

Benlysta (belimumab)

Hälsoekonomiskt kunskapsunderlag

Utvärderad indikation:

Som tilläggsbehandling hos vuxna patienter med aktiv, autoantikroppspositiv Systemisk Lupus Erythematosus (SLE) med en hög grad av sjukdomsaktivitet (t.ex. positivt anti-dsDNA och lågt komplement) trots standardterapi.

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
t.f. Generaldirektör, TLV

Projektgrupp:
Gustaf Befrits (hälsoekonom), Kajsa Corcoran och Magnus Köping-Höggård (medicinska utredare) och Johanna Mörnefält (jurist).

Vetenskapliga experter:
Vetenskapliga experter i ärendet har varit Anders Bengtsson, överläkare, docent, Skånes Universitetssjukhus, Lund och Egidija Sakiniene, överläkare, PhD, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg. De 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: GlaxoSmithKline AB

Diarienummer: 1699/2012

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

1 TLV:s bedömning och sammanfattning

- Benlysta (belimumab) är indicerat som tilläggsbehandling hos vuxna patienter med aktiv, autoantikroppspositiv Systemisk Lupus Erythematosus (SLE) med en hög grad av sjukdomsaktivitet (definierat t.ex. med biomarkörerna positivt anti-dsDNA och lågt komplement) trots standardterapi.
- SLE är en autoimmun sjukdom som innebär att immunförsvaret angriper den egna kroppen. Sjukdomen kan variera mycket från person till person och även för en enskild individ över tiden. Flera olika organ kan drabbas. Oftast uppträder symptomen i skov (perioder). Varje skov kan vara olika svårt och drabba olika organ. Tiden mellan skoven kan vara symptomfri.
- Benlysta är en human monoklonal antikropp som specifikt binder till och hämmar den biologiska aktiviteten av B Lymphocyte Stimulator (BLyS). En hämning av BLyS leder till att antalet B-celler minskar och därmed minskar nivåerna av autoantikroppar.
- BLISS-studierna (BLISS-76 och BLISS-52) utvärderade effekt och säkerhet av Benlysta som tillägg till standardbehandling. Studierna var placebokontrollerade och omfattade totalt 1684 patienter. Primärt effektmått efter ett års behandling var SLE Responder Index (SRI). SRI är ett sammansatt effektmått som mäter förbättringar av sjukdomsaktiviteten utan att något organsystem eller patientens totala tillstånd får påverkas negativt i någon större utsträckning.
- Patienter med hög sjukdomsaktivitet (t.ex. de med positivt anti-dsDNA) hade störst nytta av Benlysta.
- De vanligaste biverkningarna i BLISS-studierna var illamående, diarré och feber.
- Den hälsoekonomiska modellen utvärderar kostnadseffektiviteten av behandling med Benlysta som tillägg till standardbehandling i förhållande till endast standardbehandling för en population med hög sjukdomsaktivitet som är biomarkörpositiva samt behandlas med kortikosteroider.
- Den population som modelleras är inte identisk med indikationen. Det är därmed inte klarlagt att kostnaden per QALY i hela den population som omfattas av indikationen överensstämmer med den kostnad per QALY som företagets hälsoekonomiska modell genererar.
- Kostnaden per vunnet QALY för behandling med Benlysta bedöms vara minst 980 000 kronor i den population som utvärderas i modellen.
- Priset för Benlysta som används i den hälsoekonomiska modellen är AUP, 1766 kronor för 120 mg förpackning och 5777 kronor för 400 mg förpackning.
- Modellen förefaller robust. Känslighetsanalyser visar att det finns en hög osäkerhet gällande antaganden om omfattningen av behandlingens tidsrymd samt avhoppsfrekvens, det vill säga andel patienter som upphör med behandling med belimumab.

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

Innehåll

1	TLV:s bedömning och sammanfattning	iii
2	Klinisk sammanfattning	1
2.1	Sjukdomen	1
2.2	Läkemedlet	1
2.2.1	Indikation	1
2.2.2	Verkningsmekanism	1
2.2.3	Dosering/administrering	2
2.2.4	Biverkningar	2
2.3	Klinisk dokumentation som ligger till grund för den hälsoekonomiska modellen	2
2.3.1	Metod	2
2.3.2	Resultat	3
2.4	Aktuella behandlingsrekommendationer och jämförelsealternativ	7
2.4.1	Aktuella behandlingsrekommendationer	7
2.4.2	Jämförelsealternativ	7
3	Hälsoekonomisk modell	8
3.1	Beskrivning av modellen	8
3.1.1	Perspektiv	13
3.1.2	Tidshorisont och diskontering	13
3.1.3	Patientgrupp i modellen	13
3.1.4	Klinisk effekt	14
3.1.5	Biverkningar	16
3.1.6	Hälsorelaterad livskvalitet	17
3.2	Kostnader och resursutnyttjande	17
3.2.1	Kostnader för läkemedlet	17
3.2.2	Vårdkostnader, resursutnyttjande samt indirekta kostnader	17
3.3	Validering av modellen	18
4	Resultat – Kostnad per vunnet QALY	20
4.1	TLV:s grundscenario	20
4.2	TLV:s känslighetsanalyser	21
4.3	Företagets grundscenario	21
4.4	Företagets känslighetsanalyser	22
4.5	Osäkerhet i resultaten	22
5	Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer	23
6	Kommentarer från vetenskapliga experter och myndigheter samt företaget.	24
7	Övrig information	25
8	Referensförteckning	26

2 Klinisk sammanfattning

SLE står för Systemisk Lupus Erythematosus. I Sverige lever mellan 6 000–8 000 människor med SLE och 80-90 procent av dessa är kvinnor. Varje år insjuknar cirka 400 personer.

2.1 Sjukdomen

SLE är en inflammationssjukdom som innebär att immunförsvaret angriper den egna kroppen, en så kallad autoimmun sjukdom. Sjukdomen kan variera mycket från person till person och även för en enskild individ över tiden. Flera olika organ kan drabbas. Oftast uppträder symptomen i skov (perioder). Varje skov kan vara olika svårt och drabba olika organ. Tiden mellan skoven kan vara symptomfri.

Feber, minskad aptit, viktnedgång samt en onormal trötthet som inte försvinner oavsett hur mycket man sover hör till de mer allmänna symptomen. Ledvärk och ledinflammation (artrit) drabbar över 90 procent av dem som har SLE. Det är också vanligt med hudsymptom, alltifrån lindriga utslag till svåra manifestationer som kan ge ärrbildning.

Ett hudsymptom som är typiskt för SLE är rodnande utslag med en speciell form som uppträder på hals, överarmar och bål. Denna form av sjukdomen kallas subakut kutan lupus (SCLE^a).

Inflammation i lungsäcken drabbar nästan hälften av alla med SLE någon gång. En annan komplikation är hjärtsäcksinflammation. SLE kan påverka blodets celler på olika sätt. Det kan ge anemi (blodbrist) och minskat antal vita blodkroppar och blodplättar. Vaskulit (inflammation i blodkärlen) förekommer också och kan leda till försämrad blodtillförsel i bland annat hjärnan. Även risken att drabbas av blodpropp kan vara förhöjd.

Ungefär en tredjedel av de som har SLE drabbas någon gång av inflammation i njurarna (nefrit). Man kan också få symptom från nervsystemet som till exempel huvudvärk, minnes-svårigheter och nedsatt inlärningsförmåga. Psykiska symptom som nedstämdhet och ångest är vanliga vid SLE. Epilepsi och akuta förvirringstillstånd, så kallade psykoser, är ovanliga men kan förekomma. Sjukdomen kan även angripa lungvävnaden och orsaka inflammation i alveoler (lungblåsorna där syrgas diffunderar in i blodet och koldioxid diffunderar ut) som yttrar sig som andfåddhet och andnöd.

2.2 Läkemedlet

Belimumab (belimumab) är ett nytt biologiskt läkemedel som kan ges till patienter med SLE som har symptom trots en individanpassad underhållsbehandling (standardterapi). Standardterapi inkluderar (enbart eller i kombination): kortikosteroider, antimalariamedel, NSAID-preparat eller andra immunosuppressiva medel. Effekt och säkerhet har undersökts i två randomiserade kliniska fas-3-studier (se avsnitt 2.3). Resultaten visar att patienter med en hög sjukdomsaktivitet (t.ex. de med positivt anti-dsDNA, vilket är en biomarkör) har bäst nytta av behandlingen.

2.2.1 Indikation

Belimumab är indicerat som tilläggsbehandling hos vuxna patienter med aktiv, autoantikroppspositiv Systemisk Lupus Erythematosus (SLE) med en hög grad av sjukdomsaktivitet (t.ex. positivt anti-dsDNA och lågt komplement) trots standardterapi. [1]

2.2.2 Verkningsmekanism

Belimumab är en human monoklonal antikropp som specifikt binder till och hämmar den biologiska aktiviteten av B Lymphocyte Stimulator (BLyS). En hämning av BLyS leder till att antalet B-celler minskar och därmed minskar nivåerna av auto-antikroppar.

^a Subacute cutaneous lupus erythematosus

BlyS-nivåerna är förhöjda hos patienter med SLE och andra autoimmuna sjukdomar. Det finns ett samband mellan BlyS-nivåer i plasma och sjukdomsaktivitet för SLE. Det är inte känt i vilket förhållande BlyS-nivåerna bidrar till patofysiologin^b hos SLE. [1-4]

2.2.3 Dosering/administrering

Belimumab ges som intravenös infusion. Den rekommenderade dosen är 10 mg per kilo kroppsvikt dag 0, 14 och 28 samt var 28:e dag därefter. Om ingen förbättring av sjukdomen kan ses efter sex månader ska man överväga att avbryta behandlingen med belimumab.

Administrering av belimumab kan orsaka allvarliga eller livshotande överkänslighetsreaktioner och infusionsreaktioner. Belimumab ska därför ges i en miljö där det finns resurser tillgängliga för att behandla sådana reaktioner omedelbart. Patienten ska stanna kvar under klinisk övervakning en längre tidsperiod (flera timmar), efter åtminstone de två första infusionerna. [1]

2.2.4 Biverkningar

Säkerheten för belimumab hos patienter med SLE har utvärderats i tre placebokontrollerade studier. [5]

Patienterna fick belimumab 10 mg/kg kroppsvikt dag 0, 14, 28 och sedan var 28:e dag i 52 veckor. Huvuddelen av patienterna fick också samtidigt en eller flera av följande behandlingar för SLE: kortikosteroider, immunmodulatoriska läkemedel, anti-malariamedel, icke-steroidala anti inflammatoriska läkemedel (NSAID).

