

Lucentis (ranibizumab)

Hälsoekonomiskt kunskapsunderlag

Utvärderad indikation:

Behandling av synnedsättning vid diabetiskt makulaödem.

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
Ställföreträdande Generaldirektör, TLV

Projektgrupp:
Jonathan Lind-Martinsson (hälsoekonom), Kajsa Corcoran (medicinsk utredare) och Johanna Mörnefält (jurist).

Vetenskapliga experter:
Vetenskaplig expert i ärendet har varit Elisabet Granstam docent/överläkare vid ögonkliniken Västmanlands sjukhus Västerås. Elisabet Granstam 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: Novartis Sverige AB

Diarienummer: 2078/2011

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

TLV:s bedömning och sammanfattning

- Vid diabetes mellitus kan ögonen drabbas genom att näthinnans blodkärl påverkas. Denna kärlpåverkan kan orsaka en svullnad i gula fläcken (makulaödem). Eftersom ögats synskärpa är lokaliserad till gula fläcken kan svullnad i detta område medföra synnedsättning.
- Lucentis (ranibizumab) har en väl dokumenterad effekt på synnedsättning till följd av diabetiskt makulaödem (DME) ensamt eller i kombination med laserfotokoagulation (laser).
- Det är relevant att jämföra behandling med Lucentis mot behandling med laser, eftersom laserbehandling är väldokumenterat och används i klinisk praxis.
- Viktiga faktorer för kostnadseffektiviteten:
 - Om man behandlar ett öga eller båda ögonen.
 - Hur lång tid behandlingen pågår.
 - Antalet injektioner per år efter tre års behandling och framåt.
- TLV bedömer att det mest troliga scenariot är att man behandlar med Lucentis under fem år och att antalet injektioner från år tre och framåt är 2,6 injektioner per år. Behandlingsvinsten gentemot behandling med laser uppskattas då till 0,21 QALY.
- Kostnaden per vunnen QALY vid detta scenario blir 772 000 kronor.
- Osäkerheten i modellen är medelhög och ligger främst i hur många injektioner av Lucentis som krävs per patient och vilken påverkan behandlingen har på hälsorelaterad livskvalitet.
- Kostnaden per QALY minskar med drygt 80 000 kronor för varje 10 procentig sänkning av priset. När 5 % av listpriset för Lucentis återstår förvandlas kostnaden till en besparing eftersom den totala kostnaden för Lucentis-behandling då blir lägre än för laserbehandling.
- Priset för Lucentis som används i den hälsoekonomiska modellen är 8 909,50 per förpackning (0,23ml, 10mg/ml).

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

Innehåll

Klinikläkemedelsprojektet	2
1 Klinisk sammanfattning	1
1.1 Diabetiskt makulaödem	1
1.2 Lucentis	1
1.3 Klinisk dokumentation.....	1
1.4 Behandling av synnedsättning vid DME.....	4
1.5 Alternativa behandlingsmetoder	5
1.6 Relevant jämförelsealternativ	5
2 Hälsoekonomisk modell	6
2.1 Effektmått.....	7
2.2 Biverkningar.....	9
2.3 Hälsorelaterad livskvalitet (nyttovikter).....	10
2.4 Kostnader och resursutnyttjande.....	11
3 Resultat från den hälsoekonomiska modellen	13
3.1 Kostnad per vunnen QALY vid behandling av ett öga per patient.....	13
3.2 Kostnad per QALY vid behandling av båda ögonen hos vissa patienter	14
3.3 Kostnad per QALY med fler injektioner över tid och behandling av båda ögonen hos vissa patienter	14
3.4 TLV:s samlade bedömning av resultaten.....	16
3.5 Osäkerhet i resultaten	16
4 Kostnaden per vunnen QALY vid olika prisnivåer	17
5 Kommentarer från vetenskapliga experter och myndigheter	18
6 Litteraturförteckning	20
Bilagor	22
Bilaga 1 Hälsorelaterad livskvalitet från extern studie (Lloyd et al., 2008)	22
Bilaga 2 Introduktion till hälsoekonomisk utvärdering.....	23

