svullnad av gula fläcken (makulaödem) som i sin tur kan ge upphov till en synnedsättning.

## 1.2 Läkemedlet

### 1.2.1 Indikation

Ozurdex (dexametason) är avsett för behandling av vuxna patienter med makulaödem efter antingen grenocklusion av retinalvenen (BRVO) eller efter centralocklusion av retinalvenen (CRVO).

Ozurdex har även indikation för behandling av vuxna patienter med inflammation i ögats bakre segment i form av icke-infektiös uveit,<sup>1</sup> denna indikation utvärderas dock *inte* i detta kunskapsunderlag.

### 1.2.2 Verkningsmekanism

Dexametason är en potent kortikosteroid<sup>2</sup> som anses dämpa flera inflammationsrelaterade processer som uppkommer i ögat vid makulaödem. Den hämmar bland annat produktionen av VEGF som till exempel ger upphov till läckage av vätska från blodkärlen (ökad kärlpermeabilitet). Dexametason hindrar dessutom frisläppandet av så kallade prostaglandiner som också visat sig vara en bidragande orsak till utvecklingen av makulaödem.

---

<sup>1</sup> Uvea= en sammanfattande term för iris, strålkropp och åderhinnan.

<sup>2</sup> I dagligt tal även kallat steroider.

### 1.2.3 Dosering/administrering

Ozurdex är ett dexametasonimplantat som administreras intraviteralt (i glaskroppen) som en engångsdos. Upprepade doseringar kan dock behövas till patienter som först svarat på behandlingen men därefter förlorar i synskärpa och som enligt behandlande läkares bedömning kan ha nytta av en upprepad behandling.

Behandlingen ska inte upprepas om patienten får en kvarstående synförbättring eller en synförsämring som inte bromsats av dexametasonimplantatet.

Patienterna bör följas upp efter injektionen för att möjliggöra tidig behandling av eventuell infektion eller förhöjt intraokulärt tryck.

### 1.2.4 Biverkningar enligt produktresumén

Exempel på vanliga eller mycket vanliga biverkningar som presenteras i produktresumén vid behandling av BRVO/CRVO inkluderar huvudvärk, förhöjt intraokulärt<sup>3</sup> tryck, glaskroppsavlossning, katarakt<sup>4</sup> och synrubbningar. Därutöver förekommer risk för ett flertal olika biverkningar som anses vara kopplade till administrationsproceduren snarare än själva dexametasonimplantatet. Exempel på sådana är flytande grumlingar i glaskroppen, ögonsmärtor, fotopsi<sup>5</sup>, konjunktival<sup>6</sup> ödem och näthinneruptur.<sup>7</sup>

## 1.3 Aktuella behandlingsrekommendationer och jämförelsealternativ

### 1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer för grenvensocklusion (CVRO och BRVO)

Enligt Svensk ögonläkarförenings behandlingsrekommendationer är laser inte längre första handsval vid makulaödem [1]. Vid synnedsättning sekundärt till makulaödem på grund av BRVO eller CRVO rekommenderas monoterapi av Ozurdex eller Lucentis (ranibizumab). Vid BRVO har laserbehandling vid makulaödem visat sig stabilisera och förbättra synen och gridlaser kan prövas vid utebliven synförbättring och kvarstående ödem. Vid CRVO rekommenderas inte gridlaser då den inte har någon effekt på synskärpan för denna patientgrupp. Scatterbehandling, eventuellt i kombination med en VEGF-hämmare, ska däremot ges vid uppkomst av neovaskulära komplikationer vid CRVO.

Vid både BRVO och CRVO rekommenderas tryckkontroll 2-3 veckor efter injektion med dexametasonimplantat och en klinisk kontroll med OCT<sup>8</sup> efter 2 och 4 månader. Eventuellt kan en andra injektion övervägas efter 4 månader beroende på synskärpa och ödemstatus.

Vid CRVO är risken för kärlnybildning störst de första 90 dagarna efter uppkomsten av trombos. Om kriterier för behandling av synnedsättning ej föreligger skall uppföljande kontroller göras månad 1, 2, 3, 5, 7, 9 och 12 efter trombosdebuten för att sedan avslutas. Historiskt sett har, enligt TLV:s kliniska expert, ögonläkarkontroller för BRVO-patienter vanligtvis genomförts vid t ex 1, 3, 6, 9, 12, 18 och 24 månader efter trombosdebuten, varefter kontrollerna avslutats.

Enligt produktresumén finns ingen erfarenhet av upprepad administrering av fler än två implantat vid ocklusion (tilltäppning) av retinalven men enligt TLV:s kliniska expert förekommer det i klinisk praxis att fler än två implantat ges i ett och samma öga. Detta bekräftas

---

<sup>3</sup> Intraokulärt = i ögat

<sup>4</sup> Grå starr = grumling av den normalt genomskinliga ögonlinsen

<sup>5</sup> Fotopsi = upplevelse av ljus, vanligen som blixtrar, utan att ögat stimuleras av ljus

<sup>6</sup> Konjunktiva = ögats bindehinna

<sup>7</sup> Näthinneruptur = bristning i näthinnan

<sup>8</sup> Optical Coherence Tomography: ger en tvärsnittsbild av näthinnan och används för att upptäcka ojämnheter och svullnader.

även i en nyligen publicerad retrospektiv fas-4 studie där patienterna i medeltal fick 3,2 injektioner (spann 2-9) [2]

### 1.3.2 Jämförelsealternativ

NLT-gruppen har inte angett något specifikt önskemål om jämförelsealternativ.

Företaget bedömer att Lucentis (ranibizumab) är det mest relevanta jämförelsealternativet vid RVO. Företaget har även kommit in med jämförelser mot bästa möjliga omvårdnad (BSC) vid CRVO och laser vid BRVO.

**TLV:s bedömning:** I behandlingsrekommendationerna anges både Ozurdex och Lucentis som evidensbaserade behandlingsalternativ vid BRVO respektive CRVO. BRVO kan även behandlas med laser. TLV håller därmed med företaget om att Lucentis (ranibizumab) i dagsläget utgör det mest relevanta jämförelsealternativet för behandling av RVO, liksom BSC och laser för subgrupperna CRVO och BRVO.

## 1.4 Klinisk dokumentation som ligger till grund för den hälsoekonomiska modellen

Det finns inga direkt jämförande studier mellan dexametasonimplantat och ranibizumab vid behandling av RVO varför den kliniska dokumentationen som ligger till grund för den hälsoekonomiska modellen dels bygger på en nätverksanalys (mixed treatment comparison, MTC), och dels på poolade data från två parallella, dubbelblinda, randomiserade, simulerad injektions-kontrollerade, fas-3, multicenterstudier (GENEVA-studierna [3]).

De två studier (GENEVA-studierna) som inkluderats i den hälsoekonomiska utvärderingen var designade att utvärdera effekt och säkerhet av dexametasonimplantat hos patienter med synförsämring orsakad av makulaödem sekundärt till RVO. Resultaten från de två studierna har slagits samman och presenteras som en och samma studie [3]. Dessa studier följdes av en 6-månaders öppen uppföljningsstudie där huvudsyftet var att utvärdera säkerhet [4].

Totalt inkluderades 1 267 patienter med antingen BRVO eller CRVO i GENEVA-studierna och randomiserades till följande grupper:

- Injektion av singelimplantat med dexametason 700 µg (n=427)
- Injektion av singelimplantat med dexametason 350 µg (n=414)
- Simulerad injektion (SI) (n=426)

Ozurdex godkännande inkluderar endast 700 µg, varför, förutsatt att inget annat nämns, endast resultat för **700 µg gentemot SI** presenteras i detta kunskapsunderlag.

Dexametasonimplantatet eller en simulerad injektion administrerades dag 0 och patienterna undersöktes dag 1, 7, 30, 60, 90 och 180 efter implantatinjektionen. Bland inklusionskriterierna ingick en synskärpa (BCVA) på 34-68 bokstäver i studieögat och >34 bokstäver i det andra ögat, samt en maximal tid från diagnos av makulaödem till inklusion på 6 veckor till 9 månader för CRVO och 6 veckor till 12 månader för BRVO. I de fall en patients båda ögon uppfyllde inklusionskriterierna inkluderades det med kortast duration av makulaödem. Exempel på exklusionskriterier var diabetes retinopati, användandet av antikoagulatia<sup>9</sup> och steroider för systemiskt bruk.

