

# **Ilaris (kanakinumab)**

## **Hälsoekonomiskt kunskapsunderlag**

Behandling av kryopyrinassocierade periodiska syndrom (CAPS)

# Klinikläkemedelsprojektet

---

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 vedertagna metoder.



Anna Märta Stenberg  
Tf. generaldirektör, TLV

Projektgrupp:  
Gustaf Befrits (hälsoekonom), Laila Straubergs (medicinsk utredare) och Johanna Mörnefält (jurist).

Företag: Novartis

Diarienummer: 2866/2011

Tandvårds och läkemedelsförmånsverket  
Postadress: Box 22520, 104 22 Stockholm  
Besöksadress: Fleminggatan 7, 4 trappor, Stockholm  
Telefon: 08 568 420 50  
[www.tlv.se](http://www.tlv.se)

## TLV:s bedömning och sammanfattning

---

- Kryopyrinassocierade periodiska syndrom (CAPS) tillhör gruppen autoinflammatoriska tillstånd och indelas i tre sjukdomar med olika svårighetsgrad: Muckle-Wells syndrom (MWS), kroniskt neurologiskt hud- och ledsyndrom hos barn (CINCA) och familjärt autoinflammatoriskt köldsyndrom (FCAS).
- I dag betraktas de tre diagnoserna i CAPS som varianter av en och samma sjukdom med olika sjukdomsgrad. FACS anses vara den lindrigaste formen följt av MWS och CINCA.
- CAPS är en sällsynt diagnos och i Sverige finns uppskattningsvis ett tiotal patienter.
- Ilaris (kanakinumab) är en interleukin 1-beta hämmare som är indicerad för behandling av CAPS och enligt företaget behandlas cirka tre patienter i Sverige idag.
- Företaget har inte gjort någon hälsoekonomisk analys mot bakgrund av det lilla patientantalet och den mycket begränsade informationen som finns tillgänglig, för att kunna utföra en fullständig hälsoekonomisk utvärdering. Företaget presenterar i stället ett principiellt resonemang kring kostnadseffektiviteten av behandling med Ilaris.
- Årskostnaden för behandling med Ilaris av patienter vars kroppsvikt överstiger 40 kg är 763 269 kronor.
- TLV bedömer att kostnaden per QALY för behandling av CAPS med Ilaris med största sannolikhet kommer att överstiga en miljon kronor per QALY

Slutsatserna i underlaget kan komma att ändras om förutsättningarna som ligger till grund för det hälsoekonomiska resonemanget 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 .....	2
1.1.4	Biverkningar .....	2
1.1.5	Aktuella behandlingsrekommendationer .....	2
1.2	Klinisk dokumentation som ligger till grund för den hälsoekonomiska bedömningen	2
1.3	Jämförelsealternativ .....	4
<b>2</b>	<b>Hälsoekonomisk bedömning .....</b>	<b>6</b>
	Företaget har inte gjort någon fullständig hälsoekonomisk analys eller modellering med hänvisning till det ringa antalet behandlade patienter samt brist på tillförlitliga data att basera en modell på. TLV baserar därför sin bedömning på befintligt underlag. ....	6
2.1	Kostnader .....	6
2.2	Effekt .....	6
2.3	Kostnadseffektivitet .....	6
<b>3</b>	<b>Kommentarer från vetenskapliga experter och myndigheter .....</b>	<b>8</b>
<b>4</b>	<b>Referensförteckning .....</b>	<b>9</b>
	Bilaga 1 Introduktion till hälsoekonomisk utvärdering .....	10
	<b>Vad är hälsoekonomisk utvärdering? .....</b>	<b>10</b>
	<b>Livskvalitet och överlevnad ställs mot kostnader .....</b>	<b>10</b>
	<b>QALYs mäter hälsoeffekter i kostnadsnyttoanalysen .....</b>	<b>11</b>
	<b>Samhällets perspektiv önskvärt .....</b>	<b>11</b>
	<b>Modeller underlättar beräkningarna .....</b>	<b>11</b>
	<b>Att fatta beslut med kostnad per QALY som underlag .....</b>	<b>11</b>

# 1 Klinisk sammanfattning

---

Merparten av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad från Socialstyrelsens kunskapsdatabas över ovanliga diagnoser [1].