Biverkningar rapporterades för 93 procent av de patienter som behandlats med belimumab som tillägg till standardterapi och för 92 procent av de patienter som behandlats med placebo som tillägg till standardterapi. Illamående, diarré och feber var de oftast rapporterade biverkningarna som sågs hos ≥ 10 procent av patienterna som behandlats med belimumab som tilläggsbehandling till standardterapi, och en frekvens på ≥ 1 procent mer än placebo.

Andelen patienter som avbröt behandlingen på grund av biverkningar var 7 procent både för belimumabbehandlade och placebobehandlade patienter. Förekomsten av infusionsreaktioner och överkänslighetsreaktioner var 17 procent i gruppen som fick belimumab och 15 procent i gruppen som fick placebo. Av dessa var det 1 procent respektive 0,3 procent som krävde att behandlingen avbröts permanent. [1]

2.3 Klinisk dokumentation som ligger till grund för den hälsoekonomiska modellen

2.3.1 Metod

Effekten av belimumab utvärderades i två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier [3, 4], BLISS-76 och BLISS-52, på totalt 1 684 patienter med en klinisk diagnos på SLE. BLISS-76 genomfördes främst i Nordamerika och Västeuropa medan BLISS-52 genomfördes i Sydamerika, Östeuropa, Asien och Australien. De två studierna hade samma design, förutom att BLISS-76 var en 76-veckorsstudie och BLISS-52 var en 52-veckorsstudie. I båda studierna utvärderades det primära effektmåttet vid 52 veckor.

^b Patofysiologi är läran om sjukdomsmekanismer, om hur funktionen i olika fysiologiska system påverkas av sjukdom och kan påverkas av olika behandlingar.

Primärt effektmått var SLE Responder Index (SRI), ett sammansatt effektmått som mäter förbättringar av sjukdomsaktiviteten utan att något organsystem eller patientens totala tillstånd får påverkas negativt i någon större utsträckning. För att klassas som responder måste samtliga av följande kriterier vara uppfyllda vid vecka 52 jämfört med vid studiens start:

- ≥ 4 poängs reduktion av SELENA SLEDAI^c-poängen och
- inget nytt BILAG^d A organomänpoäng eller 2 nya BILAG B organomänpoäng och
- ingen försämring ($>0,30$ poängs ökning) av PGA-poäng^e

Patienterna som inkluderades i studierna hade aktiv SLE-sjukdom definierad som en SELENA SLEDAI-poäng på ≥ 6 och positiva testresultat för anti-nukleär antikropp (ANA). Patienter som hade svår aktiv lupus nefrit och patienter som hade svår aktiv lupus i centrala nervsystemet (CNS) exkluderades.

Vid studiens start hade 52 procent av patienterna hög sjukdomsaktivitet (SELENA SLEDAI-poäng ≥ 10) och för majoriteten av patienterna var mukokutana och muskuloskeletala organområden angripna (59 procent respektive 60 procent). Patienterna stod på en stabil SLE-behandling bestående av (enbart eller i kombination): kortikosteroider, antimalariamedel, NSAID-preparat eller andra immunosuppressiva medel innan studien startade. Den procentuella fördelningen av patienter som fick olika behandlingar skiljde sig något mellan studierna, främst vad gäller kortikosteroid i måttlig till hög terapeutisk dos ($>7,5$ mg prednison per dag; 46 procent respektive 69 procent) samt immunosuppressiva läkemedel (56 procent respektive 42 procent).

2.3.2 Resultat

I BLISS-76 uppfylldes kriterierna för SRI hos 43,2 procent av patienterna som behandlades med belimumab och 33,8 procent av patienterna som behandlades med placebo ($p=0,021$). I BLISS-52 var motsvarande siffror 57,6 procent för belimumabgruppen respektive 43,6 procent för placebogruppern ($p=0,0006$). I en poolad analys av de båda studierna tillsammans blev siffrorna 50,6 procent för belimumabgruppen och 38,8 procent för placebogruppern ($p=0,0001$). Se vidare Tabell 1. I Tabell 2 redovisas resultaten för enskilda komponenter av SRI.

Analys av det primära effektmåttet i förspecificerade undergrupper visade att patienter med högre sjukdomsaktivitet hade en större nytta av belimumab. Den största fördelen iaktogs hos patienter med SELENA SLEDAI-poäng ≥ 10 , patienter som behövde kortikosteroider och patienter med låga komplementnivåer och positivt anti-dsDNA vid baslinjen. Dessa resultat låg till grund för den indikation belimumab har.[5][6] I Tabell 3 redovisas resultaten för patienter som hade lågt komplement och positivt anti-dsDNA när studien startade. Av dessa hade 64,5 procent en SELENA-SLEDAI-poäng ≥ 10 .

I en poolad analys av de två studierna noterades följande resultat på sekundära effektmått:

^c SELENA=Safety of Estrogens in Systemic Lupus Erythematosus National Assessment
SLEDAI=Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

^d British Isles Lupus Assessment Group

^e Physician's Global Assessment

- Andelen patienter som kunde sänka sin steroiddos med minst 25 procent till en dos motsvarande prednison $\leq 7,5$ mg/dag under vecka 40 till och med 52 var 17,9% i gruppen som fick belimumab och 12,3 % i gruppen som fick placebo (p=0,0451).
- Svåra skov^f observerades hos 15,6% i gruppen som erhöll belimumab jämfört med 23,7% i gruppen som fick placebo (p=0,0011).
- Mediantiden till det första skovet var fördröjd i gruppen som fick belimumab jämfört med gruppen som fick placebo: 110 jämfört med 84 dagar (p=0,012).
- Belimumab visade en förbättring av trötthet jämfört med placebo mätt med FACIT trötthetsskalan. Den genomsnittliga poängförändringen vid vecka 52 från baslinjen är signifikant större med belimumab jämfört med placebo: 4,70 jämfört med 2,46 (p=0,0006).

Tabell 1 Svarefrekvens SLE Responder Index (SRI) vid vecka 52

Svar	BLISS-76		BLISS-52		BLISS-76 och BLISS-52 poolade	
	Placebo* (n=275)	Belimumab 10 mg/kg* (n=273)	Placebo* (n=287)	Belimumab 10 mg/kg* (n=290)	Placebo* (n=562)	Belimumab 10 mg/kg* (n=563)
SRI	33,8 %	43,2 % (p=0,021)	43,6 %	57,6 % (p=0,0006)	38,8 %	50,6 % (p<0,0001)
Observerad skillnad jfrt med placebo		9,4 %- enheter		14,0 %- enheter		11,8 %- enheter
Oddsquot ^g (95 % CI) jfrt med placebo		1.52 (1.07, 2.15)		1.83 (1.30, 2.59)		1.68 (1.32, 2.15)

* inklusive standardterapi/standard of care

^f Skov i SLE definierades enligt det modifierade SELENA SLEDAI SLE Flare Index.

^g Oddsquoten är kvoten av oddset att en händelse inträffar i en grupp (t.ex. personer som blir behandlade med aktiv substans) och oddset att händelsen inträffar i en annan grupp (t.ex. personer som blir behandlade med placebo). En oddsquot större än 1 indikerar att händelsen är mer sannolik att inträffa i den första gruppen.

Tabell 2 Svansfrekvens för komponenter i SRI vid vecka 52

	BLISS-76		BLISS-52		BLISS-76 och BLISS-52 poolade	
	Placebo* (n=275)	Belimumab 10 mg/kg* (n=273)	Placebo* (n=287)	Belimumab 10 mg/kg* (n=290)	Placebo* (n=562)	Belimumab 10 mg/kg* (n=563)
Andel patienter med minskning i SELENA SLEDAI ≥ 4	35,6 %	46,9 % (p=0,006)	46,0 %	58,3 % (p= 0,0024)	40,9 %	52,8 % (p<0,0001)
Andel patienter utan någon försämring enligt BILAG-index	65,1 %	69,2 % (p=0,32)	73,2 %	81,4 % (p=0,018)	69,2 %	75,5 % (p=0,019)
Andel patienter utan någon försämring enligt PGA	62,9 %	69,2 % (p=0,13)	69,3 %	79,7 % (p=0,0048)	66,2 %	74,6 % (p=0,0017)

* inklusive standardterapi/standard of care

Tabell 3 Resultat för patienter med lågt komplement och positivt anti-dsDNA vid baslinjen

Undergrupp	Positivt anti-dsDNA OCH lågt komplement	
BLISS-76 och BLISS-52 poolade data	Placebo (n=287)	Belimumab 10 mg/kg (n=305)
SRI-svarsfrekvens vid vecka 52 Observerad behandlingsskillnad jfirt med placebo	31,7 %	51,5 % (p<0,0001) 19,8 %-enheter
SRI-svarsfrekvens (exklusive komplement- och anti-dsDNA-ändringar) vid vecka 52 Observerad behandlingsskillnad jfirt med placebo	28,9 %	46,2 % (p<0,0001) 17,3 %-enheter
Svåra skov under 52 veckor Patienter som upplevde ett svårt skov Observerad behandlingsskillnad jfirt med placebo Tid till svårt skov [hazard ratio (95 % CI)]	29,6 %	19,0 % (p=0,0038) 10,6 %-enheter 0,61 (0,44, 0,85)
Prednisonminskning med ≥25 % från baslinjen till ≤7,5 mg/dag under vecka 40 till och med 52* Observerad behandlingsskillnad jfirt med placebo	(n=173) 12,1 %	(n=195) 18,5 % (p=0,0964) 6,3 %-enheter
Förbättring av FACIT-trötthetspoäng från baslinjen vid vecka 52 (genomsnitt) Observerad behandlingsskillnad jfirt med placebo (genomsnittlig skillnad)	1,99 poäng	4,21 poäng (p=0,0048) 2,21 poäng
Endast studien BLISS-76	Placebo (n=131)	Belimumab 10 mg/kg (n=134)
SRI-svarsfrekvens vid vecka 76 Observerad behandlingsskillnad jfirt med placebo	27,5 %	39,6 % (p=0,0160) 12,1 %-enheter

* Bland patienter med prednisondos >7,5 mg/dag vid baslinjen

TLV:s kommentar: Både företaget och de kliniska experter som TLV anlitat till utredningen menar att skillnaden i behandlingsresultat mellan de två studierna kan spegla förhållandena för var i världen studierna gjordes. Behandlingstraditionerna och förutsättningarna skiljer sig en del åt. I västvärlden har man kommit längre och sätter till exempel in behandling tidigare i sjukdomsförloppet. Det kan även vara andra faktorer som tillgång till medicin som avgör när och vem som får behandling. Det är troligen resultatet från BLISS-76 som bäst går att tillämpa på svenska SLE-patienter.