Det primära effektmåttet för de poolade kohorten och den som användes vid bedömningen av EMA var andelen patienter som förbättrade sin synskärpa **≥15 bokstäver (BCVA) från**

<sup>9</sup> Läkemedel som tillhörde exklusionskriterierna: warfarin, heparin och enoxaparin

baslinjen till dag 90. Det primära effektmått som beskrivs i den publicerade artikeln är tid till en 15-bokstävers förbättring av synskärpan (BCVA) från baslinjen och ligger till grund för FDAs bedömning. Sekundära effektmått inkluderade bland annat andelen patienter som försämrades 15 bokstäver eller mer och näthinnans medeltjocklek.

Figur 1 presenterar en översikt av utvalda resultat. En majoritet av alla inkluderade patienterna hade BRVO (66%, (n=830)) jämfört med CRVO (34 % (n=437)). Medelålder var omkring 65 år och lite drygt 50% var män. Dexametasongruppen uppvisade en synförbättring ( $\geq 15$  bokstäver på BCVA) signifikant ( $p < 0,001$ ) snabbare än SI-gruppen.

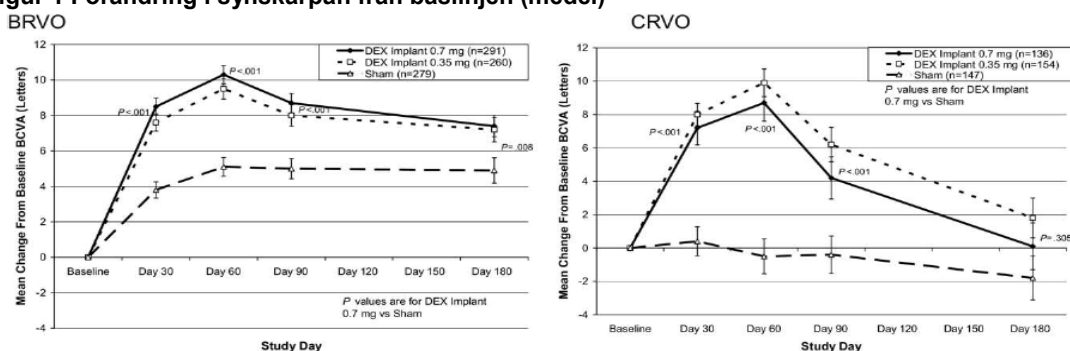
**Tabell 1 Utvalda resultat från GENEVA-studien**

	<b>Dexametason 700 µg (n=427)</b>	<b>SI (n=426)</b>
Medelålder (åldersintervall)	64,7 (33-90)	63,9 (31-91)
Andel BRVO/CRVO	291 (68,1%) / 136 (31,6%)	279 (65,5%) / 147 (34,5%)
Andelen patienter som förbättrar synskärpan $\geq 15$ bokstäver vid dag 30/60/90/180 från studiestart	21%* / 29%* / 22%* / 22%	8% / 11% / 13% / 18%

\*  $P < 0,001$  jämfört med SI

Figur 1 visar förändringen i synskärpa från baslinjen (medel) för respektive grupp och Figur 2 tid till 15 bokstävers förändring i synskärpan från baslinjen.

**Figur 1 Förändring i synskärpan från baslinjen (medel)**



**Figur 2 Tid till 15 bokstävers förbättring från baslinjen**

Haller et al · Novel Dexamethasone Drug Delivery System in Treatment of RVO

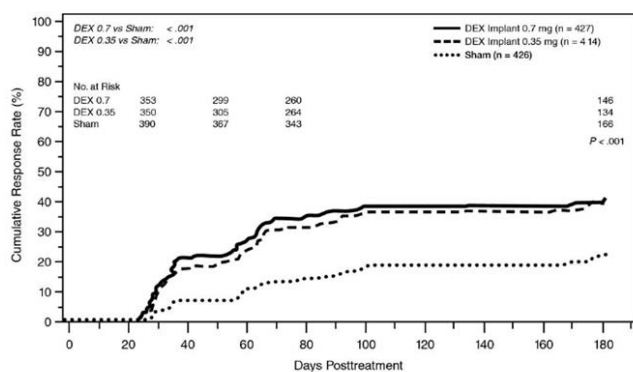


Figure 2. Time to achieve 15 letters of improvement from baseline BCVA. BCVA = best corrected visual acuity; DEX = dexamethasone intravitreal implant.



Den totala incidensen av biverkningar var högre i dexametasongruppen (62,9%) jämfört med SI (42,8%). Exempel på biverkningar som var signifikant vanligare hos dexametasonpatienterna var ögonsmärta, okulär hypertoni, förekomst av celler i den främre delen av ögonkammaren<sup>10</sup> och förhöjt intraokulärt tryck. I dexametasongruppen nådde det intraokulära trycket sitt maximum omkring 60 dagar efter injektion som väsentligen återvände till ursprungsvärdet efter 180 dagar. Även förekomsten av katarakt i studien var numerärt högre i dexametasongruppen jämfört med SI-gruppen (7,3% (n=31 av 423) versus 4,5%). Inget fall av endoftalmit rapporterades. Det var ingen skillnad mellan grupperna i förekomsten av allvarliga biverkningar.

Av de 1 196 patienter som fullföljde någon av huvudstudierna erhöll 997 patienter dexametasonimplantat 700 µg i den öppna 6-månaders uppföljningsstudien. Kriterierna för ett nytt dexametasonimplantat var BCVA < 84 bokstäver eller en näthinnetjocklek > 250 µg och att patienten enligt behandlande läkare inte utsattes för risk av ett nytt implantat. En majoritet av patienterna (93%) som inkluderades fick ett dexametasonimplantat 5-7 månader efter den första behandlingen. **Andelen patienter som förbättrat sin synskärpa ≥ 15 bokstäver eller mer var 32% i gruppen som fått två 700µg injektioner (jämfört med 30% under de första 6 månaderna) och 27% i gruppen som fått SI+700µg.** Biverkningsprofilen var liknade för alla tre behandlingsgrupperna (**tidigare 700µg, tidigare 350 µg, tidigare SI**). Andelen patienter med kataraktprogression var högre under uppföljningsstudien 29,8% (n=90 av 302) hos **patienterna som fått två 700µg implantat** med dexametason jämfört med 5,7% (n=5 av 88) hos dem som enbart fått SI. Kataraktoperation utfördes i 1,3% (n=4 av 302) hos patienterna som fått två dexametasonimplantat och 1,1% (n=1 av 88) hos de patienter som fått SI.

En post-hoc analys som avsåg att utvärdera om varaktigheten av makulaödem innan behandling med dexametasonimplantat påverkade utfallet, visade att vid 6 månader efter **injektion minskade chanserna att uppnå en ≥ 15 bokstävers förbättring** i BCVA signifikant för varje månad man haft makulaödem. Vid 12-månaders uppföljning såg man att en längre varaktighet **av makulaödem gav en signifikant lägre chans att uppnå ≥ 15 bokstävers förbättring** i BCVA [5].

I företagets nätverksanalys (MTC) jämfördes dexametason med ranibizumab<sup>11</sup> via bästa möjliga omvårdnad vid CRVO och vid BRVO med laserbehandling via ranibizumab och bästa möjliga omvårdnad. Nätverksanalysen visade att ranibizumab är bättre än dexametason vid både BRVO och CRVO. Även laser vid BRVO fick bättre resultat än dexametasonimplantat. Det är dock en mycket stor osäkerhet kring resultaten och inga direkta slutsatser kan dras främst på grund av att de studier som inkluderats i MTC-nätverket för CRVO och BRVO uppvisade avsevärd heterogenitet, bland annat avseende studieupplägg och population, och spridningen av resultaten var stor. Inklusions- och exklusionskriterierna för studierna skilde sig åt avsevärt, framförallt rörande synskärpan (BCVA) och varaktighet av makulaödem. Detta leder till bias och bidrar till en osäkerhet kring resultaten. Till exempel hade endast 17% haft diagnosen makulaödem i < 3 månader i den studie som utvärderade dexametasonimplantat [3] jämfört **> 60% som haft sin diagnos i ≤ 3 månader i de studier som utvärderade ranibizumab** [6] [7]. Även NICE [8] kommenterar i sin utredning om ranibizumab att en nätverksanalys där dexametason och ranibizumab jämförs troligen skulle visa på en fördel för ranibizumab gentemot dexametason på grund av olika studiedesign.

För att visa på att doseringsintervallet i praktiken är kortare än de 6 månader som användes i GENEVA har företaget inkommit med sex observationsstudier [9] [10] [11] [12] [13] [14] (cirka 400 patienter), däribland en svensk studie som omfattade 11 patienter. Resultaten antyder en genomsnittlig injektionsfrekvens på 4,5-5,5 månader. Den i praktiken högre

---

<sup>10</sup> Anterior chamber cells

<sup>11</sup> För en närmare beskrivning och TLV:s bedömning av de studier som utvärderat ranibizumabs effekt vid RVO hänvisas till TLV:s kunskapsunderlag om Lucentis från november 2011 (diarienummer 2078/2011).

injektionsfrekvensen jämfört med vad som använts i de studier som inkluderades i nätverksanalysen bidrar troligen till en bias som kan bidra till att den kliniska effekten underskattas.