Tabell och figurförteckning

Tabell 1 Resultat från studierna	3
Tabell 2 Resultat från studierna forts... ..	4
Tabell 3 Fördelning av synskärpa vid behandlingsinitiering.....	6
Tabell 4 Nyttovikter (EQ-5D) uppdelat efter synskärpa i det behandlade ögat.	10
Tabell 5 Resultat vid behandling av ett öga i grundanalysen jämfört med laserbehandling....	13
Tabell 6 Resultat med bilateral behandling i grundanalysen jämfört med laserbehandling ...	14
Tabell 7 Kostnad per vunnen QALY med olika antaganden om antalet injektioner under år 3-5.....	15
Tabell 8 Resultat med bilateral behandling i grundanalysen jämfört med laserbehandling ...	15
Figur 1 Modellstruktur	6
Figur 2 Förändring i synskärpa hos Lucentis- respektive laserbehandlade patienter i den hälsoekonomiska modellen	9
Figur 3 Kostnad per vunnen QALY vid olika prisnivåer	17

1 Klinisk sammanfattning

1.1 Diabetiskt makulaödem

Vid diabetes mellitus kan ögonen drabbas genom att näthinnans blodkärl påverkas, så kallad diabetesretinopati. Makulaödem är ett resultat av retinopatin. Makulaödem kännetecknas av svullnad av gula fläcken, makula. Svullnaden (ödemet) orsakas av läckage av vätska från näthinnans blodkärl. Eftersom ögats synskärpa är lokaliserad till gula fläcken kan svullnad i detta område medföra synnedsättning.

1.2 Lucentis

Lucentis (ranibizumab) har tidigare godkänts för behandling av neovaskulär (våt) åldersrelaterad makuladegeneration (AMD) och är nu även godkänt för att behandla nedsatt syn på grund av diabetiskt makulaödem (DME)^a. Ranibizumab hämmar käriltillväxtfaktorn VEGF (vascular endothelial growth factor) och minskar tillväxt av blodkärlens endotelceller, nybildning av blodkärl och läckage från blodkärlen. Detta leder till mindre svullnad av gula fläcken och därigenom förbättring av synskärpan.

Den rekommenderade dosen av Lucentis är 0,5 mg givet som injektion i glaskroppen en gång i månaden tills maximal synskärpa har uppnåtts. Därefter ska patienternas synskärpa kontrolleras regelbundet och behandlingen återupptas när kontrollerna tyder på att synskärpan åter försämras.

1.3 Klinisk dokumentation

Lucentis effekt och säkerhet vid DME har utvärderats i fyra kliniska studier och en öppen uppföljning. Behandling med Lucentis ensamt eller i kombination med laser gav en märkbar synförbättring i alla de fyra kliniska studierna.

De flesta biverkningar som rapporterats efter administrering av Lucentis är relaterade till injektionsproceduren. Det fanns inget som tyder på att samtidig behandling med laser gav fler eller svårare biverkningar.

De oftast rapporterade biverkningarna i ögat är: ögonsmärta, rodnad, förhöjt tryck i ögat, inflammation i glaskroppen, glaskroppsavlossning, blödning i näthinnan, synstörning, prickar/fläckar i synfältet, blödning i bindhinnan, ögonirritation, känsla av främmande kropp i ögat, ökad tårbildning, ögonlocksinflammation, torrhet i ögat och ögonklåda. Övriga biverkningar som ofta rapporterades var huvudvärk, inflammation i svalget och ledsmärta.

Mindre frekventa, men mer allvarliga biverkningar innefattar bakteriell inflammation i ögats inre (endoftalmit), blindhet, näthinneavlossning, näthinnebristning och grå starr orsakad av injektionsproceduren. Det fanns en möjlig tendens till en ökad risk för blodproppar i artärerna (stroke, hjärtinfarkt) som kan ha koppling till att en del av läkemedlet kan tas upp i kroppen.

RESOLVE [1] är en fas-2 studie som pågick i ett år och jämförde Lucentis med en simulerad injektion. I RESOLVE studerades effekten och säkerheten av 0,3 mg och 0,5 mg Lucentis injicerat i glaskroppen jämfört med simulerad injektion hos 151 patienter. Doserna kunde dubblas från 0,3 mg till 0,6 mg eller från 0,5 mg till 1,0 mg om behandlingen inte gav tillräckligt bra effekt på ödemets tjocklek.