Kryopyrinassocierade periodiska syndrom (CAPS) tillhör gruppen autoinflammatoriska tillstånd och indelas i tre sjukdomar med olika svårighetsgrad:

- Muckle-Wells syndrom (MWS),
- Kroniskt neurologiskt hud- och ledsyndrom hos barn (CINCA)<sup>a</sup>
- Familjärt autoinflammatoriskt köldsyndrom (FCAS)<sup>b</sup>.

I dag betraktas de tre diagnoserna i CAPS som varianter av en och samma sjukdom med olika sjukdomsgrad. FCAS anses vara den lindrigaste formen följt av MWS och CINCA/NOMID. [1].

CAPS är en ärftlig sjukdom och beror på en genmutation som styr bildningen av kryopyrin. Tillsammans med två protein reglerar kryopyrin inflammation i kroppen genom att stimulera till produktion och frisättning av cytokiner, främst interlukin-1-beta (IL-1 $\beta$ ).

Sjukdomarna är kroniska och karaktäriseras av återkommande episoder av inflammation med hudutslag, feber, ledsmärter, trötthet och ögoninflammation i olika grad. Vid de svårare formerna tillkommer ytterligare symtom, som hörselnedsättning, inlagring av protein i olika organ (amyloidos), synnedsättning, benöverväxt och utvecklingsstörning.

Förekomsten av CAPS är inte helt klarlagd men prevalensen uppskattas till 1 per miljon invånare. I Sverige känner man till drygt 10 personer med sjukdomen.

## 1.1 Läkemedlet

### 1.1.1 Indikation

Ilaris är indicerat för behandling av kryopyrinassocierade periodiska syndrom (CAPS) hos vuxna, ungdomar och barn fyra år och äldre med en kroppsvikt över 15 kg, inklusive:

- Muckle-Wells syndrom,
- systemisk inflammatorisk sjukdom med neonatal debut/ kroniskt neurologiskt hud- och ledsyndrom hos barn,
- svåra former av familjärt autoinflammatoriskt köldsyndrom / familjär köldurtikaria, som uppträder med ytterligare tecken och symtom än de som förekommer vid urtikaria framkallad av kyla.

### 1.1.2 Verkningsmekanism

Kanakinumab är en antikropp och så kallad interleukinhämmare som binds specifikt till IL 1-beta (interleukin 1-beta) och neutraliserar dess aktivitet, genom att blockera interleukinets interaktion med IL 1-receptorer. Därmed förhindras IL1-beta-inducerad genaktivering och produktion av inflammatoriska budbärare (mediatorer).

---

<sup>a</sup> även kallat systemisk inflammatorisk sjukdom med neonatal debut (NOMID<sup>a</sup>)

<sup>b</sup> tidigare benämnt familjär köldurtikaria (FCU).

### 1.1.3 Dosering/administrering

Rekommenderad dos är 150 mg till patienter med en kroppsvikt >40 kg och 2 mg/kg till patienter med en kroppsvikt  $\geq 15$  kg och  $\leq 40$  kg. Dosen injiceras subkutant som en engångsdos var 8:e vecka.

En andra dos av Ilaris (150 mg eller 2 mg/kg) kan övervägas om tillfredsställande kliniskt svar inte har uppnåtts sju dagar efter behandlingsstart (tillbakagång av hudutslag och andra allmänna inflammatoriska symtom). Om ett fullständigt behandlingssvar därefter uppnås, bör den högre dosregimen om 300 mg eller 4 mg/kg bibehållas.

### 1.1.4 Biverkningar

Exempel på vanliga eller mycket vanliga biverkningar för kanakinumab är nasofaryngit (Inflammation i näs- och svalgrummet), yrsel (vertigo), reaktion på injektionsstället och infektioner såsom infektion i övre luftvägarna och urinvägsinfektion

### 1.1.5 Aktuella behandlingsrekommendationer

IL-1-hämmare har visat sig kunna minska inflammationer, utslag, feber, smärta och trötthet vid alla formerna av CAPS. IL-1 hämmare har i vissa fall också kunnat förbättra hörseln och minska inlagringen av amyloid, medan benöverväxten i lederna inte tycks påverkas. Det är viktigt att starta behandlingen tidigt i livet, innan inflammationen har gett bestående skador. Den dos som krävs för att dämpa inflammationen varierar kraftigt från individ till individ. [1] Enligt företaget krävs troligen en livslång behandling för att bibehålla uppnådd förbättring (remission) och undvika uppkomsten av bestående, handikappande skador.