**TLV:s bedömning:** I GENEVA-studierna erhöll en signifikant större andel patienter som fått dexametasonimplantat **700µg en förbättrad synskärpa  $\geq 15$  bokstäver vid dag 30, 60 och 90 dagar** än de som fått SI.

Det saknas direkt jämförande studier mellan dexametasonimplantat och ranibizumab (Lucentis) vid RVO. Företagets nätverksanalys visade att ranibizumab är bättre än dexametason, men eftersom bland annat studiepopulationen skiljer sig åt markant framförallt vad gäller synskärpa och varaktighet av makulaödem är osäkerheten kring slutsatserna stor, resultaten svårtolkade och det blir svårt att dra några definitiva slutsatser om effektskillnader mellan preparaten. Exempelvis tas det i nätverksanalysen ingen hänsyn till att laserbehandling har en långsamt insättande effekt medan effekten av Ozurdex är snabbt insättande men övergående, vilket ytterligare ökar osäkerheten och försvårar definitiva slutsatser.

## 2 Hälsoekonomisk modell

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

En markovmodell har använts för att jämföra kostnader och hälsoeffekter mellan Ozurdex och Lucentis vid behandling av makulaödem som en följd av CRVO eller BRVO. Ozurdex har även jämförts med BSC (bästa möjliga omvårdnad) vid CRVO och laser vid BRVO. Kostnader och effekter har diskonterats med 3 % i modellen och tidshorisonten är 15 år.

Patienter träder in i modellen efter diagnos av makulaödem som en följd av antingen BRVO eller CRVO. Företaget använder patientkaraktäristika från GENEVA [3] och vid ingång i modellen är patienterna 64,5 år gamla och 53,4 % av patienterna är män. I modellen blir 97,4% av patienterna behandlade i det öga som har sämst synskärpa. Cyklerna i modellen är 6 månader och företaget antar att behandling för patienter med CRVO pågår under 3 år och att behandling för patienter med BRVO pågår under 2,5 år.

De faktorer som främst driver kostnaden per QALY i TLV:s grundscenari är den genomsnittliga förändringen i synskärpa och andelen patienter som får behandling i det öga med sämst synskärpa. I modellen inkluderas kostnader för samhällsstöd för patienter med svår synnedsättning och indirekta kostnader.

**TLV:s bedömning:** Tidshorisonten på 15 år ger upphov till en viss osäkerhet eftersom det i dagsläget inte finns publicerade studier som sträcker sig så långt.

### 2.1 Effektmått

#### 2.1.1 Klinisk effekt

##### Synskärpa

Det finns olika skalor som används för att mäta synskärpa och som kan beskriva graden av synnedsättning. I den aktuella modellen har skillnaden i antalet bokstäver på en ETDRS-tavla<sup>12</sup> mellan månad noll och månad sex valts som skala för de olika hälsotillstånden.

##### Klinisk effekt av behandling

Eftersom det inte finns några direkt jämförande studier mellan dexametason och ranibizumab vid behandling för CRVO och BRVO, eller mellan dexametason och laser för BRVO, har företaget genomfört två indirekta jämförelser (MTC), en för CRVO och en för BRVO.

I modellen antas det att den genomsnittliga förändringen i synskärpa<sup>13</sup> för patienter med CRVO från baslinjen till månad sex är 1,12 bokstäver för Ozurdex, 13,24 för Lucentis och -0,77 bokstäver för BSC. För patienter med BRVO antas den genomsnittliga förändringen från baslinjen till månad sex vara 8,90 för Ozurdex, 17,37 för Lucentis och 10,87 för laser. I företagets grundscenari kvarstår den initiala förbättringen i synskärpa under resterande livstid.

De studier som inkluderades i MTC skiljer sig åt vad gäller inklusions-och exklusionskriterier för synskärpa och makulaödemets varaktighet. Företaget understryker att det är hög osäkerhet i resultaten från den indirekta jämförelsen och således i den hälsoekonomiska modellen och att ny information skulle kunna ändra resultaten dramatiskt.

<sup>12</sup> ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

<sup>13</sup> Mätt i BCVA (Best Corrected Visual Acuity)

**TLV:s bedömning:** Heterogeniteten i studierna leder till hög osäkerhet i modellen, vilket både NICE och SMC har poängterat.<sup>14</sup>

TLV bedömer, i likhet med tidigare kunskapsunderlag, att det är troligt att synskärpan så småningom försämras igen när behandling upphör [15]. I TLV:s grundscenario antas därför en exponentiell försämring av synskärpan på 2,5 procent per sexmånadersperiod efter år tre.

### 2.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

I modellen används uppgifter om hälsorelaterad livskvalitet som härleds från två studier.

I den första studien skapas ett hälsoklassifikationssystem, Visual Functioning Questionnaire Utility Index (VFQ-UI), bestående av sex poster från National Eye Institute Functioning Questionnaire-25 (NEI VFQ-25) som beskriver hur centralt och perifert synbortfall påverkar daglig verksamhet och välbefinnande. [16]

I den andra studien värderas VFQ-UI av 607 personer från den allmänna populationen i Storbritannien, Kanada, Australien och USA och TTO<sup>15</sup> används för att få fram preferensvärderingar för olika hälsotillstånd. [17] En algoritm skapas sedan för att möjliggöra skattning av olika nyttovikter för patienter som får behandling i det öga med bäst respektive sämst synskärpa.

I modellen genomförs en regressionsanalys<sup>16</sup> där synskärpan efter de initiala sex månaderna i den sammanslagna GENEVA-studien används för att beräkna VFQ-UI-poäng. Förändringar i synskärpa för patienter som får behandling i det öga med bäst synskärpa leder till större förändringar i livskvalitet än för patienter som får behandling i det öga med sämst synskärpa.

Företaget menar att biverkningar associerade till behandling av makulaödem på grund av RVO har liten påverkan på hälsorelaterad livskvalitet på grund av deras natur samt låga incidens och inkluderas därför inte i modellen.

**TLV:s bedömning:** TLV anser att det är en styrka i företagets analys att olika nyttovikter skattas för patienter som får behandling i det öga med sämst respektive bäst synskärpa, eftersom livskvalitetsvikterna är kopplade till det behandlade ögat, något som även SMC poängterat. [18]

Patientpopulationen i den första studien skiljer sig från patientpopulationen i företagets modell eftersom endast 11 % av patienterna i studien har makulaödem som en följd av RVO [16]. När patienterna träder in i modellen är de 64,5 år gamla, vilket skiljer sig från medelåldern i populationen som skattade TTO [17] (medelålder mellan 35,6 och 51,6 år beroende på land).

## 2.2 Kostnader och resursutnyttjande

### 2.2.1 Kostnader för läkemedlet

Företagets huvudanalys är utförd på listpriserna för respektive läkemedel. Administreringskostnaderna baserar företaget på kommunikation med ekonomiansvariga och läkare i framförallt Skåne-regionen. I modellen antas att alla sjukhus redan har den nödvändiga

<sup>14</sup> NICE (National Institute for Clinical Excellence) och SMC (Scottish Medicines Consortium) är TLV:s motsvarigheter i England respektive Skottland.

<sup>15</sup> Time trade off (TTO) är en metod som används för att försöka identifiera preferenser när det gäller livskvalitet. Personerna som intervjuas ombeds att tala om hur stor del av sin återstående livstid de är beredda att offra för att bli av med ett eller flera symptom/besvär. Svaren ger en värdering av hur det är att leva med ett visst tillstånd jämfört med att vara fullt frisk.

<sup>16</sup> Item response theory graded response model

utrustningen för att utföra laserbehandling, varför ingen anslutningskostnad för laser är inkluderad.

**Tabell 2 Läkemedelskostnader**

Läkemedel	Anslutningskostnad	Administreringskostnad
Ozurdex	10 159 kr	2 537 kr
Lucentis	8 909 kr	2 537 kr
Laser	-	2 286 kr

## 2.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

### Behandlingskostnader CRVO

Enligt företagets kliniska experter får patienter med CRVO behandling under max tre år.

Antal behandlingar med Ozurdex under år ett är hämtat från GENEVA [3] [4] och efter det är antal behandlingar extrapolerade baserat på observationsdata [10]. Antalet behandlingar med Lucentis under år ett är hämtat från CRUISE [19] [6] och antalet behandlingar under år två är hämtat från HORIZON [20]. Det finns inte data tillgänglig för Lucentis under år tre och därför antas att inga behandlingar ges under den perioden, i linje med antaganden för Ozurdex. Detta kan anses som ett konservativt antagande eftersom HORIZON inte visar på samma nedgång i antalet behandlingar som har observerats i studier för Ozurdex. Behandling vid BSC är baserat på poolade data av simulerad injektion-grupperna i de inkluderade studierna i den indirekta jämförelsen.