En anledning till att ett stort antal patienter som fick placebo uppfyllde SRI är möjligen en effekt av att patienterna under studiens gång fick justera doserna på sin underliggande behandling och därmed kunde optimera effekten och minska eventuella biverkningar.

Eftersom SLE är en så komplex sjukdom har det hittills varit svårt att designa studier som kan visa resultat på ett rättvisande sätt. Det har också saknats enskilda effektmått som kan

översättas till behandlingsresultat på individnivå. BLISS-studierna är de första studier som använt ett sammansatt effektmått som tagits fram i samråd med och accepterats av FDA.

2.4 Aktuella behandlingsrekommendationer och jämförelsealternativ

2.4.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Den medicinska behandlingen har som mål att dämpa symptomen och minska risken för organskada. Nedan sammanfattas standardbehandling enligt Regionala riktlinjer i Skåne.

Vid alla former av SLE används kortikosterider (prednisolon) i tablettform. Behandling med prednisolon är effektivt men ger en rad biverkningar och en ökad risk för organskador vid lång tids användning och höga doser. Det är därför alltid en målsättning att hålla dosen så låg som möjligt.

Läkemedel mot malaria, framför allt hydroxyklorokin används också för att förebygga sjukdomsaktivitet i hud och leder (mild SLE), men kan och bör även vara en del av behandlingen vid svårare former av SLE.

Läkemedel som påverkar immunförsvaret (immunosuppressiva läkemedel) som azatioprin och metotrexat används då behandlingar med malariamedel inte ger tillräcklig effekt (medelsvår SLE).

Vid allvarliga former med sjukdomsaktivitet i njurar och centrala nervsystemet används idag cyklofosamid (alkylerande cytostatika) och mykofenolatmofetil tillsammans med höga doser kortison. I de fall då detta inte har tillräcklig effekt har man provat behandling med det biologiska läkemedlet rituximab, trots att SLE inte är godkänd indikation.

Belimumab är ett alternativ som kan övervägas vid SLE som inte svarar tillräckligt bra på standardbehandling enligt ovanstående. Vid utebliven effekt av behandlingen efter 6 månader bör behandlingen avslutas. [7]

TLV:s kommentar: På flera håll i landet rekommenderas att samma rutiner som för behandling med biologiska läkemedel mot reumatoid artrit (RA) används innan man startar behandling med belimumab. Detta innebär till exempel en behandlingskonferens eller liknande, där flera läkare med specialistkunskaper om SLE deltar. De kliniska experter som TLV anlitat till utredningen poängterar också att trots att det i produktresumén står angivet positivt anti-dsDNA och lågt komplement som indikatorer för behandling så är det i första hand kliniska symptom som är avgörande. De laboratorievärden som anges kan dock vara en del av helhetsbedömningen.

2.4.2 Jämförelsealternativ

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

Företaget bedömer att det är mest relevant att jämföra standardbehandling med tillägg av belimumab med endast standardbehandling.

TLV:s bedömning: TLV bedömer, liksom företaget, att det är relevant att jämföra standardbehandling med tillägg av belimumab med endast standardbehandling. Rituximab utanför indikation är inte ett alternativ eftersom det riktar sig till en patientgrupp som utslöts ur de kliniska studierna av belimumab.

3 Hälsoekonomisk modell

Då ett läkemedel introduceras på marknaden finns oftast begränsat med information, vanligtvis endast resultat från en eller ett par kliniska studier vars uppföljningstid är förhållandevis kort. För att skatta de behandlingsvinster som behandlingen kan ge upphov till bortom den tidsperiod som omfattas av det kliniska underlaget tillämpas som regel modellering vid hälsoekonomiska bedömningar. Så har skett även vid bedömningen av belimumab. För en introduktion till hälsoekonomi och hälsoekonomiska bedömningar hänvisas till bilaga 1.

3.1 Beskrivning av modellen

Det finns ett flertal olika tekniker att tillämpa vid konstruktion av modeller för skattning av framtida behandlingsvinster. I det hälsoekonomiska underlag som TLV erhållit av företaget ingår en så kallad "mikrosimuleringsmodell". Modellen har inte publicerats.

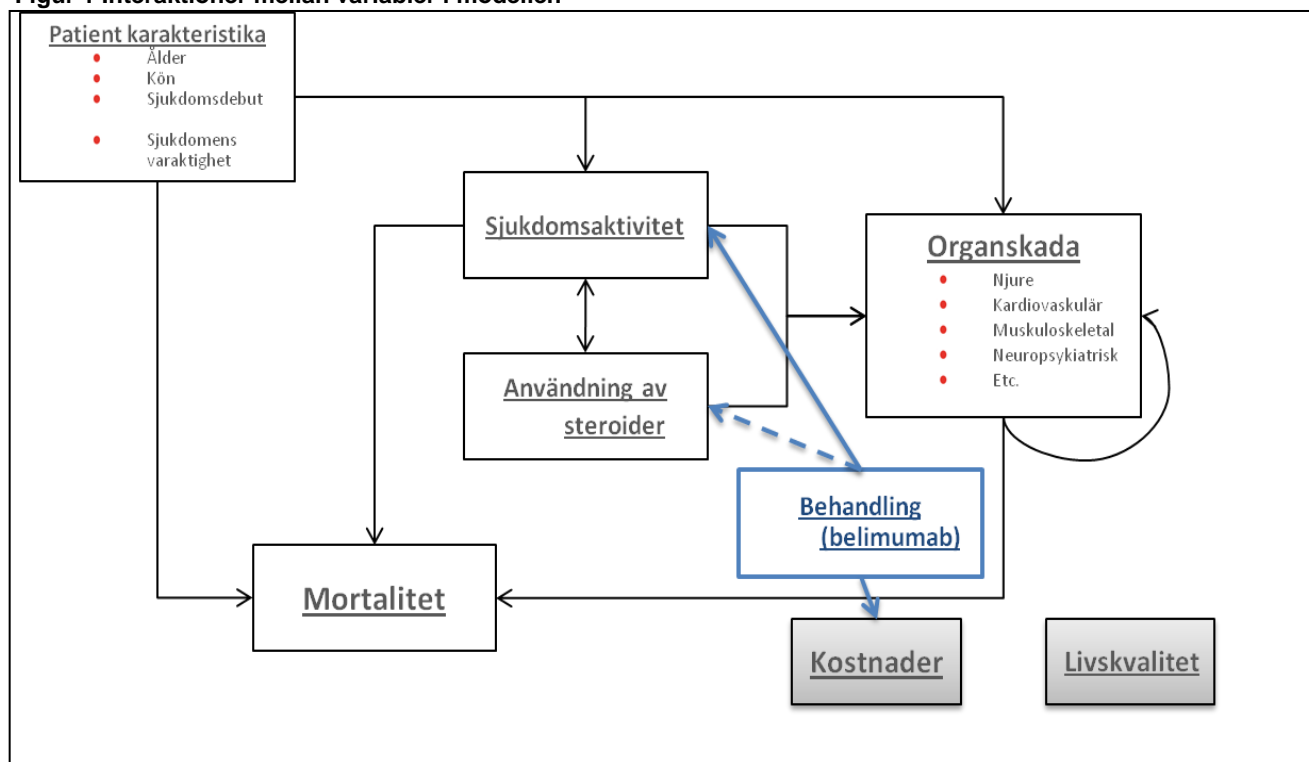
Mikrosimuleringsmodeller kräver förhållandevis mycket data och är till sin tekniska konstruktion komplexa. Det som sker är att modellen, utifrån ett antal variabler som direkt eller indirekt påverkar varandra, simulerar ett stort antal patienters troliga sjukdomsförlopp på individnivå.

Företaget motiverar sitt val av modelleringsmetod med den komplexitet som är en konsekvens av den stora mängd möjliga kombinationer av manifestationer som sjukdomen SLE kan ge upphov till. Företaget menar att andra gängse modelleringsmetoder skulle resultera i modeller som vore orimligt stora och otympliga. Företaget menar också att det är önskvärt att ha mikrosimuleringsmodellens möjlighet till "minne" för att korrekt kunna representera sjukdomsförloppet vid SLE.

I detta fall simuleras interaktionen mellan patientegenskaper, sjukdomsaktivitet, steroidkonsumtion, risk för skada i ett eller flera av de 12 organsystem som potentiellt kan skadas av SLE samt mortalitet.

Modellen drivs primärt av sjukdomsaktivitet vilket antas motsvaras av sänkning av poäng i SS-skalan. Man har också valt att endast modellera utifrån SS-skalan och inte de andra komponenterna i det sammanslagna måttet SRI som varit primär endpoint i BLISS-studierna. Anledningen till detta är enligt företaget att det inte finns tillgängliga långtidsdata från SLE-kohorter där detta mått används. Däremot finns långtidsdata för SLE-kohorter där SS-skalan mätts kontinuerligt, vilket gör det möjligt att extrapolera utifrån detta mått. Ju högre värde på SS-skalan patienten har desto större risk för senare komplikationer i form av organskada.

Figur 1 Interaktioner mellan variabler i modellen



Data från de studier som ligger till grund för modellen, liksom till grund för marknadsföringstillståndet, poolade data från BLISS-52 samt BLISS-76 [3, 4] används för att simulera patienter med vissa egenskaper (karakteristika) då de går in i modellen. Dessa egenskaper styr sedan vilken sjukdomsaktivitet patienten förväntas ha, samt risker för organskada och mortalitet.

I figur 1 åskådliggörs interaktionerna mellan de olika variablerna i modellen. I blått syns även de ställen i modellen där behandling med belimumab påverkar förloppet. Den heldragna linjen indikerar att belimumab antas ha en direkt inverkan på sjukdomsaktiviteten. Användning av steroider interagerar med sjukdomsaktiviteten, och den påverkan belimumab utövar på steroidkonsumtionen är avhängig av den sänkning av sjukdomsaktivitet som uppnås med belimumab, därav den streckade linjen.

Värt att notera är att det primära effektmåttet i BLISS-studierna inte används som effektmått i modellen. I modellen är det istället endast en del av det primära effektmåttet som används, sänkning av SS-skalan. Man modellerar inte heller samma patientpopulation som ingått i studierna utan en subgrupp som uppfyller vissa kriterier, i detta fall patienter som uppvisar vissa sjukdomsspecifika biomarkörer samt behandlas med steroider. Detta motsvarar närmast, men inte helt, den subgrupp av patienter som ingick i studierna som låg till grund för belimumabs indikation.

Företaget menar att denna grupp är representativ för de patienter som behandlas med belimumab i Sverige.