Det finns inga nationella behandlingsrekommendationer från till exempel Socialstyrelsen eller Läkemedelsverket för behandlingen av CAPS, men i Socialstyrelsens kunskapsdatabas för ovanliga sjukdomar [1] nämns både kanakinumab (Ilaris) och en annan interleukinhämmare; anakinra (Kineret) som behandlingsalternativ.

Även internationella källor såsom The American College of Rheumatology (ACR) nämner både Kineret och Ilaris i sin allmänna patientinformation om CAPS. TLV har kontaktat ACR för att höra om det finns några officiella behandlingsrekommendationer eller vårdprogram i USA men har inte fått något svar.

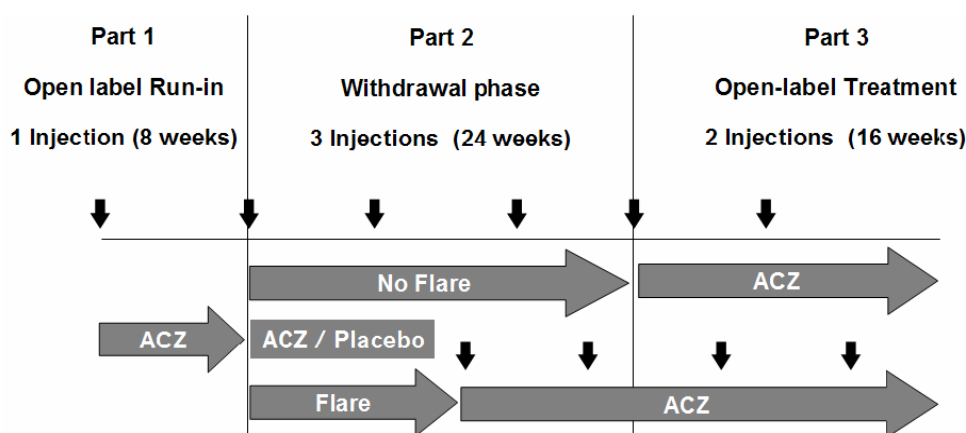
## 1.2 Klinisk dokumentation som ligger till grund för den hälsoekonomiska bedömningen

Huvudstudien [2] som ligger till grund för det hälsoekonomiska resonemanget är en 48-veckors, multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie uppdelad i tre faser enligt Figur 1. Studien utvärderade kanakinumab och dess utsättningseffekt hos patienter med CAPS.

Studien inleddes med att alla patienter fick en injektion med kanakinumab (fas 1) följt av en åtta veckors observationsperiod. Fas två av studien var dubbelblind och de patienter som uppnått fullständig respons<sup>c</sup> av den inledande kanakinumabinjektionen randomiserades till kanakinumab eller placebo var 8:e vecka under 24 veckor. I den tredje och avslutande fasen av studien fick alla patienter kanakinumab var 8:e vecka i 16 veckor. De patienter som fick återfall under fas 2 övergick till fas 3 vid tiden för återfallet.

<sup>c</sup> Fullständig respons=ingen eller minimal sjukdomsaktivitet enligt behandlande läkare, inga eller minimalt med utslag samt CRP och SAA (Serum amyloid A) inom normala referensintervall (<10mg/L)

Figur 1 Schematisk översikt av studieupplägget



Trettiofem patienter inkluderades i studien, men tre av patienterna påbörjade aldrig fas två. Tretton av de sexton patienterna (81%) i placebogruppen fick återfall medan alla i kanakinumabgruppen fortsatte svara med full respons på behandlingen ( $p < 0,001$ ). Av de 31 patienter som slutligen inkluderades i fas 3 uppvisade (enligt behandlande läkare) 30 patienter ingen eller minimal sjukdomsaktivitet vid studiens slut och en patient mild sjukdomsaktivitet. En översikt av studieresultaten presenteras i Tabell 1 och Figur 2.

