

# Nulojix (belatacept)

## Hälsoekonomiskt kunskapsunderlag

### **Utvärderad indikation**

NULOJIX, i kombination med kortikosteroider och en mykofenolsyra, som profylax mot transplantatavstötning hos vuxna njurtransplantationspatienter.

# 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.



Anna Märta Stenberg  
t.f. Generaldirektör, TLV

Projektgrupp  
Jonathan Lind Martinsson (hälsoekonom), Laila Straubergs (medicinsk utredare) och Johanna Mörnefält (jurist).

Vetenskapliga experter:  
Vetenskaplig expert i ärendet har varit docent Kerstin Claesson. Hon har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av sina experters ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Företag: Bristol-Myers Squibb

Diarienummer: 1790/2012

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

---

- Nulojix (belatacept) har indikationen profylax mot transplantavstötning hos vuxna njurtransplantationspatienter, i kombination med kortikosteroider och en mykofenolsyra (MPA).
- Nulojix doseras initialt efter kroppsvikt och ges vid underhållsbehandling som intravenös infusion var fjärde vecka.
- Som jämförelsealternativ till Nulojix har vi identifierat tre subgrupper bland njurtransplanterade patienter med olika behandlingsalternativ:
  1. Patienter som behandlas med takrolimus.
  2. Patienter som behandlas med ciklosporin.
  3. Patienter som inte är lämpliga för behandling med takrolimus eller ciklosporin, och här kan det vara relevant att jämföra med kostnaden för dialys.
- Två randomiserade och partiellt blindade studier som jämfört belatacept med ciklosporin ligger till grund för Nulojix godkännande. Studierna visade på en likvärdig patient- och transplantatöverlevnad för ciklosporin och belatacept, men akuta avstöttningsreaktioner var något vanligare i belataceptgruppen.
- Underhållsbehandling med Nulojix kostar ungefär 140 000 kronor per år inklusive vårdkostnad vid infusionstillfället.
- Underhållsbehandling med takrolimus kostar 50 000–65 000 kronor per år.
- Underhållsbehandling med ciklosporin kostar 45 000–55 000 kronor per år.
- Företaget har inte visat att Nulojix är kostnadseffektivt jämfört med de billigare orala substanserna takrolimus och ciklosporin och för de patienter som kan använda dem.
- För det fåtal patienter som inte kan använda takrolimus eller ciklosporin kan årskostnaden för Nulojix däremot ställas mot kostnaden för dialys vilket uppskattas till 600 000 – 700 000 kronor per år. Nulojix är troligtvis ett kostnadseffektivt alternativ för dessa patienter.

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      | Läkemedlet .....                                                                | 1        |
| 1.1.1    | Indikation .....                                                                | 1        |
| 1.1.2    | Verkningsmekanism .....                                                         | 1        |
| 1.1.3    | Dosering/administrering .....                                                   | 1        |
| 1.1.4    | Biverkningar .....                                                              | 1        |
| 1.2      | Klinisk dokumentation som ligger till grund för den hälsoekonomiska bedömningen | 2        |
| 1.3      | Aktuella behandlingsrekommendationer och jämförelsealternativ .....             | 3        |
| 1.3.1    | Aktuella behandlingsrekommendationer .....                                      | 3        |
| 1.3.2    | Jämförelsealternativ .....                                                      | 4        |
| <b>2</b> | <b>Hälsoekonomisk bedömning .....</b>                                           | <b>4</b> |
| 2.1      | Kostnader .....                                                                 | 4        |
| 2.2      | Effektmått .....                                                                | 6        |
| 2.3      | Kostnadseffektivitet .....                                                      | 6        |
| <b>3</b> | <b>Synpunkter från andra myndigheter .....</b>                                  | <b>8</b> |
| <b>4</b> | <b>Referenser .....</b>                                                         | <b>9</b> |
|          | Bilaga 1 Introduktion till hälsoekonomisk utvärdering .....                     | 1        |

# 1 Klinisk sammanfattning

---

I samband med svår permanent och irreversibel njurskada är dialys eller transplantation oftast en förutsättning för att patienterna ska överleva.