Tabell 4 Medelvärden i modellen

Patientkaraktäristika	Data från poolade BLISS-prövningar	Biomarkörpositiva och behandlade med steroid
Ålder (år)	37,9	34,3
Kön (% kvinnor)	94,3 %	94,2 %
SLE Sjukdomsduration (år)	6,4	6,5
SLICC-poäng	0,76	0,59
SELENA-SLEDAI (SS)	9,74	10,87
SS organ-engagemang		
Anti-ds-DNA	69,0 %	100,0 %
Lågt komplement	62,9 %	99,8 %
Vaskulit	6,7 %	8,7 %
NP-engagemang	2,1 %	1,7 %
Njurengagemang	15,6 %	21,4 %
Serosit-engagemang	6,1 %	5,2 %
Hematologiskt engagemang	7,3 %	7,6 %
Hudengagemang	82,0 %	80,9 %
Daglig steroid dos (mg/dag)	10,8	12,91

Modellens förlopp åskådliggörs i figur 2. Vid startögonblicket simuleras en patient. Denna patient tilldelas sedan ett antal egenskaper eller karaktäristika som i sin tur baseras på data från BLISS studierna, se tabell 4 ovan. Runt varje medelvärde anpassas en sannolikhetsfördelning. Företaget redovisar de antaganden man gjort för val av sannolikhetsfördelningar, samt dessas parametrar. Ur denna sannolikhetsfördelning slumpas ett värde fram som blir patientens individuella värde för just denna parameter. Därefter klonas patienten så att modellen kan beräkna det vidare förloppet för två identiska patienter där den enda skillnaden är att den ena får behandling med belimumab och den andra inte.

I belimumab-armen av modellen påbörjar den simulerade patienten behandling med belimumab. Därefter fastställs om patienten svarar på behandling eller ej, det som refereras till som "responder" i figur 2. Enlig produktresumén skall man överväga att avbryta behandling med belimumab om ingen förbättring skett efter 6 månader. Modellen tillåter användaren att välja en av två möjliga definitioner på responder, antingen att behandlingen leder till en minskning med minst 4 poäng på SS-skalan eller att behandlingen leder till en minskning med minst 6 poäng på SS-skalan. De patienter som enligt vald definition inte blir "responders" antas då avsluta behandling med belimumab och övergå till SoC (standard of care)-armen i modellen.

I standard of care-armen (SoC-armen) påbörjas behandling. Därefter uppdateras tiden i båda armarna, simuleringsintervallet i modellen är ett år. En mortalitetssannolikhet som justerats med ökad mortalitetsrisk hos SLE-patienter, som ökar med ökande ålder, appliceras därefter. Modellen körs i företagets grundscenari tills alla patienter är döda, men det är möjligt att välja kortare tidshorisonter.

I nästa steg i belimumab-armen bestäms om patienten ska fortsätta behandling. I modellen antas en avhoppsfrekvens från behandling med belimumab med 9,9 % årligen. Exakt vad som ligger till grund för detta antagande är inte tydligt motiverat men ska enligt företaget spegla avhoppsfrekvensen i BLISS-studierna men med viss justering. Denna avhoppsfrekvens skiljer sig från den som antogs i företagets ansökan till NICE, som var 8 %. Företaget

påpekar att NICE för närvarande tar ställning till en reviderad analys med en annan avhoppsfrekvens. Värt att notera är att en högre avhoppsfrekvens leder till en gynnsammare kostnadseffektkvot, se avsnitt 3.1.4.

Därefter uppdateras sjukdomsaktiviteten i båda armarna. Detta är det steg som i huvudsak driver modellen. Som illustreras i figur 1 ovan så styrs sjukdomsaktiviteten primärt av de patientkaraktäristika som tilldelas patienten initialt i simuleringen. I belimumab-armen av simuleringen kommer dock sjukdomsaktiviteten att vara lägre, det vill säga att reduktionen av SS-poängen kommer att vara större. Detta i sin tur påverkar steroidkonsumtion, sannolikhet för organskada samt mortalitet. Steroidkonsumtion i sin tur ökar också risk för organskada, liksom tidigare skada i ett organsystem kan öka risk för skada i ett annat organsystem.

I nästa steg börjar armarna i modellen att skilja sig åt. I belimumab-armen kommer steroidkonsumtionen att vara lägre och risken för organskada lägre. I sista steget tillförs de kostnader samt livskvalitetsparametrar som modellen genererar. Förutom kostnader för belimumab och administration av belimumab så inkluderar modellen kostnader för omhändertagande av de organskador som kan uppkomma, samt indirekta kostnader.

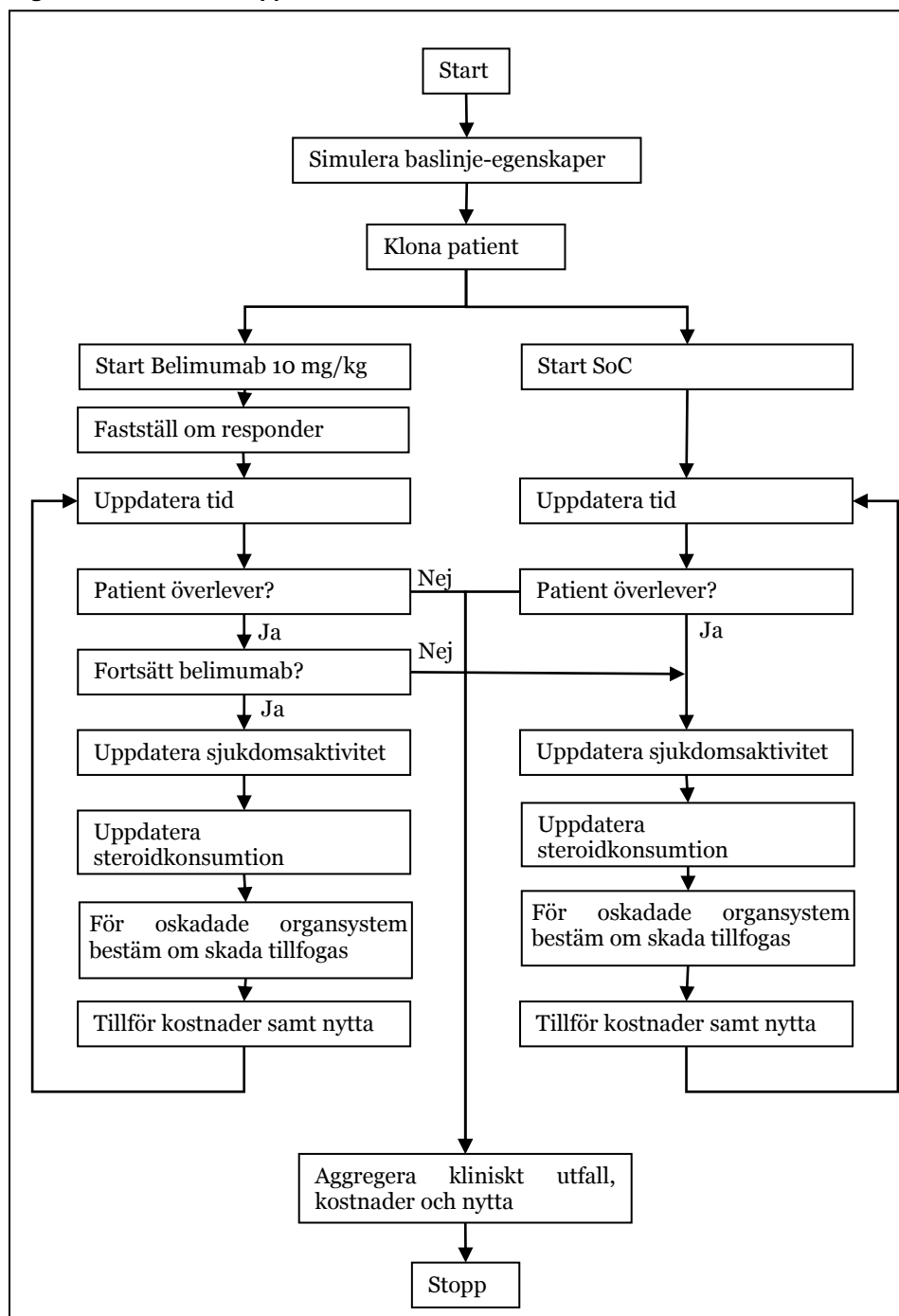
Livskvaliteten i modellen drivs också primärt av sänkningen av SS-poäng samt av tillämpning av så kallade "disutility multipliers" för organskada, det vill säga att livskvaliteten multipliceras med ett tal lägre än ett för att motsvara den sänkning av livskvalitet som motsvarande organskada kan ge upphov till. Dessa är hämtade ur litteraturen och är företrädesvis baserade på EQ-5D. Företaget beskriver väl den litteratursökning som gjorts för att identifiera relevanta "disutility multipliers".

Då kostnader och livskvalitet tillförts patienten påbörjas nästa simuleringscykel. I företagets grundscenario modelleras ett livstidsperspektiv, det vill säga modellen fortsätter till dess alla patienter är döda. När detta inträffar summeras samtliga utfall i modellen och medelvärden beräknas vilka ligger till grund för resultaten.

Det finns även möjligheter att tidsbegränsa modellen samt att tidsbegränsa effekten av behandling med belimumab.

I sitt grundscenario menar företaget att det är lämpligt att simulera 50 000 patienter. Vid modellsimulering sker alltid en avvägning mellan simuleringens omfattning och tidsåtgång. Om färre patienter simuleras går simuleringen fortare men resultatet blir osäkrare.

Figur 2 Modellens förlopp

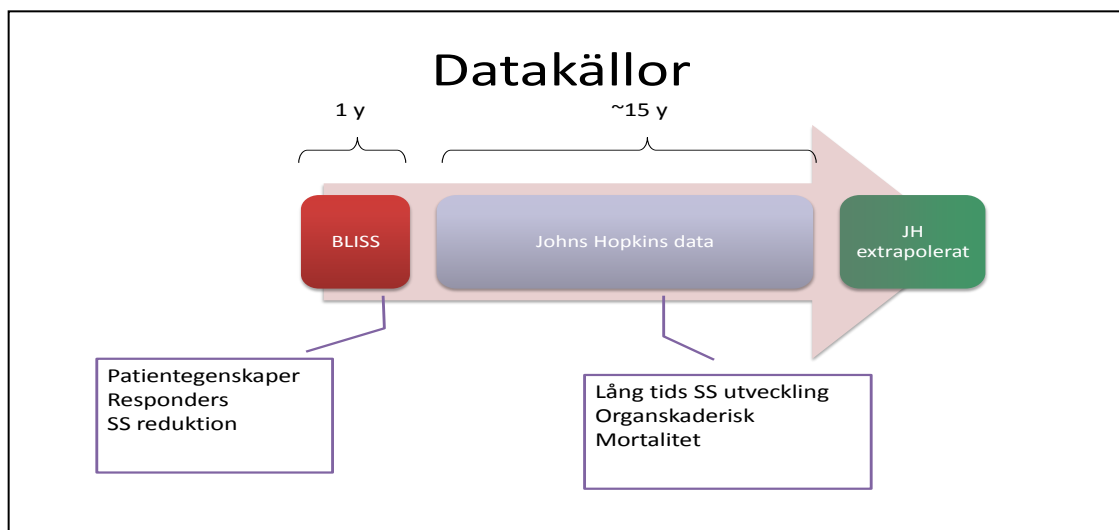


De studier som ligger till grund för marknadsföringsgodkännandet och även för modellen, BLISS-52 och BLISS-76, har som maximal uppföljningstid 76 veckor. SLE inverkar visserligen negativt på mortalitet, men de flesta SLE-patienter kommer ändå leva väsentligt mycket längre än så. Modellens syfte är således att extrapolera behandlingseffekterna in i framtiden.