Tabell 1 Resultat

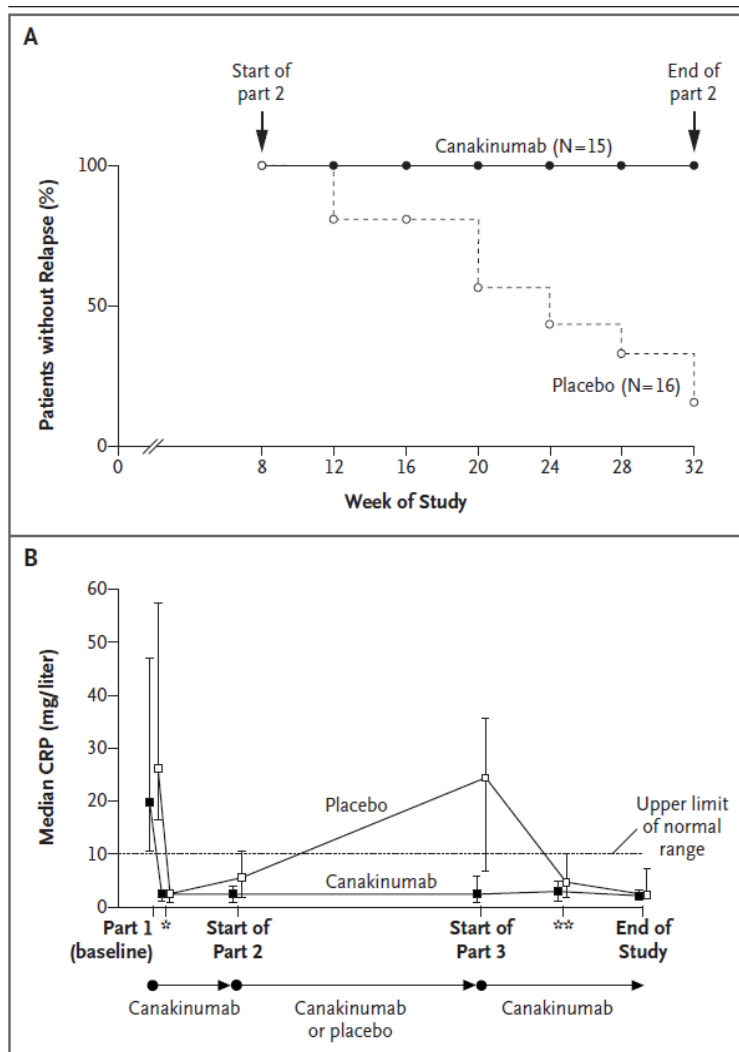
	Kanakinumab	Placebo
Medelålder	34,3±14,4	33,4±16,1
Kvinnor/män (%)	14(93) / 1 (7)	7 (44)/9 (56)
Tidigare behandling med Kanakinumab	4(27)	3 (19)
Tidigare behandling med anakinra	5 (33)	8 (50)

Två patienter avbröt studien på grund av allvarliga biverkningar i fas 3 av studien. Den ena på grund av allvarlig urinvägsinfektion och den andra på grund av vertigo och akut glaukom (stängd kammavinkel) båda symptomen för den sistnämnde patienten ansågs vara relaterade till grundsjukdomen, CAPS. Den enda biverkan som var signifikant vanligare i kanakinumabgruppen var troliga infektioner (suspected infections).

**TLV sammanfattar:** Uppskattningsvis finns cirka 10 patienter i Sverige med CAPS. Ilaris (kanakinumab) är en IL 1-beta hämmare som visat sig minska symptomen och dess följdfejder vid CAPS. Den studie som ligger till grund för den hälsoekonomiska bedömningen visade på goda resultat för behandling med kanakinumab.

I studien var en majoritet av de inkluderade kvinnor men enligt artikelförfattarna är det osannolikt att skillnaden har någon betydelse för resultatet då det inte har observerats några skillnader mellan könen i tidigare studier vad gäller molekylära egenskaper, symtom, eller behandlingssvar hos patienter med CAPS.

**Figur 2 A. Andel återfallsfria patienter i Fas 2 (vecka 8-32)  
B. Medianvärden för CRP**



### 1.3 Jämförelsealternativ

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

Företaget bedömer att bästa möjliga omvårdnad är det mest relevanta jämförelsealternativet.

**TLV:s bedömning:** Inkommet material bygger på ett mycket litet patientantal och företaget uppger att endast tre patienter behandlas i Sverige, idag.