**Tabell 3 Antal behandlingar i genomsnitt- CRVO**

Tidsperiod	Antal behandlingar	
	Ozurdex	Lucentis
Månad 0-6	1	5,6
Månad 7-12	0,86	3,3
Månad 13-18	0,20	1,75
Månad 19-24	0,03	1,75
Månad 25-30	0	0
Månad 31-36	0	0

### Behandlingskostnader BRVO

Enligt företagets experter får patienter med BRVO behandling under max två och ett halvt år.

Antal behandlingar med Ozurdex under år ett är hämtat från GENEVA [3] [4] och efter det är antal behandlingar extrapolerade baserat på observationsdata [10]. Antalet behandlingar med Lucentis under år ett är hämtat från BRAVO [21] [7] och antalet behandlingar under år två är hämtat från HORIZON [20]. Antalet behandlingar med laser under år ett och två är hämtade från SCORE [22]. Det finns inte data tillgänglig för Lucentis eller laser under år tre och därför antas att inga behandlingar ges under den perioden, i linje med antaganden för Ozurdex. Detta kan anses som ett konservativt antagande eftersom HORIZON inte visar på samma nedgång i antalet behandlingar som har observerats i studier för Ozurdex.

**Tabell 4 Antal behandlingar i genomsnitt- BRVO**

Tidsperiod	Antal behandlingar		
	Ozurdex	Lucentis	Laser
Månad 0-6	1	5,7	1
Månad 7-12	0,79	2,7	0,8
Månad 13-18	0,20	1,05	0,5
Månad 19-24	0,03	1,05	0,5
Månad 25-30	0	0	0

**Rutinbesök och övervakning**

Under tiden som patienter behandlas för makulaödem som en följd av CRVO och BRVO görs uppföljningsbesök med ögonundersökning, OCT<sup>17</sup>, test av synskärpa och mätning av intraokulärt tryck. Företaget definierar två olika typer av besök som används i klinisk praxis i Sverige:

- Typ 1: Sjuksköterskebesök och läarkonsultation där IOP<sup>18</sup> mäts: 1 068 kronor, och
- Typ 2: Läkarbesök där synskärpa och OCT mäts: 2 278 kronor

Kostnaderna baseras på Södra Regionvårdsnämndens prislista (2013) samt diskussioner med läkare och hälsoekonomer vid Skånes universitetssjukhus.

I modellen antas att resursutnyttjandet för patienter med CRVO och BRVO följer svenska kliniska riktlinjer. I avsaknad av data vad gäller resursutnyttjandet efter de initiala sex månaderna antas resursutnyttjandet vara samma under varje sexmånadersperiod som under månad 0-6 upp till och med månad 36 när behandling antas ha avslutats för alla patienter.

Efter det tredje året antar företaget att ett oftalmologbesök görs per år (0,5 varje sexmånadersperiod) för att reflektera osäkerheten som finns vad gäller långsiktig uppföljning.

**Tabell 5 Resursanvändning - CRVO**

Besökstyp	Antal besök per sex månader		
	Månad 0-6	Månad 7-36	Månad 37+
<b>Ozurdex</b>			
Typ 1	1	1	0,5
Typ 2	4	4	0
<b>Lucentis</b>			
Typ 1	0	0	0,5
Typ 2	3	3	0
<b>Best Supportive Care</b>			
Typ 1	1	1	0,5
Typ 2	4	4	0

<sup>17</sup> Optical Coherence Tomography: ger en tvärsnittsbild av näthinnan och används för att upptäcka ojämnheter och svullnader.

<sup>18</sup> Intraokulärt tryck

**Tabell 6 Resursanvändning - BRVO**

Besökstyp	Antal besök per sex månader		
	Månad 0-6	Månad 7-36	Månad 37+
<b>Ozurdex</b>			
Typ 1	1	1	0,5
Typ 2	3	3	0
<b>Lucentis</b>			
Typ 1	0	0	0,5
Typ 2	3	3	0
<b>Laser</b>			
Typ 1	1	1	0,5
Typ 2	3	3	0

**Kostnader för biverkningar**

De vanligaste biverkningarna relaterade till behandling med Ozurdex är ökat intraokulärt tryck (IOP), näthinneruptur eller näthinneavlossning samt katarakt (gråstarr). I modellen antas att patienter som får BSC inte drabbas av biverkningar. Uppgifterna om biverkningar kommer från GENEVA samt CRUISE och BRAVO.

Eftersom behandlingen fortsätter även efter den tidsperiod som det finns data för, antas en ökning i IOP och näthinneruptur och näthinneavlossning från månad 13 och framåt.<sup>19</sup> Detta baseras enligt företaget på klinisk expertis och antas vara samma i alla behandlingsarmar. Antagandena har en liten effekt på resultaten eftersom kostnaden för biverkningar inte är drivande i modellen.

**Tabell 7 Kostnader för biverkningar**

Åtgärd	Genomsnittlig kostnad
Farmakologiska behandlingar för IOP	507,50 kr
Kirurgiska åtgärder för IOP	6 923 kr
Näthinneruptursoperation	13 387 kr
Kataraktoperation	5 547 kr

**TLV:s bedömning:** I TLV:s grundscenario (se 3.1) används en administreringskostnad för injektion om 5 000 kronor för Ozurdex och Lucentis, vilket är ett genomsnitt av olika landstings debiteringslistor. [23]

I dagsläget finns det rabattavtal på Lucentis i landstingen. Vi har därför utfört ytterligare analyser under resultaten i avsnitt 3.1 där priset på Lucentis varierar med mellan 25 och 100 procent i rabatt.

I TLV:s grundscenario (se 3.1) antas det att 1,2 injektioner ges med Ozurdex under de initiala 0-6 månaderna. Detta eftersom det enligt TLV:s kliniska expert är vanligt förekommande att Ozurdex ges 4-5 månader efter föregående implantat.

Att ingen patient drabbades av endoftalmit i GENEVA kan vara en slump eftersom endoftalmit inte är en biverkan av läkemedlen i sig utan av risken att infektera ögat under själva injektionsproceduren. Trots att endoftalmit har en väldigt stor negativ effekt för den som drabbas och är kostsam att hantera i vården har den ändå endast en marginell påverkan på kostnadseffektiviteten på grund av den låga frekvensen.

<sup>19</sup> En ökning på 8 procent under månad 13-18, och på 20 procent under månad 19-36.

## Indirekta kostnader

Indirekta kostnader är inkluderade i modellen i form av produktivetsförlust vid läkarbesök. Eftersom patienterna är 64,5 år när de träder in i modellen är det kostnaden för fritid som inkluderas för patienterna (309 kronor per besök).

För patienter som blir behandlade i det öga med bäst synskärpa och anses kliniskt blinda inkluderas en kostnad för produktivetsförlust för ledsagare vid läkarbesök (610 kronor per besök).<sup>20</sup> Företaget har även inkluderat en resekostnad (60 kronor per besök).<sup>21</sup>

I modellen inkluderas kostnad för svår synnedläggelse på 62 000 kronor årligen. Siffran är baserad på en studie av Novartis som utfördes inför deras inlämning av underlag till TVL:s utredning av Lucentis RVO. I studien inhämtades information om kostnaden för blindhet från svenska syncenter.

**TLV:s bedömning:** I TLV:s grundscenario inkluderas en kostnad för blindhet på 79 000 kronor/år, en siffra baserad på en kostnadsstudie från fem olika länder (genomsnitt omräknat med köpkraftsparitet till svenska kronor). [24] [23]

De indirekta kostnaderna inkluderas i TLV:s grundscenario.

## 3 Resultat – Kostnad per vunnet QALY

TLV:s grundscenario redovisas i stycke 3.1 och TLV:s känslighetsanalyser i stycke 3.1.1.1 samt 3.1.3.1. Företagets grundscenario redovisas i stycke 3.2 och företagets känslighetsanalyser finns i stycke 3.3.

I grundanalysen jämförs Ozurdex vid behandling av makulaödem som en följd av CRVO eller BRVO med Lucentis samt BSC (CRVO) och laser (BRVO).