För att koppla korttidsdata från BLISS-studierna till ett långtidsförlopp för SLE har man utnyttjat data från en SLE-kohort som följts länge i Baltimore i USA, den så kallade "Johns Hopkins-kohorten". Det naturalförlopp vid SLE som observerats i Johns Hopkins-kohorten

justeras för att motsvara populationen i BLISS-studierna som hade högre SS-poäng vid baseline. I figur 3 nedan illustreras de datakällor som ligger till grund för antagandena i modellen. BLISS-studierna anger data för det första året. Därefter bygger modellen på det förlopp som observerats i Johns Hopkins-kohorten upp till ytterligare ca 15 år varefter en ren extrapolation tar över.

Figur 3 Datakällor för behandlingseffekt i modellen



TLV:s bedömning: Modellens ansats är omfattande och ambitiös. Sjukdomen SLE kan ha många olika förlopp vilket leder till ett behov av komplexitet i modellen för att på ett adekvat sätt fånga kostnader och effekter i de många möjliga förloppen. Att bygga modellen på observerat naturalförlopp i en befintlig kohort förefaller rimligt. I och med att det endast fanns SS-värden observerade i JH-kohorten är det endast möjligt att utnyttja denna komponent av det sammansatta SRI-måttet. Samtidigt introducerar denna metodik fler potentiella felkällor och gör modellen svår att granska. Osäkerheten ökar med ökad komplexitet. Företagets val att simulera 50 000 patienter är enligt TLV:s mening adekvat.

3.1.1 Perspektiv

Modellen inkluderar indirekta kostnader och har därmed ett samhällsperspektiv vilket är i enlighet med TLV:s praxis.

3.1.2 Tidshorisont och diskontering

Modellen har i sitt grundscenario en livstids tidshorisont, men detta kan varieras i känslighetsanalyser. Kostnader och effekter diskonteras med 3 % men även detta kan varieras.

TLV:s bedömning: Tidshorisonten är satt till livstid vilket är i enlighet med TLV:s allmänna råd. Det är dock värt att uppmärksamma att patienterna i modellen är unga, i genomsnitt 34,3 år. Detta innebär att livstid kan röra sig om en extrapolering upp till 35-40 år, kanske till och med mer.

3.1.3 Patientgrupp i modellen

Belimumab har följande indikation:

”Belimumab är indicerat som tilläggsbehandling hos vuxna patienter med aktiv, autoantikroppspositiv Systemisk Lupus Erythematosus (SLE) med en hög grad av sjukdomsaktivitet (t.ex. positivt anti-dsDNA och lågt komplement) trots standardterapi.”

Den population som utvärderas i modellen är:

”patienter med aktiv SLE med positivt anti-dsDNA och lågt komplement som fått kortison ordinerat”.

Den patientgrupp som ingår i modellen är således en delgrupp av den som ingår i indikationen.

I sitt grundscenario specificerar man även att den grupp patienter som ska räknas som responders, det vill säga de som svarar på behandling, ska ha minst 6 poängs sänkning på SS-skalan. Det går även att definiera responders som sådana som vid behandling med belimumab får en sänkning med 4 poäng på SS-skalan.

TLV:s bedömning: Den patientgrupp som modelleras är inte identisk med den patientgrupp som omfattas av indikationen. Företaget modellerar en grupp patienter som är en subgrupp som är svårare sjuk än den som omfattas av indikationen. Emellertid har SLE-patienter med hög sjukdomsaktivitet i normalfallet fått kortison ordinerat. Företaget har i sitt grundscenario valt att definiera ”responders” som de patienter som får minst 6 poängs svar på SS-skalan. Detta innebär att den grupp som kvarstår på behandling med belimumab i modellen har en god förbättring av behandlingen, vilket leder till en lägre kostnad per QALY.

I och med att den patientgrupp som modelleras inte är identisk med den som omfattas av indikationen är det inte helt uppenbart att resultaten speglar den kostnadseffektivitet som behandlingen kommer att ha i verkligheten. Om de patienter som behandlas har lägre förbättring som resultat av behandlingen än den population som modelleras kommer kostnaden per QALY öka.

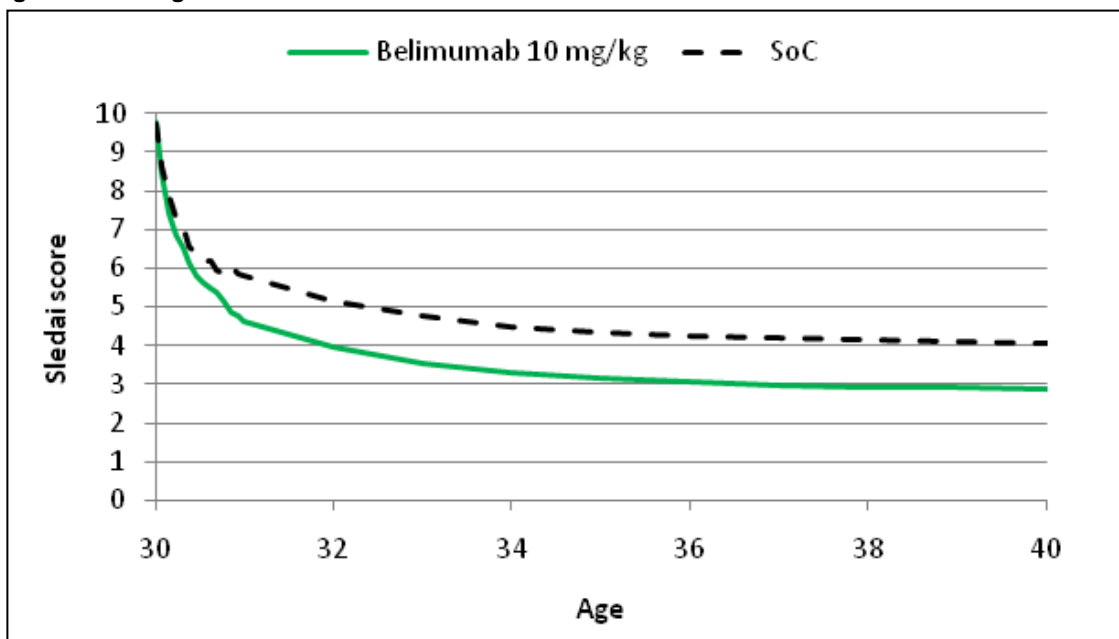
I BLISS-studierna mättes den primära endpointen enligt SRI, ett sammansatt mått där SS-skalan var en av tre komponenter. För att räknas som att ha uppnått primär endpoint ska patienten bland annat ha haft en sänkning på SS-skalan med minst 4 poäng. TLV menar mot bakgrund av detta att den lämpliga populationen att modellera är de som uppnått 4 poängs sänkning på SS-skalan vid behandling med belimumab.

Företaget menar att SS-skalan är den del av det sammansatta måttet SRI som är möjlig att använda för långtidsmodellering, då långtidsdata för SRI saknas. TLV menar att det medför en ökning av osäkerhet i modellen att bryta ut en komponent ur ett sammansatt mått på detta vis, men förstår att avsaknad av långtidsdata för SRI gör detta svårt att undvika.

3.1.4 Klinisk effekt

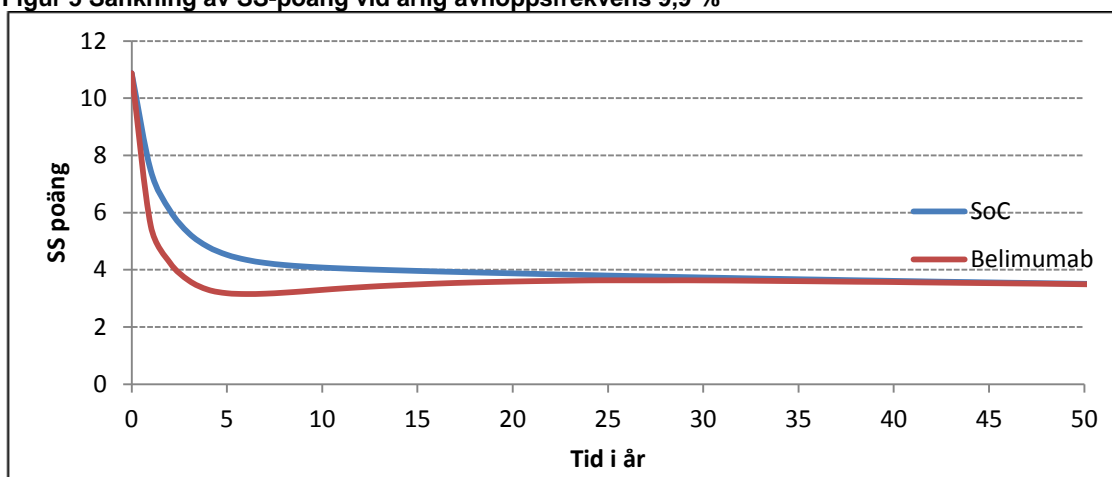
Det som driver modellen är sänkning av SS-poäng från den nivå som simulerades vid modellförloppetets start. Sänkning av SS-poäng antas representera ett mått på sänkning av sjukdomsaktivitet. Storleken på sänkningen styr framförallt sannolikhet för organskada, både på grund av den minskade sjukdomsaktiviteten i sig men även på grund av minskad steroidkonsumtion. Ett centralt antagande i modellen är att sänkning av SS-poäng förblir konstant så länge patienten står kvar på behandling med belimumab.