Ilaris godkändes den 20 mars 2007 som ett säräkemedel med indikationen CAPS av EMA. Denna status upphävdes på företagets egen begäran i december 2010. Samma år beviljade FDA Kineret (anakinra) säräkemedelsstatus i USA på indikationen CAPS. Kineret godkändes i Sverige redan 2002 men saknar dock CAPS som godkänd indikation.



Enligt den expert<sup>d</sup> på området som TLV varit i kontakt med användes andra interleukin-1 hämmare, t ex Kineret, till patienterna innan Ilaris fanns på marknaden. I dag används både Kineret och Ilaris vid CAPS eftersom det finns både för- och nackdelar med båda läkemedlen.

TLV godtar företagets jämförelsealternativ men har valt att, trots att Kineret saknar godkänd indikation för CAPS i Sverige, även presentera läkemedelskostnaderna för Kineret, som en referens till priset för Ilaris. Vi gör detta då vår förståelse är att Kineret används till viss grad i praktiken. Eftersom Kineret har CAPS som godkänd indikation utomlands bör den även kunna anses ha tillfredsställande säkerhetsdata för den aktuella patientgruppen. TLV har dock ingen uppfattning om eventuella skillnader i behandlingseffekt mellan Ilaris och Kineret varför den angivna prisuppgiften för Kineret ska ses som en information.

Värt att nämna i sammanhanget är att Kineret injiceras subkutant en gång om dagen, jämfört med Ilaris som injiceras subkutant en gång var åttonde vecka. Enligt en nyligen publicerad review-artikel [3] kan dock anakinras (Kineret) korta halveringstid (och därmed behovet av dagliga injektioner) i kombination med smärtsamma reaktioner kring injektionsstället begränsa dess användning på en livstidsbasis.

---

<sup>d</sup> Samma expert rekommenderades av både företaget och Svenska Läkaresällskapet. TLV har inte kontrakterat experten i fråga utan endast ställt generella frågor om CAPS och dess behandling via telefon. Experten har inte haft tillgång till något av det material företaget har lämnat till TLV.

## 2 Hälsoekonomisk bedömning

---

För en introduktion till hälsoekonomi och hälsoekonomiska bedömningar hänvisas till bilaga 1.

Företaget har inte gjort någon fullständig hälsoekonomisk analys eller modellering med hänvisning till det ringa antalet behandlade patienter samt brist på tillförlitliga data att basera en modell på. TLV baserar därför sin bedömning på befintligt underlag.

### 2.1 Kostnader

Listpris för Ilaris 150 mg x 1 är 117 426 kronor (AUP). Ilaris ska administreras var 8:e vecka, det vill säga 6,5 ggr per år vilket ger en årskostnad på 763 269 kronor (för patienter vars vikt är över 40 kg).

Företaget gör antagandet att patienter med CAPS i medeltal skulle behöva uppsöka vård för behandling av en exacerbation<sup>e</sup> en gång per månad och att kostnaden för varje vårdtillfälle skulle uppgå till 5 000 kronor. Detta skulle leda till årliga sjukvårdkostnader om 60 000 kronor som skulle kunna undvikas vid behandling med Ilaris.

Behandling med Ilaris skulle ge en årlig ökning av direkta kostnader med strax över 700 000 kronor per år för varje patient. Behandlingen är livslång.

Företaget hänvisar även till potentiella långsiktiga ekonomiska konsekvenser som kan orsakas av följsjukdomar/handikapp och som kan undvikas med hjälp av behandling med Ilaris, liksom påverkan på indirekta kostnader. Man menar dock att dessa är svåra att beräkna med någorlunda god precision.

Vad avser indirekta kostnader hänvisar företaget till en studie som undersökte hur sjukdomen påverkade arbetsförmågan hos 27 patienter med FCAS: 78% meddelade att sjukdomen påverkade deras arbete, 37% rapporterade att de varit tvungna att avsluta ett eller flera arbeten på grund av sin sjukdom och 26% svarade att deras sjukdom ledde till frånvaro från arbete. [4].

### 2.2 Effekt

Företaget konstaterar att även data kring livskvalitet är begränsad. Företaget refererar till en studie (D2304) i vilken livskvalitetsdata från SF-36 rapporteras. Företaget skattar detta till att motsvara en nyttoförlust vid exacerbationer motsvarande -0.04 under 48 veckor.