Efter en transplantation krävs en livslång behandling med immunosuppressiva läkemedel (avstöttningsförebyggande) för att undertrycka det immuna svaret (avstöttningsreaktionen) och bevara funktionen i det transplanterade organet (transplantatet). För att upprätthålla njurfunktionen efter en transplantation är det främst tre faktorer som behöver beaktas: den underliggande orsaken till njursvikten, eventuell samsjuklighet och oönskade effekter av de immunosuppressiva läkemedlen, till exempel njurtoxiska effekter.

## 1.1 Läkemedlet

### 1.1.1 Indikation

Nulojix (belatacept) har indikationen profylax mot transplantatavstötning hos vuxna njurtransplantationspatienter. Nulojix ska användas i kombination med kortikosteroider och en mykofenolsyra. I samband med behandlingsstart rekommenderas tillägg av en interleukin-2-receptorantagonist (som induktionsbehandling).

### 1.1.2 Verkningsmekanism

Belatacept utgör en ny klass av immunosuppressiva läkemedel. Aktiverade T-celler är den vanligaste faktorn i immunsvaret hos den transplanterade njuren (avstöttningsreaktion). Belatacept hämmar avstöttningsprocessen genom att hämma aktiveringen av T-cellerna. Detta sker genom att belatacept binder till proteiner (CD80 och CD86) på antigenpresenterande celler som sedan selektivt blockerar en co-stimulering (CD28) och aktivering hos själva T-cellen<sup>1</sup>.

### 1.1.3 Dosering/administrering

Nulojix ges som intravenös infusion under 30 minuter och doseras efter kroppsvikt. Enligt produktresumén påbörjas den initiala fasen av behandlingen (10 mg/kg) på transplantationsdagen följt av 5 infusioner under de nästkommande 12 veckorna. Därefter doseras Nulojix med 5 mg/kg var fjärde vecka. Ingen koncentrationsbestämning behövs.

### 1.1.4 Biverkningar

På grund av den ursprungliga sjukdomen och samtidig användning av andra läkemedel är den exakta biverkningsprofilen för immunosuppressiva läkemedel svår att fastställa. Biverkningsprofilen i produktresumén innefattar kumulativ data över 3 år för både den idag godkända doseringen och för en högre dosering som även den användes i de kliniska studierna.

De mest frekvent rapporterade biverkningarna ( $\geq 20\%$ ) inkluderade bland annat diarré, anemi, urinvägsinfektion, förstoppning, högt blodtryck och transplantatdysfunktion.

Biverkningar som resulterat i utsättande av Nulojix hos mer än 1% av patienterna var renal ventrombos och infektion med cytomegalovirus.

---

<sup>1</sup> För att bli fullt aktiverade kräver T-cellerna två signaler. En första signal (antigen specifik) startas genom att T-cellens receptorer interagerar med proteiner på membranet hos så kallade antigenpresenterande celler. Den andra signalen (inte antigen specifik) är en co-stimulering och uppkommer genom en interaktion mellan T-cellens co-stimulerande molekyl (CD28) och den antigenpresenterande cellens molekyler (CD80 och CD86).

## 1.2 Klinisk dokumentation som ligger till grund för den hälsoekonomiska bedömningen

De två fas 3-studierna som ligger till grund för godkännandet av produkten var båda randomiserade, partiellt blindade och 3-åriga multicenterstudier. Alla patienter fick under studiernas gång samtidig behandling med andra immunosuppressiva läkemedel: basiliximab (en interleukin 2-hämmare), mykofenolsyra och kortikosteroider. Båda studierna jämförde två doseringsregimer av belatacept med ciklosporin. Den lägre doseringen av belatacept är den dosering som idag är godkänd varför inga resultat gällande den högre doseringen presenteras i detta kunskapsunderlag.