Figur 4 Sänkning av SS över tid



Figur 4 illustrerar antagandet om att behandlingseffekten kvarstår så länge som patienten förblir på behandling med belimumab. Emellertid observerades en tämligen omfattande avhoppsfrekvens även bland responders i BLISS-studierna vilket även modellerades fortsätta i denna grupp. Detta innebär att effekten i modellen kan illustreras bättre så som i figur 5 nedan. I företagets grundscenari modelleras en avhoppsfrekvens på 9,9 % årligen.

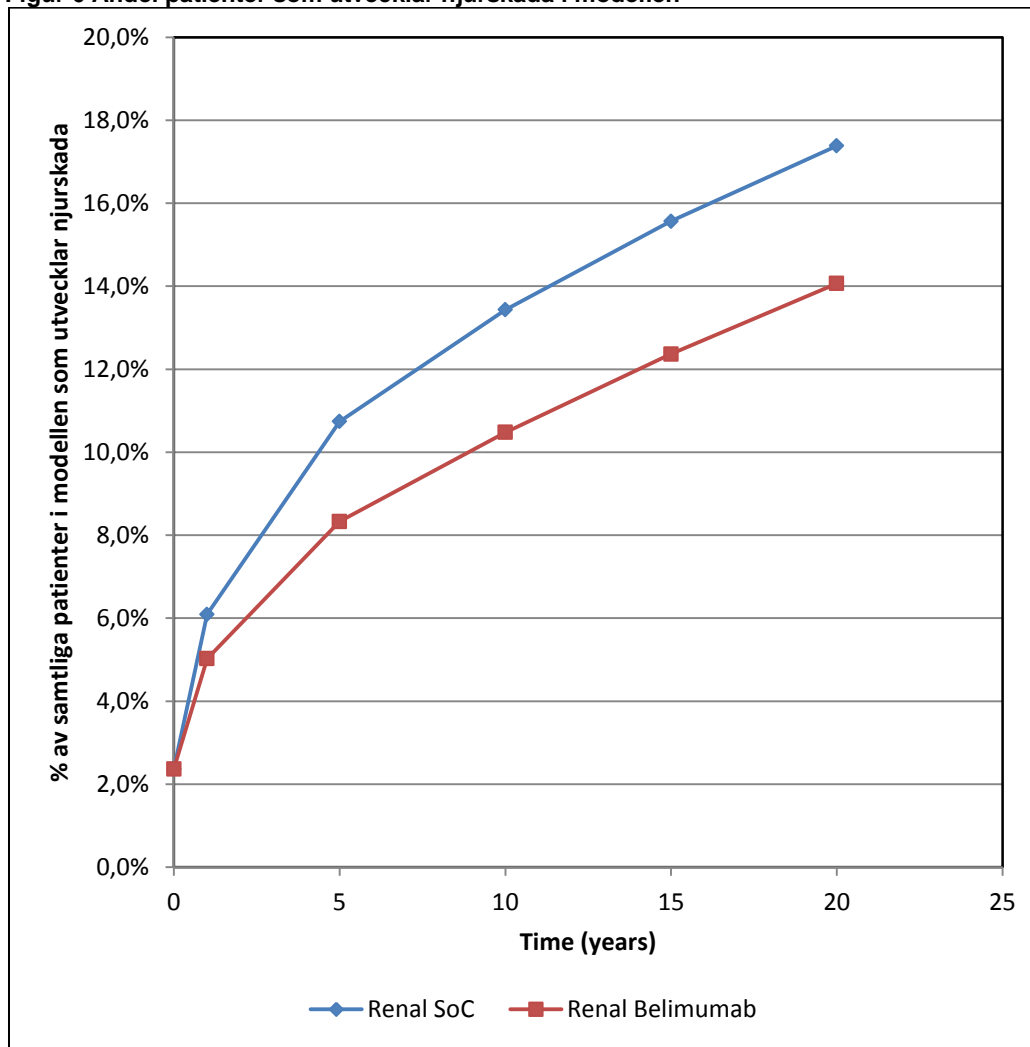
Figur 5 Sänkning av SS-poäng vid årlig avhoppsfrekvens 9,9 %



I modellen finns en kvardröjande effekt även sedan patienten hoppat av behandling med belimumab eftersom risken att drabbas av organskada påverkas av sänkning av SS-poäng. Organskada i modellen antas vara en komplikation som uppkommer efter förhållandevis lång tid, vilket innebär att sänkning av SS-poäng tidigt i modellens förlopp påverkar risken för organskada sent i modellens förlopp, även vid avhopp från behandling. Då organskada ger upphov till omfattande kostnader samt livskvalitetsförluster drivs resultaten i modellen i hög

grad av graden av organskada i de två armarna. Skillnaden i organskada mellan behandlingsalternativen som uppkommer illustreras i figur 6 nedan, i detta fall avseende njurskada.

Figur 6 Andel patienter som utvecklar njurskada i modellen



TLV:s bedömning: Konvergensen av effektkurvorna i figur 5 ovan är uteslutande ett resultat av avhopp i belimumab-armen. Antagandet att effekten av behandling med belimumab kvarstår så länge som behandling pågår (som illustreras i figur 4) är ett starkt antagande, som dock stöds av TLV:s experter.

Avhoppsfrekvensen på 9,9 % är inte starkt motiverad i företagets ansökan. I den ansökan som lämnats in till NICE i Storbritannien används i stället 8 %. I en uppdaterad ansökan till NICE antas nu en högre avhoppsfrekvens påpekar företaget (14,5 %).

Noteras bör att kostnadseffektiviteten påverkas gynnsamt för belimumab vid högre avhoppsfrekvens. Detta är ett resultat av antaganden om kvarstående reducerad risk för organskada sent i modellens förlopp.

3.1.5 Biverkningar

Det förelåg väldigt små skillnader i biverkningar mellan behandlingsarmarna i BLISS-studierna. Företaget har därför valt att inte ta med biverkningar i modellen utifrån antagandet att det inte skulle påverka resultatet. Kostnaderna skulle ta ut varandra menar företaget.

TLV:s bedömning: TLV delar uppfattningen att biverkningarna kan utelämnas ur modellen i detta fall.

3.1.6 Hälsorelaterad livskvalitet

I BLISS-studierna ingick EQ-5D. Utifrån dessa svar räknas medelvärdet 0,70 ut. Ifrån regressionsanalyser som gjorts sorteras ett antal variabler fram som har lägre p-värde än 0,05, de viktigaste är ålder samt SS-poäng. Beroende på vilken ålder samt baseline SS som den simulerade patienten har justeras värdet 0,70 inledningsvis. Via en litteratursökning har man räknat fram så kallade "disutility multipliers" för organskada som appliceras om den simulerade patienten har ådragit sig sådan. Med hjälp av dessa värden beräknas patientens livskvalitet i varje cykel i modellen.

TLV:s bedömning: I BLISS-studierna ingick EQ-5D. Dessa värden har dock endast använts i beräkningen av patienternas livskvalitet vid behandlingens början, trots att mätningar skedde vid flera tillfällen under studiernas gång. Exakt varför det är så framgår inte.

3.2 Kostnader och resursutnyttjande

3.2.1 Kostnader för läkemedlet

Företaget anger i sitt grundscenario årskostnaden för belimumab till 132 359 kronor under första året och därefter 122 904 kronor under efterföljande år, baserat på att läkemedlet administreras 14 gånger första året och därefter 13 gånger per år. Medelvikten för de patienter som modelleras var ca 64 kg.

Företaget menar att de relevanta priserna att inkludera i modellen är apotekens inköpspris (AIP).

Tabell 5 Priser belimumab, kronor

	AIP	AUP
120 mg	1685,34	1766
400 mg	5617,79	5777

TLV:s bedömning: Vid bedömning av kostnadseffektivitet är det TLV:s praxis att utgå från apotekens försäljningspris) AUP.

3.2.2 Vårdkostnader, resursutnyttjande samt indirekta kostnader

Företaget hänvisar till ett abstract, Jonsen et al [8] som beräknade direkta samt indirekta kostnader för en kohort SLE-patienter i Skåne. Direkta sjukdomsrelaterade kostnader samt kostnader för eventuell organskada hämtas från denna studie, liksom indirekta kostnader associerade med produktionsbortfall.

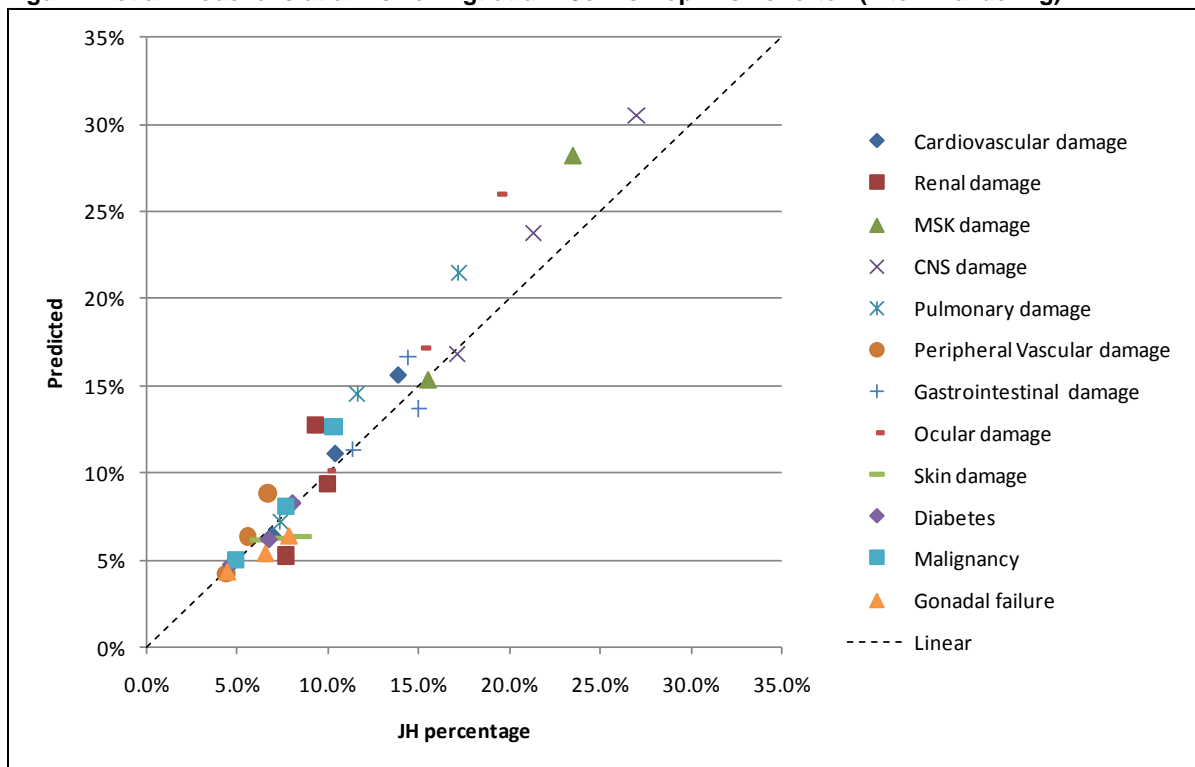
TLV:s bedömning: Direkta samt indirekta kostnader är inhämtade via observationella data hos en kohort patienter i Skåne som redovisats i studien av Jonsen et al. [8] TLV:s allmänna råd anger att kostnadsdata skall beskriva svenska förhållanden, vilket denna studie gör.