### 2.3 Kostnadseffektivitet

Företaget menar:

*”Skulle man på basis av denna begränsade mängd information göra en väldigt förenklad kostnadseffektberäkning blir kostnad per QALY sannolikt hög om man begränsar kalkylen till ett kort tidsperspektiv.”*

---

<sup>e</sup> Exacerbation = Försämring av sjukdom

**TLV:s bedömning:** TLV menar att kostnaden per QALY för behandling av CAPS med Ilaris med största sannolikhet kommer att överstiga en eller flera miljoner kronor per QALY. De direkta merkostnaderna för behandling med Ilaris är över 700 000 kronor per år och hälsovinsten förefaller måttlig enligt företagets redovisade data. Indirekta kostnader är svåra att kvantifiera i och med att data saknas, men de data som företaget hänvisar till indikerar att en viss andel patienter kan återgå eller förbli på arbetsmarknaden med behandling. Mot bakgrund av kostnaden för Ilaris påverkas dock kostnadseffektkvoten inte på ett avgörande sätt. Sammantaget leder detta till en kostnadseffektkvot som med största sannolikhet överstiger en miljon kronor. Det är inte orimligt att anta att sjukare patienter erhåller en högre behandlingsvinst. Kostnaden per vunnen QALY blir ändå förhållandevis hög.

Jämfört med bästa möjliga omvårdnad hade en komplett kostnadseffektanalys behövt ta hänsyn till konsekvenserna av långsiktiga skador på grund av sjukdomen som till exempel syn-/hörselnedsättning, nedsatt intellektuell kapacitet, ledsador eller njurskada med eventuell dialys eller transplantation som följd. Behandling med Ilaris (eller andra IL-1 hämmare) skulle kunna leda till att en del av komplikationerna kan undvikas. I så fall förhindras en del framtida kostnader och förluster av livskvalitet för patienterna.

Vilket jämförelsealternativ som anses vara det mest relevanta vid beräkning av kostnadseffektivitet är av avgörande betydelse. I företagets argumentation är jämförelsealternativet bästa möjliga omvårdnad.

Kineret (anakinra) är en IL-1 hämmare som nämns i Socialstyrelsens kunskapsdatabas om ovanliga diagnoser som en möjlig alternativ behandling. Enligt den expert som TLV varit i kontakt med är behandlingsdosen med Kineret, vid CAPS, till barn (1-) 2 mg/kg. Dock behövs dosen ofta höjas en del, i vissa svåra fall upp till 8-10 mg/kg. Dosen kan ibland behöva delas upp till 2 behandlingstillfällen per dygn. Hos vuxna är initialdosen 100 mg/dygn men doser upp till 400 mg/dygn har givits i svåra fall.

TLV har som vi tidigare nämnt ingen kunskap om eventuella skillnader i behandlingseffekt mellan Ilaris och Kineret. Nedan angivna kostnadsuppgifter för Kineret ska därför ses som en kompletterande information och inte som ett jämförelsealternativ.

Om man räknar på en dos på 100mg/dygn (enda tillgängliga beredningsformen, 100 mg förfylld spruta) blir en årskostnaden för Kineret på knappt 112 000 kronor, vilket är väsentligen mindre än för Ilaris. En dos på 400mg/dygn ger en årskostnad på knappt 450 000 kronor. Som vi tidigare nämnt kan dock behovet av dagliga injektioner i kombinationer med smärtsamma reaktioner kring injektionsstället begränsa dess användning på en livstidsbasis.

### 3 Kommentarer från myndigheter

I syfte att en kvalitetsgranska materialet skickar TLV sitt kunskapsunderlag till Läkemedelsverket, SBU och Socialstyrelsen för synpunkter

Synpunkter från Läkemedelsverket:

"Läkemedelsverket noterar att TLV i sin kostnadsjämförelse har refererat till anakinra (Kineret) använt utanför den godkända indikationen - behandling av reumatoid artrit hos vuxna. Anakinra har inte studerats i den tilltänkta behandlingspopulationen, dvs. data rörande effekt och säkerhet vid behandling av CAPS saknas. Läkemedelsverket anser att det vore rimligare att göra kostnadsjämförelse mot bästa möjliga omvårdnad eller annan godkänd behandling för CAPS, t.ex. arcalyst (Rilonacept).