### 3.1 TLV:s grundscenario

**Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario:**

- Exponentiell försämring av synskärpan på 2,5 procent per sexmånadersperiod efter år tre.
- Administreringskostnad på 5 000 kronor vid injektion med Ozurdex och Lucentis, vilket är ett genomsnitt av olika landstings debiteringslistor. [23]
- 1,2 implantat med Ozurdex under månad 0-6.
- Kostnad för blindhet på 79 000 kronor/år, baserat på en kostnadsstudie från fem olika länder. [24] [23]

#### 3.1.1 Ozurdex gentemot Lucentis – CRVO

I Tabell 8 presenteras kostnader och hälsovinster vid behandling med Ozurdex respektive Lucentis under en tidshorisont på 15 år.

<sup>20</sup> Kostnaderna för fritid och produktivetsförlust för ledsagare har företaget hämtat från SCB.

<sup>21</sup> Baseras på en genomsnittlig reskostnad om 45 minuter en väg. Framtaget av företaget i samråd med en näthinneenhet i Malmö.



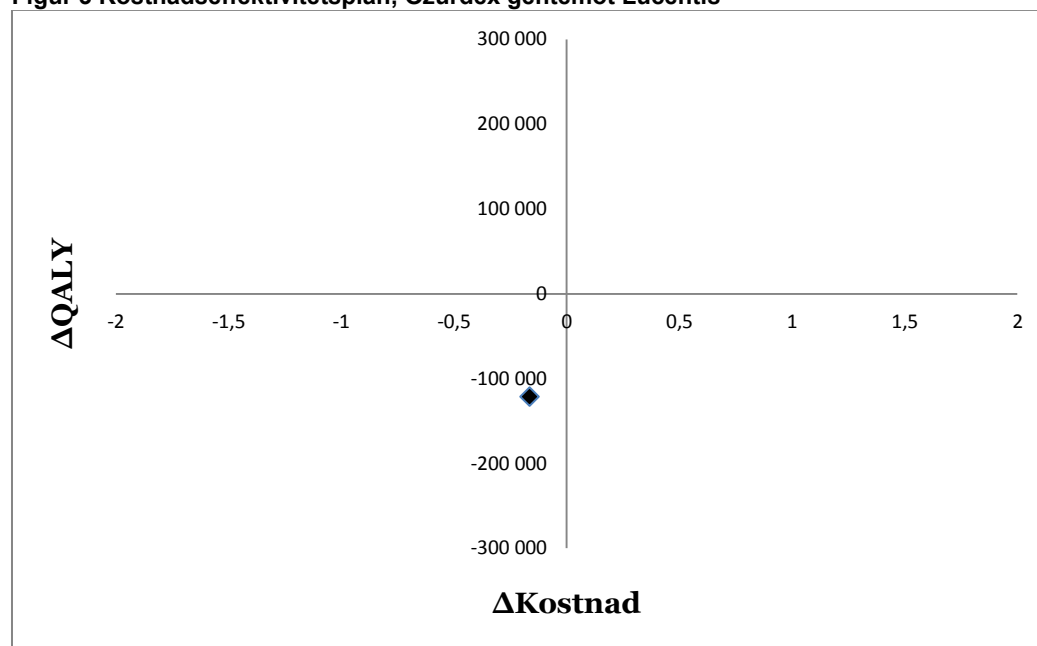
**Tabell 8 Resultat i TLV:s grundscenario**

	Ozurdex	Lucentis	Differens
Läkemedelskostnad	23 195 kr	109 563 kr	- 86 368 kr
Övriga sjukvårdskostnader*	44 920 kr	82 806 kr	- 37 886 kr
Övriga direkta kostnader	2 991 kr	950 kr	2 041 kr
Indirekta kostnader	15 923 kr	15 233 kr	689 kr
<b>Kostnader, totalt</b>	<b>87 029 kr</b>	<b>208 553 kr</b>	<b>- 121 524 kr</b>
Levnadsår (LY)	11,39	11,40	-0,01
<b>QALYs</b>	<b>9,51</b>	<b>9,67</b>	<b>-0,16</b>

\*I posten "Övriga sjukvårdskostnader" ingår administreringskostnader, resursanvändning samt kostnad för biverkningar.

Ozurdex är förknippat med en lägre kostnad än Lucentis men har en sämre effekt enligt den indirekta jämförelsen. Detta medför att kostnadseffektivitetskvoten (ICER:n) inte längre kan tolkas som kostnad per vunnet QALY, utan istället som besparing per förlorat QALY (för utförligare beskrivning av ICER och kostnadseffektivitetsplanet, se bilaga 1). I Figur 3 illustreras var i kostnadseffektivitetsplanet kostnadseffektivitetskvoten för behandling med Ozurdex jämfört med Lucentis hamnar.

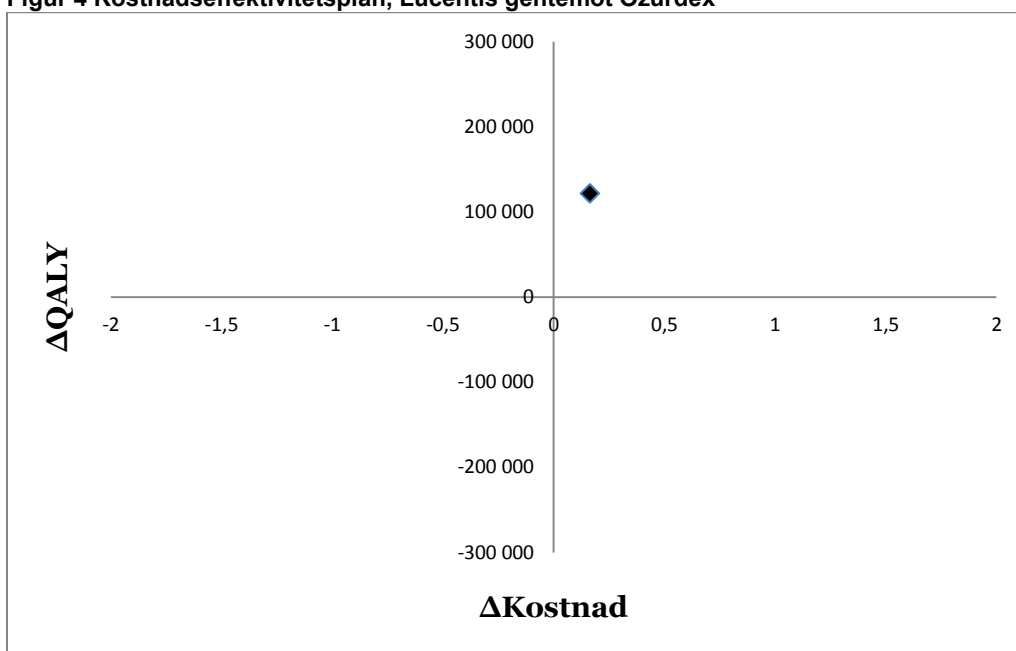
**Figur 3 Kostnadseffektivitetsplan, Ozurdex gentemot Lucentis**



\*Punkten i grafen representerar besparing i kostnader gentemot förluster i QALY:s för Ozurdex gentemot Lucentis.

För att lättare kunna tolka resultaten från modellen väljer TLV att istället jämföra kostnader och hälsovinsten med Lucentis gentemot Ozurdex, Figur 4.

**Figur 4 Kostnadseffektivitetsplan, Lucentis gentemot Ozurdex**



\*Punkten i grafen representerar ökade kostnader gentemot ökade QALY:s för Lucentis gentemot Ozurdex.

Kostnaden per vunnet QALY vid behandling med Lucentis jämfört med behandling med Ozurdex är 742 579 kronor. Om samhällets betalningsvilja är 742 579 kronor eller högre per vunnet QALY är behandling med Lucentis kostnadseffektivt.

### **Känslighetsanalys: Ozurdex gentemot Lucentis – CRVO**

En viktig faktor att variera i känslighetsanalys är eventuella rabattsatser på totalkostnaden för Lucentis, eftersom det är det mest relevanta jämförelsealternativet. Analyserna utgår från rabatter räknat från listpriset på 8 909 kronor/förpackning (Tabell 9).

**Tabell 9 Känslighetsanalys med olika rabattsatser på Lucentis – CRVO**

Rabattsats på Lucentis	Kostnader Ozurdex	Kostnader Lucentis	Differens
20%	87 029 kr	186 640 kr	99 612 kr
25%	87 029 kr	181 162 kr	94 133 kr
30%	87 029 kr	175 684 kr	88 655 kr
35%	87 029 kr	170 206 kr	83 177 kr
70%	87 029 kr	131 858 kr	44 830 kr
100%	87 029 kr	98 989 kr	11 961 kr

Även om Lucentis skulle tillhandahållas kostnadsfritt är behandlingskosten för Lucentis högre än behandlingskosten för Ozurdex i TLV:s grundscenari (ungefär 12 000 kronor dyrare). Observera att Tabell 9 inte tar hänsyn till rabatter på Ozurdex.