3.3 Validering av modellen

Företaget har gjort en ansats att validera sin modell, internt samt externt. Man har haft tillgång till data avseende naturalförloppet och utvecklande av organskada vid SLE hos två olika kohorter, dels den tidigare nämnda Johns Hopkins-kohorten, som ligger till grund för modellens antaganden om framtida organskada samt även en kohort patienter från Toronto i Kanada. Man har haft tillgång till data avseende en period upp till 10 år. För att validera modellens utfall avseende organskada har man plottat modellens predikterade resultat mot verkligt utfall i respektive kohort.

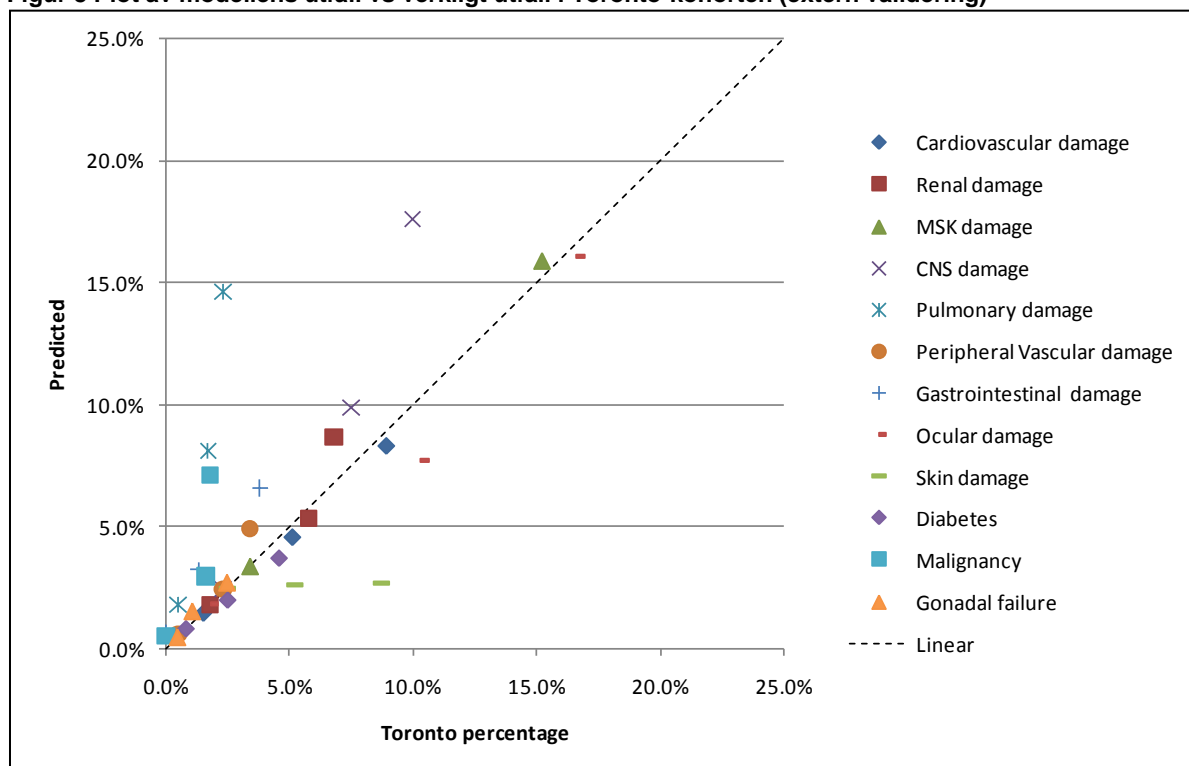
I figur 7 och 8 plottas således värden som modellen genererat på y-axeln vid 1, 5 och 10 år och verkligt utfall i en observerad kohort på x-axeln vid 1, 5 och 10 år (därav flera likadana symboler). Den streckade linjen indikerar ett likadant utfall. Symboler till höger om linjen indikerar att modellen genererar mer organskada än vad som observerats i en kohort, symboler till vänster indikerar att observerad organskada var högre än vad modellen förutsäger.

Figur 7 Plot av modellens utfall vs verkligt utfall i Johns Hopkins-kohorten (intern validering)



För extern validering plottas modellens predikterade utfall avseende organskada mot det observerade utfallet i Toronto-kohorten.

Figur 8 Plot av modellens utfall vs verkligt utfall i Toronto-kohorten (extern validering)



TLV:s bedömning: TLV uppskattar ansatsen till validering. Den interna validiteten har till syfte att visa att modellen ger samma utfall som ingångsdata (i det här fallet Johns Hopkins-kohorten). Samstämmigheten förefaller god. Det finns någon liten dragning till överskattning av organskador.

Den externa validiteten som illustreras i figur 7 visar en tydligare tendens till överskattning av organskada i modellen. Då kostnader och livskvalitetssänkning vid organskada är viktiga utfall för att bedöma kostnadseffektiviteten är det påkallat att uppmärksamma att denna överskattning är till belimumabs fördel, det vill säga att kostnaden per QALY sjunker vid högre andel organskada. Anledningen till detta är att belimumab antas reducera risken för utveckling av organskada. Ju större andel organskada som genereras av modellen, desto större effekt (riskminskning) ger behandling med belimumab upphov till.

4 Resultat – Kostnad per vunnet QALY

TLV:s uppskattning av kostnaden per vunnet QALY blir minst 982 372 kronor för den modellerade populationen.

TLV:s grundscenario redovisas i stycke 4.1 och känslighetsanalyserna redovisas i stycke 0.

Företagets grundscenario redovisas i stycke 4.3 och företagets känslighetsanalyser diskuteras i stycke 4.4.

4.1 TLV:s grundscenario

Tabell 6 Resultat i TLV:s grundscenario

	Läkemedlet	Jämförelsealternativet	Differens
Läkemedelskostnad	582 750 kr	0 kr	582 750 kr
Administreringskostnad	238 429 kr	0 kr	238 429 kr
Övriga direkta kostnader	1 741 013 kr	1 839 594 kr	-98 581 kr
Indirekta kostnader	451 576 kr	503 092 kr	-51 516 kr
Kostnader totalt	3 013 768 kr	2 342 686 kr	671 082 kr
Vunna levnadsår	20,93	20,06	0,87
Vunna QALY	12,16	11,48	0,68
Kostnad per vunnet QALY			982 327 kr

Antaganden i detta scenario:

- Som responders räknas de som fått minst 4 poängs sänkning på SS-skalan
- Priset på belimumab är AUP enligt TLV:s praxis.
- Avhoppsfrekvens är 9,9 % årligen.
- Modellen har livstids tidshorisont.

4.2 TLV:s känslighetsanalyser

Tabell 7 Känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser		Kostnader	QALYs	Kostnad/QALY
Tidshorisont	10 år	462 043	0,192	2 405 632
	20 år	546 551	0,362	1 508 194
	30 år	581 161	0,502	1 157 543
Avhoppsfrekvens	14,5 %	495 098	0,578	856 508
	8 % (enl. NICE ans.)	759 807	0,735	1 033 181
	5 %	1 006 627	0,840	1 198 880
Analys utan indirekta kostnader		710 785	0,683	1 040 010

TLV:s bedömning: I känslighetsanalyserna har TLV försökt belysa några av de antaganden i modellen som förefaller vara av avgörande betydelse. Exempelvis har modellen ett livstidsperspektiv. Detta är i enlighet med TLV:s allmänna råd. Patientpopulationen som modelleras är dock förhållandevis ung och livstidsperspektiv handlar i detta sammanhang om tidsrymder upp till 35-40 år eller mer. Känslighetsanalysen visar att en stor del av behandlingsvinsten uppstår sent i sjukdomsförloppet, beroende på undvikande av organskada. Kostnadseffektiviteten är således beroende på att patienten behandlas under lång tid med belimumab, i grundscenariot mer än 30 år. TLV menar att detta är en stor källa till potentiell felskattning av kostnadseffektiviteten vid behandling med belimumab. Både TLV:s och företagens känslighetsanalyser visar att avhoppsfrekvensen påverkar kostnadseffektiviteten. Slutligen visar en analys i vilken indirekta kostnader exkluderas att detta inte har speciellt stor påverkan på kostnadseffektiviteten. Samtliga TLV:s känslighetsanalyser indikerar en högre kostnad per QALY än i grundscenariot utom den när avhoppsfrekvens sätts högre än i företagens grundscenario.

4.3 Företagens grundscenario

Tabell 8 Resultat enligt företagens grundscenario

	Läkemedlet	Jämförelsealternativet	Differens
Läkemedelskostnad	385 456 kr	0 kr	385 456 kr
Administreringskostnad	164 551 kr	0 kr	164 551 kr
Övriga direkta kostnader	1 758 953 kr	1 839 594 kr	-80 641 kr
Indirekta kostnader	457 325 kr	503 092 kr	-45 767 kr
Kostnader totalt	2 766 285 kr	2 342 686 kr	423 599 kr
Vunna levnadsår	20,78	20,06	0,72
Vunna QALY	12,04	11,48	0,56
Kostnad per vunnet QALY			753 300 kr

Skillnader i antaganden mellan TLV och företaget:

- Som responders räknas de som fått minst 6 poängs sänkning på SS-skalan
- Priset på belimumab är AIP, vilket enligt företaget bättre speglar den verkliga kostnaden för kliniken.

4.4 Företagets känslighetsanalyser

Företaget har gjort omfattande känslighetsanalyser, både så kallade probabilistiska känslighetsanalyser liksom så kallade univariata känslighetsanalyser. I en univariat känslighetsanalys varierar en parameter i taget för att se vilka parametrar som har störst inverkan på resultatet. De tre parametrar som får störst effekt på kostnadseffektkvoten är vilken initial SS-poäng som gruppen belimumab responders hade, vilken initial SS-poäng som hela belimumabgruppen hade samt avhoppsfrekvens.