Socialstyrelsens kunskapsdatabas för ovanliga diagnoser anges som stöd för behandling av CAPS med Kineret. De behandlingsalternativ som refereras till i databasen inkluderar såväl icke godkända som godkända behandlingar och kan inte betraktas som behandlingsriktlinjer."

Synpunkter från SBU:

" Vår generella bedömning är att TLV:s bedömning av effekter och kostnader är rimliga."

Synpunkter från Socialstyrelsen:

- "Såsom TLV påpekar är jämförelsealternativet "bästa omvårdande behandling". "Head-to-head" studier mot annan IL-1 receptorantagonist, t.ex. anakinra (off-label läkemedel vid CAPS) saknas i litteraturen vilket försvårar bedömningen."
- "Att ett sjukdomstillstånd är sällsynt medför små studier där konklusioner försvåras av en låg statistisk power. Framöver kan dock patientgruppen för läkemedlet ifråga komma att utvidgas (kliniska prövningar avseende gikt, reumatoid artrit och typ2 diabetes pågår) vilket kan förväntas generera mer säkerhetsdata. "
- "Patientsäkerhetsaspekten avseende eventuella biverkningar (t.ex. associerade infektioner) vid långtidsbehandling är ju en fråga som behöver belysas generellt för anti-IL-1 $\beta$ -terapi. Risk/Nytta ratio avseende långtidsbehandling av olika typerna av CAPS och speciellt gruppen barn <4 år kommer förhoppningsvis bättre kunna definieras framöver. "

**TLV:s kommentar:** Efter att TLV rådfrågat sin expert om dosering av anakinra vid CAPS har vi istället valt att ange dessa uppgifter istället för dosering vid reumatoid artrit i kunskapsunderlaget.

Som Läkemedelsverket mycket riktigt framhåller skulle rilonacept vara ett bättre jämförelsealternativ än kineret (anakinra). Rilonacept tillhandahålls dock inte i Sverige för närvarande och företaget har vad vi känner till ingen företrädare i Sverige. Därför har vi valt att presentera kostnaden för Kineret som en referens till priset för Ilaris trots att den saknar indikation för CAPS i Sverige. Den 29 oktober, efter att Läkemedelsverket inkommit med sina synpunkter kom ett offentligt uttalande från EMA där man meddelar att försäljningstillståndet för Rilonacept Regeneron dras tillbaka [5].

## 4 Referensförteckning

---

- [1] Socialstyrelsen, "Kryopyrinassocierade periodiska syndrom, CAPS," Socialstyrelsen, Stockholm, 2011.
- [2] J. Lachmann Helen, I. Kone-Pout, J. B. Kuemmerle-Deschner, S. L. H. E. Kieron, P. Quartier, X. Gitton, A. Widmer, N. Patel och P. N. Hawkins, "Use of Canakinumab in the CyropyrinAssociated Periodic Syndrome," *N Engl J Med* , vol. 360, nr 23, pp. 2416-2425, 2009.
- [3] I. Konté-Paut och M. Piram, "Targeting interleukin-1 in CAPS (cyropyrin-associated periodic) syndromes. What did we learn?," *Autoimmunity Reviews*, vol. 12, pp. 77-80, 2012.
- [4] B. Stych och D. Dobrovolny, "Familial cold auto-inflammatory syndrome (FCAS): characterization of symptomatology and impact on patients' lives.," *Curr Med Res Opin.*, vol. 24, nr 6, pp. 1577-82, 2008.
- [5] European Medicines Agency, "Public statement Rilonacept Regeneron (Rilonacept) Withdrawal of marketing authorisation in the European Union," 29 10 2012. [Online]. Available:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Public\\_statement/2012/10/WC500134461.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2012/10/WC500134461.pdf). [Använd 1 11 2012].

## **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 behoven är störst.

- **Kostnadseffektivitet:** Vid val mellan olika verksamhetsområden eller åtgärder bör man eftersträva en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och höjd livskvalitet.

Det är när sammanvägningen mellan de olika principerna görs som betalningsviljan fastställs för vårdbehovet som behandlingen tillgodoser, alltså vilken nivå på ökad kostnad per QALY som kan accepteras. 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.