### **3.1.2 Ozurdex gentemot BSC – CRVO**

Om man jämför behandling med Ozurdex gentemot BSC får Ozurdex en kostnadseffektivitetskvot på 1 486 302 kronor per vunnet QALY (Tabell 10).

**Tabell 10 Resultat i TLV:s grundscenario**

	Ozurdex	BSC	Differens
Läkemedelskostnad	23 195 kr	- kr	23 195 kr
Övriga sjukvårdskostnader*	44 920 kr	25 699 kr	19 221 kr
Övriga direkta kostnader	2 991 kr	3 664 kr	- 673 kr
Indirekta kostnader	15 923 kr	14 391 kr	1 532 kr
<b>Kostnader, totalt</b>	<b>87 029 kr</b>	<b>43 753 kr</b>	<b>43 275 kr</b>
Levnadsår (LY)	11,39	11,39	0,00
QALYs	9,51	9,48	0,03
<b>Kostnad per vunnet QALY</b>			<b>1 486 302 kr</b>

\*I posten "Övriga sjukvårdskostnader" ingår administreringskostnader, resursanvändning samt kostnad för biverkningar.

### 3.1.3 Ozurdex gentemot Lucentis – BRVO

I Tabell 11 presenteras kostnader och hälsovinster vid behandling med Ozurdex respektive Lucentis under en tidshorisont på 15 år.

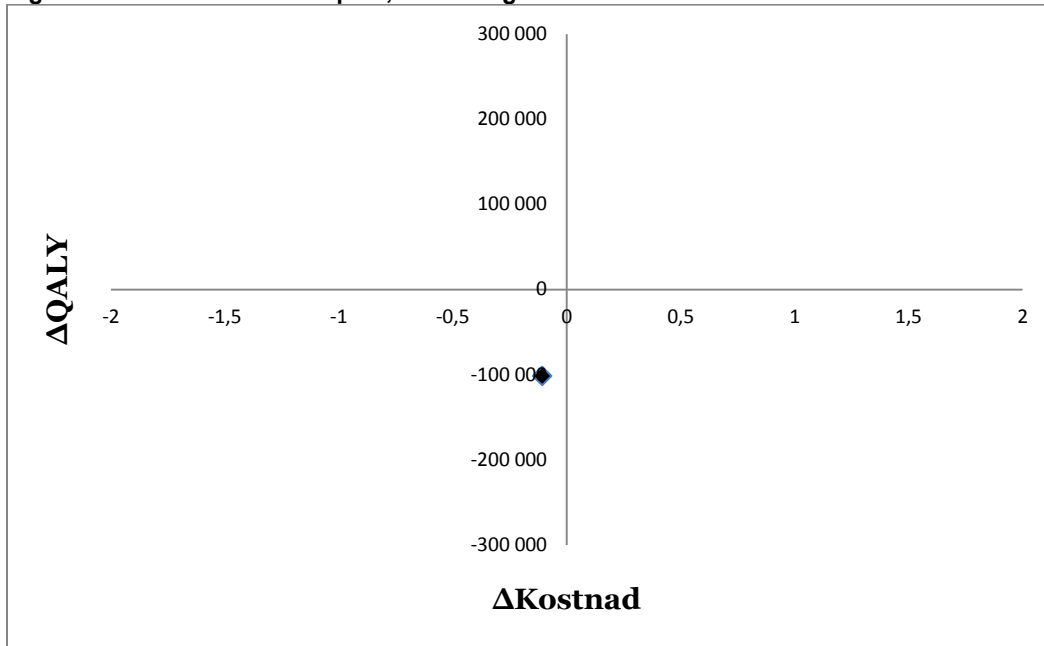
**Tabell 11 Resultat i TLV:s grundscenario**

	Ozurdex	Lucentis	Differens
Läkemedelskostnad	22 484 kr	93 000 kr	- 70 516 kr
Övriga sjukvårdskostnader*	42 292 kr	73 767 kr	- 31 476 kr
Övriga direkta kostnader	1 385 kr	690 kr	695 kr
Indirekta kostnader	13 747 kr	14 413 kr	- 665 kr
<b>Kostnader, totalt</b>	<b>79 908 kr</b>	<b>181 870 kr</b>	<b>- 101 962 kr</b>
Levnadsår (LY)	11,39	11,40	-0,01
QALYs	9,62	9,73	-0,11

\*I posten "Övriga sjukvårdskostnader" ingår administreringskostnader, resursanvändning samt kostnad för biverkningar.

Ozurdex är förknippat med en lägre kostnad än Lucentis men har sämre effekt enligt den indirekta jämförelsen. Detta medför att kostnadseffektivitetskvoten (ICER:n) inte längre kan tolkas som kostnaden per vunnet QALY, utan istället som besparing per förlorat QALY (för utförligare beskrivning av ICER och kostnadseffektivitetsplanet, se bilaga 1). I Figur 5 illustreras var i kostnadseffektivitetsplanet kostnadseffektivitetskvoten för behandling med Ozurdex jämfört med Lucentis hamnar.

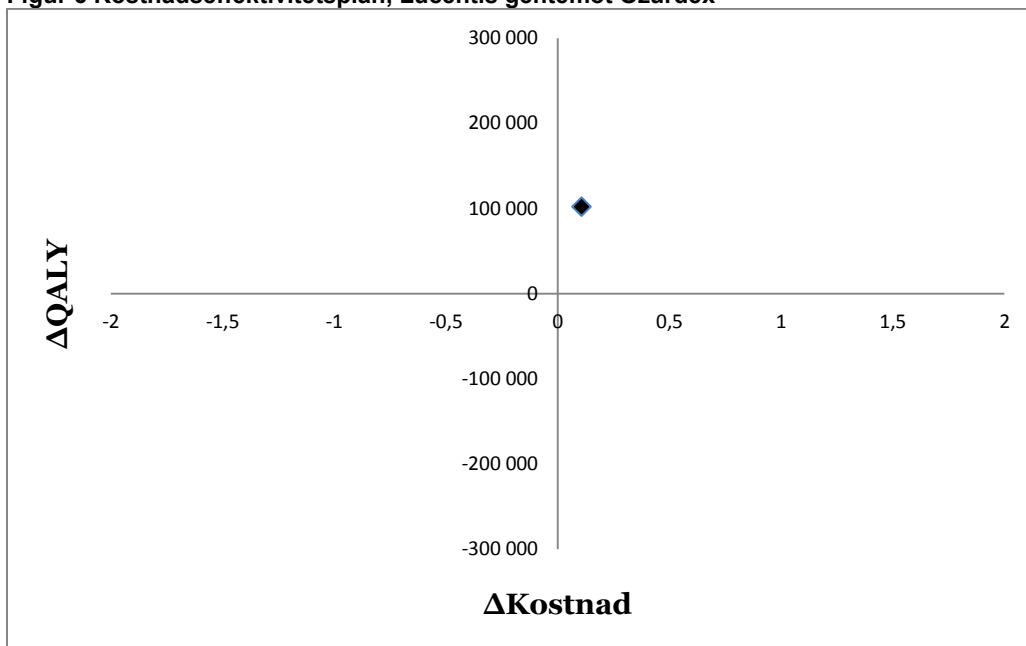
**Figur 5 Kostnadseffektivitetsplan, Ozurdex gentemot Lucentis**



\*Punkten i grafen representerar besparing i kostnader gentemot förluster i QALY:s för Ozurdex gentemot Lucentis.

För att lättare kunna tolka resultaten från modellen väljer TLV att istället jämföra kostnader och hälsovinster med Lucentis gentemot Ozurdex, Figur 6.

**Figur 6 Kostnadseffektivitetsplan, Lucentis gentemot Ozurdex**



\*Punkten i grafen representerar ökade kostnader gentemot ökade QALY:s för Lucentis gentemot Ozurdex.

Kostnaden per vunnet QALY vid behandling med Lucentis jämfört med behandling med Ozurdex är 953 407 kronor. Om samhällets betalningsvilja är 953 407 kronor eller högre per vunnet QALY är behandling med Lucentis kostnadseffektivt.

### 3.1.3.1 Känslighetsanalys: Ozurdex gentemot Lucentis - BRVO

En viktig faktor att variera i känslighetsanalys är eventuella rabattsatser på Lucentis, eftersom det är det mest relevanta jämförelsealternativet. Analyserna utgår från rabatter räknat från listpriset på 8 909 kronor/förpackning (Tabell 12).