TLV:s bedömning: Som tidigare nämnts så leder en högre svårighetsgrad av SLE till större behandlingsvinster vid behandling med belimumab. Att modellen är känslig för de två första parametrarna är således inte förvånande, inte heller det faktum att avhoppsfrekvensen får stort genomslag mot bakgrund av vad som beskrivits i 3.1.4 ovan. För några av de centrala antagandena har företaget dock inte gjort känslighetsanalyser, se 4.2 ovan. Företaget har heller inte gjort känslighetsanalyser avseende priset, se avsnitt 5.

4.5 Osäkerhet i resultaten

Modellanalys är ett verktyg för att ta fram beslutsunderlag för beslut som måste tas under begränsad information. Osäkerhet är således ofrånkomlig. I detta fall är osäkerheten stor av flera skäl, varav några är påverkbara.

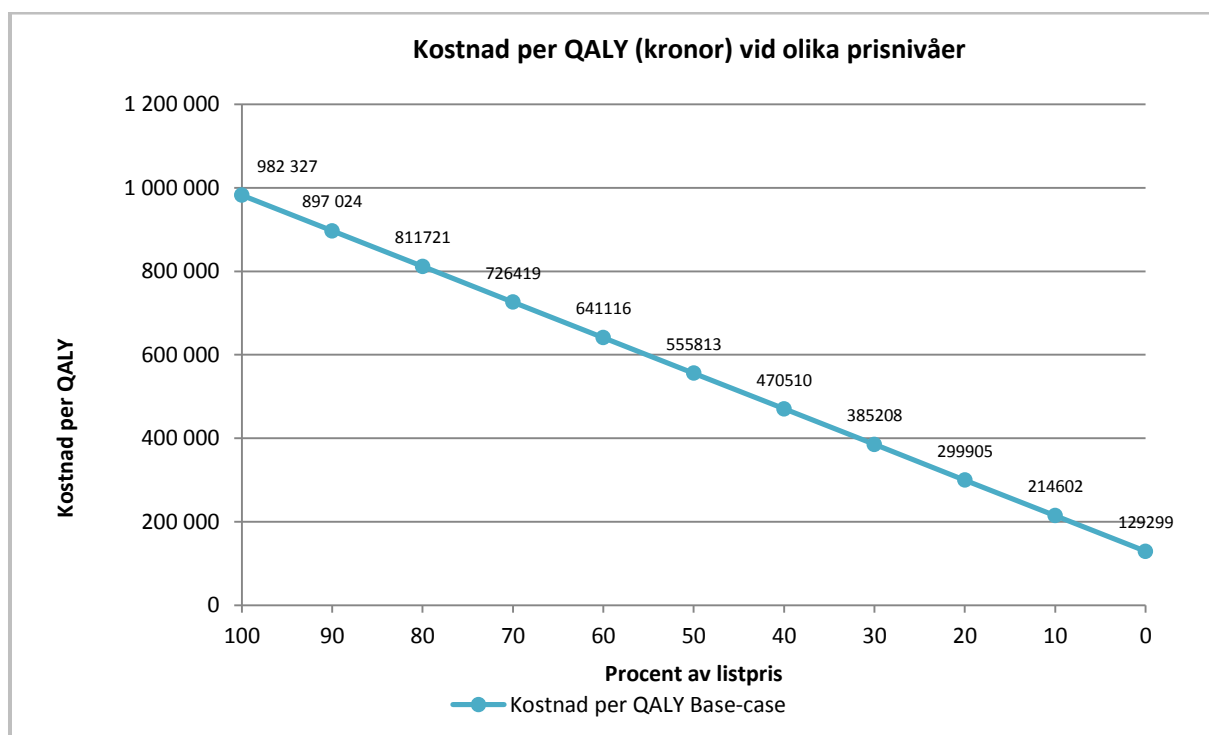
Utfallet visar på kostnadseffektiviteten vid behandling med belimumab i den modellerade populationen. Denna sammanfaller inte med den population som omfattas av belimumabs indikation. SS-skalan används normalt inte för bedömning av patienter i klinisk praxis enligt TLV:s experter, varför selektionen av patienter som modellerats inte nödvändigtvis sammanfaller med de som verkligen behandlas med belimumab. Samtidigt visar analyserna att behandlingseffekten blir större vid behandling av svårare sjuka patienter samt att behandling med belimumab skall utvärderas efter 6 månader och avslutas vid otillräcklig effekt. Detta bör föranleda att kontinuerlig behandling med belimumab ges till de patienter som får bäst effekt och därmed även är mest kostnadseffektiv.

Det faktum att en stor del av behandlingsvinsten utgörs av undviken organskada som uppkommer sent i förloppet är ett starkt antagande som måste betraktas som mycket osäkert. Inte minst vilar detta på antagande om komplett följsamhet till behandling under förhållandevis mycket lång tid, något som kan ifrågasättas.

Att avhoppsfrekvensen spelar så stor roll för kostnadseffekten är också en källa till osäkerhet. Företagets motivering till den valda avhoppsfrekvensen är inte stark, och frekvensen skiljer sig från den som angetts i ansökningar till andra länders subventionsmyndigheter.

5 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

Kostnadseffektkvoten för behandling med belimumab varierar naturligtvis i hög grad med priset på produkten. För att illustrera detta presenteras här en känslighetsanalys där priset varieras ner till noll. Även om belimumab skulle tillhandahållas helt utan kostnad kvarstår ca 130 000 kronor per QALY. Det beror till största delen på att det fortfarande finns kostnader behäftade med att administrera belimumab trots att priset är noll.



6 Kommentarer från vetenskapliga experter och myndigheter samt företaget

Synpunkter från SBU:

”Sammanfattningsvis visar de två RCT en poolad absolut riskskillnad vad gäller responderfrekvens (SLE Responder Index) till förmån för belimumab på i storleksordningen 11 %. Modelleringen görs dock på en svårare sjuk undergrupp, som enligt subgruppsanalyser svarar bättre, och representerar därmed inte hela den godkända indikationen såsom TLV också påpekar. Kostnaden per QALY i hela den inkluderade populationen i de två RCT borde därmed bli ännu högre.

Det kunde vara bra att ge data över drop outs i de båda RCT eftersom de kritiskt påverkar utvärderingen. Antagandet över hälsoekonomiska vinster i modellen är såsom TLV påpekar osäker eftersom man räknat på förhållandevis unga patienter med förmodade vinster i form av mindre organskada långt fram i tiden. SBU håller med om att kostnadseffektivitet bör beräknas som tillägg till standardterapi jämfört med enbart standardterapi såsom företaget också gjort”.

Företagets kommentar: GSK håller med om att den absoluta behandlingsskillnaden för poolade data från de två BLISS-studierna är 11,8 % (procentenheter). Dock är studiepopulationen i BLISS-studierna bredare än den population som belimumab är indicerat för i Europa. I Europa är belimumab indicerat för patienter med hög sjukdomsaktivitet, t ex lågt komplement och positivt anti-dsDNA, för vilka den absoluta behandlingsskillnaden i post hoc-analysen är 19,8 % (procentenheter), vilket framgår i tabell 2 i SPCn.

<p>TLV har förtydligat i texten enligt SBU:s specifika kommentarer. TLV har förtydligat i texten enligt Läkemedelsverkets specifika kommentarer. Företagets kommentar har inkluderats på önskemål av företaget.</p>

7 Övrig information

NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) har i en första bedömning inte rekommenderat behandling med belimumab. I den utvärdering som NICE gjort bedöms kostnaden per QALY till £ 61 200 (ca 590 000 SEK, växelkurs mars, 2013). Denna utvärdering är gjord ur ett sjukvårdsperspektiv. Det är dock inte den slutgiltiga rekommendationen då företaget inkommit med ytterligare data.

SMC (Scottish Medicines Consortium) rekommenderar inte behandling med belimumab. SMC menar att behandlingsvinsten med belimumab är 0,72 QALY och kostnaden per QALY blir £44 516 (knappt 490 000 växelkurs mars 2013). Denna utvärdering är gjord ur ett sjukvårdsperspektiv med en tidshorisont på 6 år.

IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) menade i en initial utvärdering att det inte är belagt att belimumab tillför ytterligare nytta (Zusatznutzen). IQWiG tillämpar denna term för att beskriva att behandling med läkemedlet inte bevisat innebära en klinisk förbättring gentemot befintlig behandling och därmed inte kan ges ett högre pris.

IQWiGs bedömning av belimumab genomfördes på uppdrag av den tyska federala kommittén G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss). Den 2 augusti 2012 upphävde G-BA den tidigare negativa IQWiG-rekommendationen och i en ny nyttoanalys bedömdes belimumab påvisa en betydande ytterligare behandlingsnytta jämfört med standardterapi. I januari 2013 finaliserades den nya utvärderingen varvid belimumab bedömdes vara ekonomiskt försvarbart och rekommenderas nu som terapi vid behandling av SLE.

CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) rekommenderar ej behandling med belimumab och menar att kostnaden per QALY kommer att vara högre än de 112 883 kanadensiska dollar (knappt 710 000, växelkurs mars 2013) som företaget anger i sin ansökan.

8 Referensförteckning

- [1] EMA, "Belimumab Summary of Product Characteristics," EMA, 2011.
- [2] W. Stohl, F. Hiepe, K. M. Latinis, M. Thomas, M. A. Scheinberg, A. Clarke, *et al.*, "Belimumab reduces autoantibodies, normalizes low complement levels, and reduces select B cell populations in patients with systemic lupus erythematosus," *Arthritis Rheum*, vol. 64, pp. 2328-37, Jul 2012.
- [3] S. V. Navarra, R. M. Guzman, A. E. Gallacher, S. Hall, R. A. Levy, R. E. Jimenez, *et al.*, "Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial," *Lancet*, vol. 377, pp. 721-31, Feb 26 2011.
- [4] R. Furie, M. Petri, O. Zamani, R. Cervera, D. J. Wallace, D. Tegzova, *et al.*, "A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus," *Arthritis Rheum*, vol. 63, pp. 3918-30, Dec 2011.
- [5] EMA, "Belimumab Assessment Report," EMA, 2011.
- [6] R. F van Vollenhoven, M. A. Petri, R. Cervera, D. A. Roth, B. N. Ji, C. S. Kleoudis, *et al.*, "Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response," *Ann Rheum Dis*, vol. 71, pp. 1343-9, 2012 Aug 8
- [7] "Regionala riktlinjer för belimumab (Belimumab) vid Systemisk lupus erythematosus (SLE)," Läke-medelsrådet Region Skåne, 2012.
- [8] Jonsen *et al.*, "Disease Burden and Cost of Illness in SLE During 8 Years Follow up," *Arthritis Rheum*, vol 64 Suppl 10:930, 2012.

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 besvärspria 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.