De primära effektmåtten inkluderade:

- Sammansatt effektvariabel för patient- och transplantatöverlevnad vid 12 månader.
- Sammansatt effektvariabel för GFR<sup>2</sup> <60ml/min/1,73m<sup>2</sup> vid 12 månader eller en sänkning av GFR ≥10ml/min/1,73m<sup>2</sup> mellan månad 3 till 12.
- Akut avstötningsreaktion inom 12 månader.

Den första studien (BENEFIT) [1] inkluderade 666 patienter (n=226 låg dos, n=221 ciklosporin och n=219 högdos) med organ från levande eller avlidna donatorer och med en förutsedd kall ischemitid på <24 timmar.

Den andra studien (BENEFIT-EXT) [2] inkluderade 543 patienter (n=175 låg dos, n= 184 ciklosporin och n=184 hög dos) med organ från avlidna donatorer med minst ett fördefinierat riskkriterium<sup>3</sup>.

Patient- och transplantatöverlevnaden var liknande för båda grupperna i respektive studier. Färre patienter med belatacept än med ciklosporin uppfyllde de primära effektmåtten för njurfunktionsnedsättning och både det (enligt MDRD<sup>4</sup>-formeln) beräknade medelvärdet och det (med iotalamat-metod) uppmätta medelvärdet för GFR var högre för belataceptpatienterna. Akuta avstötningsreaktioner var mer frekvent förekommande i belataceptgruppen i båda studierna men skillnaden var avsevärt mindre mellan grupperna i BENEFIT-EXT. EMA kommenterar i sitt utredningsprotokoll att skillnaden i akuta avstötningsreaktioner mellan grupperna inte verkar ha någon inverkan på patient- och transplantatöverlevnaden vid 12 månader. Inte heller visar data från 36 månader på någon betydande försämring med tiden. Tabell 1 presenterar en översikt av valda resultat från de båda studierna.

Tabell 1 Översikt av resultaten från betalacceptstudierna

|                                       | BENEFIT            |                     | BENEFIT-EXT        |                     |
|---------------------------------------|--------------------|---------------------|--------------------|---------------------|
|                                       | Belatacept (n=226) | Ciklosporin (n=221) | Belatacept (n=175) | Ciklosporin (n=184) |
| Patient- och transplantatöverlevnad % |                    |                     |                    |                     |
| År 1                                  | 96,5               | 93,2                | 88,6               | 85,3                |
| (Konfidens intervall)                 | (94,1-98,9)        | (89,9-96,5)         | (83,9-93,3)        | (80,2-90,4)         |
| År 3                                  | 92,0               | 88,7                | 82,3               | 79,9                |
| (Konfidens intervall)                 | (88,5-95,6)        | (84,5-92,9)         | (76,6-87,9)        | (74,1-85,7)         |
| Död %                                 |                    |                     |                    |                     |
| År 1                                  | 1,8                | 3,2                 | 2,9                | 4,3                 |
| År 3                                  | 4,4                | 6,8                 | 8,6                | 9,2                 |

<sup>2</sup> GFR= glomerular filtration rate. Glomerulära filtrationshastigheten är ett mått på njurfunktion. Ju lägre GFR desto sämre njurfunktion.

<sup>3</sup> Riskkriterier: 1. Donatorsålder ≥60 år 2. Donatorsålder ≥50år i kombination med ≥2 av följande: stroke, högt blodtryck, S-kreatinin >1,5mg/dl 3. Donation efter hjärtdöd 4. Förutsedd kall ischemitid på ≥24 timmar.