Tabell 12 Känslighetsanalys med olika rabattsatser på Lucentis – BRVO

Rabattsats på Lucentis	Kostnader Ozurdex	Kostnader Lucentis	Differens
20%	79 908 kr	163 270 kr	83 362 kr
25%	79 908 kr	158 620 kr	78 712 kr
30%	79 908 kr	153 970 kr	74 062 kr
35%	79 908 kr	149 320 kr	69 412 kr
70%	79 908 kr	116 770 kr	36 862 kr
100%	79 908 kr	88 870 kr	8 962 kr

Även om Lucentis skulle tillhandahållas kostnadsfritt är behandlingskosten för Lucentis högre än behandlingskosten för Ozurdex i TLV:s grundscenario (ungefär 9 000 kronor dyrare). Observera att Tabell inte tar hänsyn till rabatter på Ozurdex.

### 3.1.4 Ozurdex gentemot laser – BRVO

Om man jämför behandling med Ozurdex gentemot laser är behandlingen med Ozurdex dominerat (sämre effekt till en högre kostnad).

Tabell 13 Resultat i TLV:s grundscenario

	Ozurdex	Laser	Differens
Läkemedelskostnad	22 484 kr	- kr	22 484 kr
Övriga sjukvårdskostnader*	42 292 kr	29 755 kr	12 537 kr
Övriga direkta kostnader	1 385 kr	1 161 kr	224 kr
Indirekta kostnader	13 747 kr	12 208 kr	1 540 kr
Kostnader, totalt	79 908 kr	43 123 kr	36 784 kr
Levnadsår (LY)	11,39	11,39	0,00
QALYs	9,62	9,64	-0,03
<b>Kostnad per vunnet QALY</b>			<b>Dominerat</b>

\*I posten "Övriga sjukvårdskostnader" ingår administreringskostnader, resursanvändning samt kostnad för biverkningar.

**TLV:s bedömning:** TLV vill betona att den hälsoekonomiska modellen är baserad på en indirekt jämförelse som leder till hög osäkerhet i resultaten.

## 3.2 Företagets grundscenario

### 3.2.1 Ozurdex gentemot Lucentis - CRVO

I Tabell 14 presenteras kostnader och hälsovinster vid behandling med Ozurdex respektive Lucentis under en tidshorisont på 15 år. Ozurdex är förknippat med en lägre kostnad än Lucentis och har sämre effekt enligt den indirekta jämförelsen. Detta medför att kostnadseffektivitetskvoten (ICER:n) inte längre kan tolkas som kostnaden per vunnet QALY, utan istället som besparing per förlorat QALY (för utförligare beskrivning av ICER och kostnadseffektivitetsplanet, se bilaga 1). För att lättare kunna tolka resultaten från modellen väljer TLV

att presentera resultaten i företagets grundscenario som en jämförelse av kostnader och hälsovinster med Lucentis gentemot Ozurdex.

Kostnaden per vunnet QALY vid behandling med Lucentis jämfört med Ozurdex är 556 964 kronor. Om samhällets betalningsvilja är 556 964 kronor eller högre per vunnet QALY är behandling med Lucentis kostnadseffektivt.

**Tabell 14 Resultat i företagets grundscenario**

	Ozurdex	Lucentis	Differens
Läkemedelskostnad	21 163 kr	109 563 kr	- 88 400 kr
Övriga sjukvårdskostnader*	38 789 kr	52 516 kr	- 13 727 kr
Övriga direkta kostnader	2 316 kr	655 kr	1 661 kr
Indirekta kostnader	15 848 kr	15 233 kr	615 kr
<b>Kostnader, totalt</b>	<b>78 116 kr</b>	<b>177 967 kr</b>	<b>- 99 851 kr</b>
Levnadsår (LY)	11,39	11,40	-0,01
<b>QALYs</b>	<b>9,51</b>	<b>9,69</b>	<b>-0,18</b>

\*I posten "Övriga sjukvårdskostnader" ingår administreringskostnader, resursanvändning samt kostnad för biverkningar.

### 3.2.2 Ozurdex gentemot BSC – CRVO

Om man jämför Ozurdex med BSC vid CRVO får Ozurdex en kostnadseffektivitetskvot på 1 095 149 kronor/QALY (Tabell 15).

**Tabell 15 Resultat i företagets grundscenario**

	Ozurdex	Best Supportive Care	Differens
Läkemedelskostnad	21 163 kr	- kr	21 163 kr
Övriga sjukvårdskostnader*	38 789 kr	25 699 kr	13 090 kr
Övriga direkta kostnader	2 316 kr	2 903 kr	- 587 kr
Indirekta kostnader	15 848 kr	14 391 kr	1 457 kr
<b>Kostnader, totalt</b>	<b>78 116 kr</b>	<b>42 992 kr</b>	<b>35 124 kr</b>
Levnadsår (LY)	11,39	11,39	0,00
<b>QALYs</b>	<b>9,51</b>	<b>9,48</b>	<b>0,03</b>
<b>Kostnad per vunnet QALY</b>			<b>1 095 149 kr</b>

\*I posten "Övriga sjukvårdskostnader" ingår administreringskostnader, resursanvändning samt kostnad för biverkningar.

### 3.2.3 Ozurdex gentemot Lucentis – BRVO

I Tabell 16 presenteras kostnader och hälsovinster vid behandling med Ozurdex respektive Lucentis under en tidshorisont på 15 år. Ozurdex är förknippat med en lägre kostnad än Lucentis och har sämre effekt enligt den indirekta jämförelsen. Detta medför att kostnadseffektivitetskvoten (ICER:n) inte längre kan tolkas som kostnaden per vunnet QALY, utan istället som besparing per förlorat QALY (för utförligare beskrivning av ICER och kostnadseffektivitetsplanet, se bilaga 1). För att lättare kunna tolka resultaten från modellen väljer TLV att presentera resultaten i företagets grundscenario som en jämförelse av kostnader och hälsovinster med Lucentis gentemot Ozurdex.

Kostnaden per vunnet QALY vid behandling med Lucentis jämfört med Ozurdex är 720 976 kronor. Om samhällets betalningsvilja är 720 976 kronor eller högre per vunnet QALY är behandling med Lucentis kostnadseffektivt.

**Tabell 16 Resultat i företagets grundscenario**

	Ozurdex	Ranibizumab	Differens
Läkemedelskostnad	20 452 kr	93 000 kr	- 72 547 kr
Övriga sjukvårdskostnader*	36 333 kr	48 056 kr	- 11 723 kr
Övriga direkta kostnader	987 kr	465 kr	522 kr
Indirekta kostnader	13 673 kr	14 412 kr	- 739 kr
<b>Kostnader, totalt</b>	<b>71 445 kr</b>	<b>155 934 kr</b>	<b>- 84 489 kr</b>
Levnadsår (LY)	11,39	11,40	-0,01
<b>QALYs</b>	<b>9,63</b>	<b>9,75</b>	<b>-0,12</b>

\*I posten "Övriga sjukvårdskostnader" ingår administreringskostnader, resursanvändning samt kostnad för biverkningar.

### 3.2.4 Ozurdex gentemot laser – BRVO

Om man jämför behandling med Ozurdex gentemot laser är Ozurdex dominerat (sämre effekt till en högre kostnad).

**Tabell 17 Resultat i företagets grundscenario**

	Ozurdex	Laser	Differens
Läkemedelskostnad	20 452 kr	- kr	20 452 kr
Övriga sjukvårdskostnader*	36 333 kr	29 755 kr	6 578 kr
Övriga direkta kostnader	987 kr	814 kr	173 kr
Indirekta kostnader	13 673 kr	12 201 kr	1 472 kr
<b>Kostnader, totalt</b>	<b>71 445 kr</b>	<b>42 770 kr</b>	<b>28 675 kr</b>
Levnadsår (LY)	11,39	11,39	0,00
<b>QALYs</b>	<b>9,63</b>	<b>9,66</b>	<b>-0,03</b>
<b>Kostnad per vunnet QALY</b>			<b>Dominerat</b>

\*I posten "Övriga sjukvårdskostnader" ingår administreringskostnader, resursanvändning samt kostnad för biverkningar.

## 3.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget har genomfört känslighetsanalyser av enskilda parametrar som visar att de faktorer som främst driver kostnadseffektiviteten i modellen är kostnaden och frekvensen av behandling, genomsnittlig förändring i synskärpa, resursutnyttjandet samt huruvida det är det öga med bäst eller sämst synskärpa som behandlas.

Företaget genomför även analyser där de undersöker hur antagandet om ökad dödlighet för kliniskt blinda patienter och antagandet om att initial förbättring i synskärpa vidhålls under hela tidshorizonten påverkar resultaten i modellen. Företaget genomför även en analys där de undersöker hur resultaten påverkas av en högre incidens av gråstarr. Sammantaget hävdar företaget att analyserna visar att antagandena inte har någon större påverkan på resultaten.