<sup>4</sup> MDRD= Modification of Diet in Renal Disease, en ekvation som används för att uppskatta GFR.

|                                                                                |             |            |             |             |
|--------------------------------------------------------------------------------|-------------|------------|-------------|-------------|
| Förlust av transplanterat                                                      |             |            |             |             |
| År 1                                                                           | 2,2         | 3,6        | 9,1         | 10,9        |
| År 3                                                                           | 4,0         | 4,5        | 12,0        | 12,5        |
| Patienter som mötte kriteriet för samlad njurfunktionsnedsättning vid år 1 (%) | 54,2        | 77,9       | 76,6        | 84,8        |
| Akut avstöttningsreaktion (%)                                                  |             |            |             |             |
| År 1                                                                           | 17,3        | 7,2        | 17,7        | 14,1        |
| KI                                                                             | (12,3-22,2) | (3,8-10,7) | (12,1-23,4) | (9,1-19,2)  |
| År 3                                                                           | 17,3        | 9,5        | 18,9        | 15,8        |
| KI                                                                             | (12,3-22,2) | (5,6-13,5) | (12,1-24,7) | (10,5-21,0) |
| Medeluppmätt GFR ml/min/1,73m <sup>2</sup>                                     |             |            |             |             |
| År 1                                                                           | 63,4        | 50,4       | 49,6        | 45,2        |
| År 2                                                                           | 67,9        | 50,5       | 49,7        | 45,0        |
| Medelberäknat GFR ml/min/1,73m <sup>2</sup>                                    |             |            |             |             |
| Månad 1                                                                        | 61,5        | 48,1       | 39,6        | 31,8        |
| År 1                                                                           | 65,4        | 50,1       | 44,5        | 36,5        |
| År 2                                                                           | 65,4        | 47,9       | 42,8        | 34,9        |
| År 3                                                                           | 65,8        | 44,4       | 42,2        | 31,5        |
| Andel patienter med ett GFR <30 ml/min/1,73m <sup>2</sup> (%)                  | 10          | 20         | 27          | 44          |

Generellt sett uppkom de flesta önskade effekter inom de första tre behandlingsmånaderna. Exempel på biverkningar som under de första 12 månaderna var mer än 2% vanligare i lågdos-belataceptgruppen jämfört med i ciklosporingruppen var diarré, kräkningar, protei-nuri, hosta, huvudvärk och elektrolytrubbningar (så som hypofosfatemi, hypokalemi och hypokalcemi). Exempel på biverkningar som under det första året var mer än 2% vanligare i ciklosporingruppen än i lågdos-belataceptgruppen inkluderar transplanterad dysfunktion, perifera ödem, leukopeni, renal tubulär nekros, högt blodtryck och förhöjt serum kreatinin.

Eftersom det saknas direkta jämförelser mellan takrolimus och belatacept har företaget genomfört en metaanalys med hjälp av jämförande studier med ciklosporin. Analysen påvisade inte några signifikanta skillnader mellan belatacept och takrolimus när det gäller förlust av den transplanterade njuren eller dödsfall. Däremot var risken för akuta avstöttningsreaktioner högre med belatacept. Risken för nydiagnosticerad diabetes efter transplantationen (NODAT)<sup>5</sup> var däremot lägre med belatacept.

Trots en stor numerisk skillnad i njurfunktionen (uttryckt med GFR) var skillnaden inte signifikant mellan takrolimus och belatacept i metaanalysen. Enligt företaget kan detta bero på en stor heterogenitet mellan studierna.

### 1.3 Aktuella behandlingsrekommendationer och jämförelsealternativ

#### 1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Det finns inte några nationella behandlingsrekommendationer för immunosuppression efter njurtransplantation. Däremot har de olika transplantationscentra i landet lokala behandlings-PM. Enligt Sahlgrenska sjukhusets lokala PM, som är det PM TLV valt att utgå ifrån, finns flera olika behandlingsalternativ beroende på olika medicinska förutsättningar t ex förekomsten av specifika antikroppar eller olika blodgrupper hos donator och mottagaren (ABO-inkompatibilitet). Enligt basprotokollet från Sahlgrenska sjukhuset sätts kalcineurinhämmare (takrolimus eller ciklosporin) tillsammans med basiliximab (Simulect), steroider och mykofenolsyra. Valet av kalcineurinhämmare görs på individnivå, bland annat med hänsyn till riskfaktorer för och förekomst av diabetes.

<sup>5</sup> NODAT: New Onset Diabetes After Transplant.

Även sirolimus (Rapamune) har enligt FASS indikationen ”förebygga transplantatavstötning efter njurtransplantation hos vuxna med låg till måttlig immunologisk riskprofil” men används enligt TLV:s expert i mycket liten utsträckning i klinisk praxis.

### 1.3.2 Jämförelsealternativ

NLT-gruppen har inte inkommit med något specifikt önskemål om jämförelsealternativ.

Företagets kliniska studie bygger på en jämförelse mellan belatacept och ciklosporin men de har även kommit in med en indirekt jämförelse mellan ciklosporin och takrolimus. Takrolimus är enligt företaget det vanligaste behandlingsalternativet i klinisk praxis i Sverige.

**TLV:s bedömning:** Enligt TLV:s kliniska expert behandlas de flesta patienter enligt basprotokollet. TLV bedömer därför att både ciklosporin och takrolimus är relevanta jämförelsealternativ som kan anses vara etablerade i klinisk praxis. TLV anser att kalcineurinhämmare (takrolimus och ciklosporin) som läkemedelsgrupp utgör det relevanta jämförelsealternativet. Valet av kalcineurinhämmare är individberoende och görs utifrån flera olika faktorer, såsom tidigare sjukdomsbild och läkemedlens biverknings- och interaktionsprofil. Enligt både företaget och TLV:s kliniska expert är takrolimus den kalcineurinhämmare som används mest i Sverige, utifrån detta anser vi att jämförelsealternativet kan delas upp för olika behandlingar i tre subgrupper:

1. De patienter som behandlas med takrolimus.
2. De patienter som behandlas med ciklosporin.
3. De patienter som inte är lämpliga för behandling med takrolimus eller ciklosporin, till exempel patienter som fått recidiverande (återkommande) avstötningsepisoder under behandling med ciklosporin/takrolimus eller patienter som tidigare haft hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS). HUS kan utlösas av kalcineurinhämmare men det finns även fallrapporter med sirolimus. För denna subgrupp bedömer TLV att dialys är det lämpligaste jämförelsealternativet.

## 2 Hälsoekonomisk bedömning

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

Företaget har inte lämnat in någon fullständig hälsoekonomisk analys med hänvisning till att endast ett fåtal patienter behandlas med Nulojix.

Enligt uppgift används Nulojix bara av 5 patienter i Sverige idag, varav 2 står kvar på behandlingen efter avslutade kliniska studier. Hittills har alltså enbart 3 patienter satts in på Nulojix i klinisk praxis och det är patienter som av olika medicinska skäl inte kan använda standardbehandling i form av kalcineurinhämmare.

Företaget uppger också att man räknar med den här typen av användning även i den närmaste framtiden och att endast en handfull nya patienter tillkommer varje år.

### 2.1 Kostnader

#### Kostnader för Nulojix

Listpriset på Nulojix är 4 527 kronor per förpackning (250 mg). Doseringen av Nulojix baseras på kroppsvikt och delas enligt produktresumén upp i:



Initieringsfas, 10 mg per kilo kroppsvikt:

- Dagen för transplantationen.
- Dag 5, 14 och 28 efter transplantationen.
- I slutet av vecka 8 och vecka 12.

Underhållsbehandling, 5 mg per kilo kroppsvikt:

- Var 4:e vecka med början 16 veckor efter transplantationen.

**Tabell 2 Mängden läkemedel per år inklusive spill**

|                      | Kroppsvikt |          |           |
|----------------------|------------|----------|-----------|
|                      | 65 kg      | 75 kg    | 85 kg     |
| Första året          | 9 500 mg   | 9 500 mg | 11 000 mg |
| Underhållsbehandling | 6 500 mg   | 6 500 mg | 6 500 mg  |

Nulojix administreras med en intravenös infusion som tar 30 minuter. Företaget har använt en administreringskostnad på 1 688 kronor per tillfälle, hämtat från den regionala prislistan för Södra sjukvårdsregionen. Man har inte värderat patientens förlust av fritid eller arbetstid i samband med infusionen.