### **3.4 Samlad bedömning av resultaten**

Om man jämför Ozurdex vid CRVO med BSC får Ozurdex en kostnadseffektivitetskvot på ungefär 1,49 miljoner kronor per vunnet QALY i TLVS:s grundscenario. Om man jämför Ozurdex vid BRVO med laser är Ozurdex dominerat (sämre effekt och högre kostnad).

Vid jämförelse med det mest relevanta jämförelsealternativet, Lucentis, vid både CRVO och BRVO är det svårt att tolka resultaten, eftersom Ozurdex är förknippat med en lägre kostnad än Lucentis, men har en sämre effekt enligt den indirekta jämförelsen. För att enklare kunna tolka resultaten valde TLV att istället presentera resultaten i en omvänd ordning och jämför behandlingskostnader och hälsoeffekter för Lucentis gentemot Ozurdex. Detta ger en kostnad per vunnet QALY på ungefär 743 000 kronor (CRVO) respektive 953 000 kronor (BRVO) för Lucentis. Vid en betalningsvilja på 743 000 respektive 953 000 kronor per vunnet QALY är alltså Lucentis kostnadseffektivt gentemot Ozurdex.

### **3.5 Osäkerhet i resultaten**

TLV bedömer att osäkerheten i resultaten är hög eftersom de kliniska studierna som den indirekta jämförelsen bygger på är väldigt heterogena och tidshorisonten sträcker sig längre än vad det i dagsläget finns publicerade studier för.



## 4 Referensförteckning

---

- [1] C. L. Helle Kalm, David Epstein, "Retinala ven ocklusioner bakgrund samt behandlingsstrategi," <http://swedeye.org/wp-content/uploads/SOTA-RVO-2012.pdf2012>.
- [2] A. Capone, Jr., M. A. Singer, D. G. Dodwell, R. F. Dreyer, K. T. Oh, D. B. Roth, *et al.*, "Efficacy and Safety of Two or More Dexamethasone Intravitreal Implant Injections for Treatment of Macular Edema Related to Retinal Vein Occlusion (Shasta Study)," *Retina*, Jul 10 2013.
- [3] J. A. Haller, F. Bandello, R. Belfort, Jr., M. S. Blumenkranz, M. Gillies, J. Heier, *et al.*, "Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion," *Ophthalmology*, vol. 117, pp. 1134-1146 e3, Jun 2010.
- [4] J. A. Haller, F. Bandello, R. Belfort, Jr., M. S. Blumenkranz, M. Gillies, J. Heier, *et al.*, "Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results," *Ophthalmology*, vol. 118, pp. 2453-60, Dec 2011.
- [5] W. S. Yeh, J. A. Haller, P. Lanzetta, B. D. Kuppermann, T. Y. Wong, P. Mitchell, *et al.*, "Effect of the duration of macular edema on clinical outcomes in retinal vein occlusion treated with dexamethasone intravitreal implant," *Ophthalmology*, vol. 119, pp. 1190-8, Jun 2012.
- [6] P. A. Campochiaro, D. M. Brown, C. C. Awh, S. Y. Lee, S. Gray, N. Saroj, *et al.*, "Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: twelve-month outcomes of a phase III study," *Ophthalmology*, vol. 118, pp. 2041-9, Oct 2011.
- [7] D. M. Brown, P. A. Campochiaro, R. B. Bhisitkul, A. C. Ho, S. Gray, N. Saroj, *et al.*, "Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study," *Ophthalmology*, vol. 118, pp. 1594-602, Aug 2011.
- [8] National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2013-09-30). *Final appraisal determination - Ranibizumab for treating visual impairment caused by macular oedema secondary to retinal vein occlusion*. Available: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13040/63505/63505.pdf>
- [9] M. B. Parodi, P. Iacono, M. Cascavilla, I. Zucchiatti, and F. Bandello, "Compassionate use of dexamethasone implant for the treatment of macular edema secondary to central retinal vein occlusion in a clinical setting," *Acta Ophthalmol*, vol. 90, pp. e322-3, Jun 2012.
- [10] A. Augustin, F. G. Holz, W. J. Haritoglou, W. J. mayer, A. Lommartzsch, and S. Bopp, "A retrospective data collection study in patients receiving two or more Ozurdex injections for macular oedema secondary to retinal vein occlusion ", EVER 2012 congress, 2012.
- [11] L. Joshi, O. Tomkins-Netzer, V. Menezo, A. Sallam, N. Kirkpatrick, S. Lightman, *et al.*, "Dexamethasone implants and neovascular glaucoma in central retinal vein occlusion," *Acta Ophthalmol*, vol. 91, pp. e239-40, May 2013.
- [12] N. Merkoudis and E. Granstam, "Treatment of macular edema associated with retinal vein occlusion using sustained-release dexamethasone implants in a clinical setting," *Eur J Ophthalmol*, vol. 23, pp. 558-63, Jul-Aug 2013.
- [13] L. Querques, G. Querques, R. Lattanzio, S. R. Gigante, C. Del Turco, G. Corradetti, *et al.*, "Repeated intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex(R)) for retinal vein occlusion," *Ophthalmologica*, vol. 229, pp. 21-5, 2013.
- [14] S. Pommier and F. Meyer, "RE-MI-DO study: Retrospective Multicentre Study of the Dexamethasone Drug Delivery System (OZURDEX) in the treatment of macular oedema following RVO," presented at the EVER Nice France, 2012.

- [15] TLV, "Hälsoekonomiskt kunskapsunderlag. Lucentis (ranibizumab): Behandling av nedsatt syn på grund av makulaödem till följd av reninal venocklusion (RVO)," 2012.
- [16] J. W. Kowalski, A. M. Rentz, J. G. Walt, A. Lloyd, J. Lee, T. A. Young, *et al.*, "Rasch analysis in the development of a simplified version of the National Eye Institute Visual-Function Questionnaire-25 for utility estimation," *Qual Life Res*, vol. 21, pp. 323-34, Mar 2012.
- [17] A. M. Rentz, J. W. kowalski, J. G. walt, R. D. Hays, J. E. Brazier, and R. Yu, "Development of a Preference-based Index from NEI Visual Function Questionnaire-25," *Manuscript # OPH13-0711R, Submitted to JAMA Ophtalmol (Accepted on 26 July 2013)*, 2013.
- [18] Scottish Medicines Consortium (SMC). (2013). *2nd resubmission: Dexamethasone 700 microgram intravitreal implant (Ozurdex)*.
- [19] D. M. Brown, P. A. Campochiaro, R. P. Singh, Z. Li, S. Gray, N. Saroj, *et al.*, "Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study," *Ophthalmology*, vol. 117, pp. 1124-1133 e1, Jun 2010.
- [20] J. S. Heier, P. A. Campochiaro, L. Yau, Z. Li, N. Saroj, R. G. Rubio, *et al.*, "Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: long-term follow-up in the HORIZON trial," *Ophthalmology*, vol. 119, pp. 802-9, Apr 2012.
- [21] P. A. Campochiaro, J. S. Heier, L. Feiner, S. Gray, N. Saroj, A. C. Rundle, *et al.*, "Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study," *Ophthalmology*, vol. 117, pp. 1102-1112 e1, Jun 2010.
- [22] I. U. Scott, M. S. Ip, P. C. VanVeldhuisen, N. L. Oden, B. A. Blodi, M. Fisher, *et al.*, "A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular Edema secondary to branch retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 6," *Arch Ophthalmol*, vol. 127, pp. 1115-28, Sep 2009.
- [23] TLV, "Hälsoekonomiskt kunskapsunderlag - Eylea (aflibercept)," 2013.
- [24] A. F. Cruess, G. Zlateva, X. Xu, G. Soubrane, D. Pauleikhoff, A. Lotery, *et al.*, "Economic burden of bilateral neovascular age-related macular degeneration: multi-country observational study," *Pharmacoeconomics*, vol. 26, pp. 57-73, 2008.

## 5 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.

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

### Tolkning av ICER

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

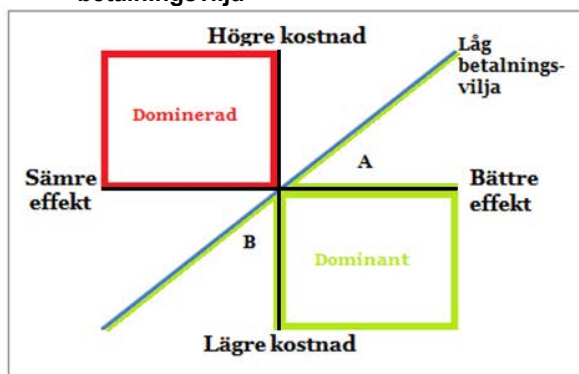
$$ICER = \frac{Kostnad_1 - Kostnad_0}{Effekt_1 - Effekt_0}$$

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 (sydvästra 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**