Underhållsbehandling med Nulojix kostar totalt 140 000 kronor per patient och år (Tabell 3). Två förpackningar per infusionstillfälle räcker för en patient som väger upp till 100 kg. Kostnaden blir densamma i alla viktklasser upp till 100 kg eftersom överblivet läkemedel troligtvis kasseras, och då används två förpackningar per tillfälle för alla patienter som väger 50-100 kg.

**Tabell 3 Behandlingskostnad per år för Nulojix**

|                           |                                   | Kroppsvikt        |                   |                   |
|---------------------------|-----------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                           |                                   | 65 kg             | 75 kg             | 85 kg             |
| Första året               | <i>Kostnad för Nulojix</i>        | <i>172 026 kr</i> | <i>172 026 kr</i> | <i>199 188 kr</i> |
|                           | <i>Kostnad för administrering</i> | <i>26 688 kr</i>  | <i>26 688 kr</i>  | <i>26 688 kr</i>  |
|                           | <b>Total årskostnad</b>           | <b>198 714 kr</b> | <b>198 714 kr</b> | <b>225 876 kr</b> |
| Underhålls-<br>behandling | <i>Kostnad för Nulojix</i>        | <i>117 702 kr</i> | <i>117 702 kr</i> | <i>117 702 kr</i> |
|                           | <i>Kostnad för administrering</i> | <i>21 684 kr</i>  | <i>21 684 kr</i>  | <i>21 684 kr</i>  |
|                           | <b>Total årskostnad</b>           | <b>139 386 kr</b> | <b>139 386 kr</b> | <b>139 386 kr</b> |

### Kostnad för takrolimus

Precis som för Nulojix ges takrolimus med en högre dosering under de första sex månaderna efter transplantationen. Takrolimus doseras utifrån kroppsvikt i det initiala skedet efter transplantationen, för att sedan doseras helt individuellt utifrån serumkoncentrationer och immunsvar. Det mest kostnadseffektiva alternativet är generiskt takrolimus, men originalet Prograf har en betydligt större marknadsandel. Takrolimus är inte utbytbart inom ramen för det generiska utbytet på apotek.

Under det första året blir kostnaden 74 000-98 000 kr och under följande år 50 000-66 000 kr, för generiskt takrolimus (Tabell 4). Utöver det måste takrolimuspatienter monitoreras och följas upp med blodprover med jämna mellanrum under hela behandlingen, minst 2-3 gånger per år. Kostnaden för det överstiger troligtvis inte 10 000 kronor per år inklusive besök och blodprov.

**Tabell 4 Behandlingskostnad per år för takrolimus**

|                           |                       | Kroppsvikt |            |            |
|---------------------------|-----------------------|------------|------------|------------|
|                           |                       | 65 kg      | 75 kg      | 85 kg      |
| Första året               | Takrolimus, Prograf   | 95 568 kr  | 112 270 kr | 127 973 kr |
|                           | Takrolimus, generiskt | 74 175 kr  | 86 155 kr  | 98 134 kr  |
| Underhålls-<br>behandling | Takrolimus, Prograf   | 65 386 kr  | 75 854 kr  | 86 323 kr  |
|                           | Takrolimus, generiskt | 50 239 kr  | 58 225 kr  | 66 211 kr  |

### Kostnad för ciklosporin

Likt takrolimus så doserar man ciklosporin utifrån kroppsvikt i det initiala skedet för att sedan dosera helt individuellt utifrån serumkoncentrationer och immunsvär. Behandling med ciklosporin kostar något mindre än med takrolimus. Underhållsbehandling med ciklosporin i motsvarande viktklasser kostar 45 000-55 000 kronor per år. Även för ciklosporinpatienter tillkommer en del kostnader i samband med blodprover ett antal gånger per år. Kostnaden borde vara det samma som för takrolimus och överstiger troligen inte 10 000 kronor per år.

### Kostnad för dialys

Eftersom immunosuppressiva läkemedel är nödvändiga för att upprätthålla en fungerande njurfunktion efter transplantation är det relevant att sätta kostnaden för dem i relation till vad dialys skulle kosta. I en rapport om dialysvården i Skåne från år 2003 uppskattas kostnaden för olika former av dialys till 500 000-600 000 kronor per år [3]. Uppräknat med konsumentprisindex till och med 2012 skulle kostnaden snarare bli 600 000-700 000 kronor per år.

## 2.2 Effektmått

### Klinisk effekt och livskvalitet

Det yttersta målet med behandlingen är att upprätthålla en fungerande njurfunktion efter en njurtransplantation. Företaget har som tidigare nämnts utfört en metaanalys för att kunna jämföra Nulojix med takrolimus<sup>6</sup>. Analysen påvisade inga signifikanta skillnader mellan Nulojix och takrolimus när det gäller förlust av den transplanterade njuren eller dödsfall bland patienterna. Däremot var risken för akut avstöttningsreaktion<sup>7</sup> högre medan risken för nydiagnosticerad diabetes efter transplantation (NODAT) var lägre för Nulojix jämfört med takrolimus.

Skillnaden i njurfunktion mätt som GFR var inte heller signifikant mellan takrolimus och Nulojix i metaanalysen.

Företaget har inte värderat behandlingen med Nulojix i termer av hälsorelaterad livskvalitet.

## 2.3 Kostnadseffektivitet

Företaget skriver att måttet på njurfunktion (GFR) skulle vara en drivande faktor i en hälsoekonomisk modell som jämfört Nulojix med takrolimus. Företaget har därför avstått från att utföra en komplett hälsoekonomisk analys eftersom en modell som baserats på en insignifikant faktor skulle vara väldigt osäker.

<sup>6</sup> Det finns ingen studie med en direkt jämförelse mot takrolimus men däremot mot ciklosporin och det finns direkta jämförelser mellan takrolimus och ciklosporin.

<sup>7</sup> Akut avstötning innebär inte automatiskt att njuren förloras. Tillståndet är i de flesta fall behandlingsbart om avstötningen upptäcks i tid. Patienten är då inlagd under några dagar eller någon vecka.

**TLV:s bedömning:** Att inte värdera patientens förlust av arbetstid eller fritid i samband med infusionerna av Nulojix innebär att den totala årskostnaden för behandlingen underskattas. Kostnadsskillnaden gentemot takrolimus eller ciklosporin skulle bli större om patientens tid värderades och räknades med. Även årskostnaden för dialys skulle bli ännu högre eftersom det är en än mer tidskrävande behandling för patienten.

Ur ett hälsoekonomiskt perspektiv är den kliniska effekten av Nulojix svårbedömd baserad på det befintliga underlaget. Vi håller med företaget om att det kan öka osäkerheten om man baserar en modell på ett kliniskt effektmått där skillnaden inte är signifikant gentemot takrolimus. I fallet med Nulojix ser vi det inte heller som nödvändigt eftersom det finns anledning att anta att den nuvarande användningen av Nulojix är kostnadseffektiv, det vill säga om det används enbart för de patienter som inte kan använda kalcineurinhämmare.

Sammantaget är det inte visat att Nulojix skulle vara bättre eller sämre än takrolimus ur ett kliniskt perspektiv. Det finns däremot för- och nackdelar med respektive behandling som inte har kunnat värderas i termer av hälsorelaterad livskvalitet. Avsaknaden av uppgifter på hälsorelaterad livskvalitet gör att kostnad per vunnet QALY inte kan räknas fram. Därför går det inte heller att räkna fram en kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer för Nulojix.

Företaget har inte visat att Nulojix är kostnadseffektivt gentemot takrolimus eller ciklosporin. Givet kostnadsskillnaden och den evidens som framlagts finns inte belägg för att Nulojix skulle vara kostnadseffektivt för hela patientpopulationen av njurtransplanterade patienter.

För de patienter där det inte är lämpligt att använda takrolimus eller ciklosporin är Nulojix däremot en kostnadseffektiv behandling eftersom behandlingskostnaden på 140 000 kronor per år vid underhållsbehandling då kan jämföras med kostnaden för dialys på 600 000 - 700 000 kronor.

### 3 Synpunkter från andra myndigheter

---

#### Synpunkter från SBU:

”Vi anser att TLV:s bedömning av klinisk användning, effekter och kostnader är riktiga och rimliga.

I de 2 jämförande studierna mellan belatacept och ciklosporin som värderas i underlaget förefaller njurfunktionen bibehållas bättre med belatacept än med ciklosporin. Någon signifikant skillnad i det ”hårda utfallsmåttet” patient och transplantationsöverlevnad fanns dock inte mellan läkemedlen vilket också TLV, helt riktigt enligt vår mening, grundar sina beräkningar på”.

#### Synpunkter från Socialstyrelsen:

”Vi håller med TLV om att den kliniska effekten av belatacept är svårbedömd baserad på det befintliga underlaget bestående av två pivotala Fas III studier som båda har jämfört belatacept med ciklosporin. Att direkt jämförande head-to-head studier mot takrolimus saknas försvårar analysen.

Akuta avstöttningsreaktioner var vanligare i belataceptgruppen i båda studierna, men verkade inte ha någon inverkan på transplantatöverlevnad vid 12 månader. Långtidsstudier med frågeställningar kring effekt och säkerhet vore av stort värde (t.ex. föreligger statistiskt signifikanta skillnader  $\geq 5$  år avseende transplantat- och patient- överlevnad mellan belatacept jämfört med kalcineurinhämmare, eventuella skillnader på längre sikt ( $\geq 5$  år) i förekomst av PTLD, (posttransplantation lymphoproliferative disorders) och malignitetsutveckling.”

#### Synpunkter från Läkemedelsverket:

”Läkemedelsverket har inget att invända avseende den övergripande hälsoekonomiska slutsatsen. Potentiella skillnader i frekvens av hospitalisering pga akuta rejektioner skulle möjligen kunna påverka den hälsoekonomiska profilen.”

**TLV:s kommentar:** Läkemedelsverket har rätt i att det uppstår kostnader i samband med behandling av akuta avstöttningsreaktioner. Vid en fullständig hälsoekonomisk analys för att bestämma en ökad eller minskad kostnad per QALY hade man behövt inkludera den typen av kostnader. För aktuell patientgrupp skulle dock i förlängningen andra kostnader t ex dialys och re-transplantation eventuellt kunna tillkomma gentemot patienter som kan behandlas med kalcineurinhämmare. Dessa kostnader skulle verka åt olika håll i en fullständig analys. Det är däremot, precis som Läkemedelsverket skriver, inte något som ändrar på slutsatserna i kunskapsunderlaget.

## 4 Referenser

---

- [1] F. Vincenti, B. Charpentier, Y. Vanrenterghem, L. Rostaing, B. Bresnahan, P. Darji, *et al.*, "A phase III study of belatacept-based immunosuppression regimens versus cyclosporine in renal transplant recipients (BENEFIT study)," *Am J Transplant*, vol. 10, pp. 535-46, Mar 2010.
- [2] A. Durrbach, J. M. Pestana, T. Pearson, F. Vincenti, V. D. Garcia, J. Campistol, *et al.*, "A phase III study of belatacept versus cyclosporine in kidney transplants from extended criteria donors (BENEFIT-EXT study)," *Am J Transplant*, vol. 10, pp. 547-57, Mar 2010.
- [3] K. G. Prütz, "Dialysvården i Skåne," Helsingborgs Lasarett 2003.

# 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.

*Kostnadsintäktanalysen* 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 på 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. För en hög svårighetsgrad eller om det finns få andra behandlingar att välja bland accepteras i regel en högre kostnad per QALY av TLV. Sammanvägningen innebär också att behandlingar för lindriga besvär ibland prioriteras bort från den gemensamma skattefinansierade sjukvården för att få utrymme för mer angelägna behandlingar.