^a Lucentis är även godkänt för behandling av nedsatt syn på grund av makulaödem till följd av retinal venocklusion (RVO) (grenvensocklusion eller centralvensocklusion). Denna indikation utreds i ett eget kunskapsunderlag.

Patienterna fick tre inledande månatliga injektioner med antingen Lucentis eller simulerad injektion. Efter tre månader kunde behandlingen avbrytas om synskärpan var förbättrad (>79 bokstäver på en standardiserad syntavla: ETDRS-syntavla) och ödemet gått tillbaka. Behandlingen återupptogs om patienternas synskärpa försämrades eller om ödemet ökade. Patienter som behandlades med Lucentis fick i genomsnitt tio injektioner under tolv månader.

Det primära effektmåttet var förbättring i antalet bokstäver på ETDRS-syntavlan från en till tolv månader efter behandlingsstart. För patienter som behandlades med Lucentis var den genomsnittliga förbättringen åtta bokstäver. Effekter av dubblade doser var små och gick inte att särskilja. För de patienter som fick simulerade injektioner sågs ingen förbättring i synskärpan.

61 % av patienterna som behandlades med Lucentis förbättrade sin syn med mer än 10 bokstäver på syntavlan (sekundära effektmått). Andelen patienter som förbättrade sin syn med 15 bokstäver var 32 %. Motsvarande resultat för patienter som behandlades med en simulerad injektion var 18 % respektive 10 %.

RESTORE Core[2] är en fas-3 studie som pågick i ett år och utvärderade effekt och säkerhet av Lucentis ensamt eller i kombination med laser. I RESTORE Core behandlades patienterna med antingen 0,5 mg Lucentis (plus simulerad laser), 0,5 mg Lucentis med samtidig laser eller enbart laser (plus en simulerad injektion). Patienterna fick tre inledande månatliga injektioner med antingen Lucentis eller simulerad injektion. De fick också laserbehandling (eller simulerad laser) studiedag 1 och därefter enligt ETDRS-riktlinjer [3]. Efter tre månader kunde behandlingen avbrytas om synskärpan var stabil. Behandlingen återupptogs om patienternas synskärpa försämrades. I genomsnitt fick patienter behandlade med Lucentis sju injektioner i studien.

Patienter som behandlades med Lucentis fick en märkbar, snabbt isättande och bibehållen synförbättring och minskning av ödemets tjocklek. Den genomsnittliga synskärpevinsten mellan en och tolv månader var sex bokstäver på en ETDRS-syntavla. För patienter som fick simulerad injektion sågs en försumbar förbättring (cirka en bokstav). Samtidig laserbehandling hos kombinationsbehandlade patienter varken förbättrade eller försämrade effekten av Lucentis under 12-månadersperioden.

37 % av patienterna som behandlades med Lucentis förbättrade sin syn med mer än tio bokstäver på ETDRS-syntavlan (sekundärt effektmått). Andelen patienter som förbättrade sin syn med 15 bokstäver var 23 %. Motsvarande resultat för patienter som behandlades med laser var 16 % respektive 8 %.

RESTORE Extension [4] är en oblindad uppföljning som under två år studerade patienter som fullföljde ett års behandling i RESTORE Core. Uppföljningen fokuserar på långvarig effekt och biverkningar. I RESTORE Extension behandlades patienter med 0,5 mg Lucentis i samma öga som behandlades i RESTORE Core. Patienter fick även laserbehandlas vid behov i enlighet med ETDRS-riktlinjer. Företaget har kommit in med resultat för patienter som har fullföljt 24 månaders uppföljning i RESTORE Extension.

Patienter som behandlades med Lucentis i RESTORE Core fick i genomsnitt fyra injektioner under det andra året och tre injektioner under det tredje året. Över två års behandling fick patienter som fullföljde både RESTORE Core och RESTORE Extension sammanlagt cirka elva injektioner, och väldigt få laserbehandlingar.

Patienter som behandlades med Lucentis i RESTORE Core (som monoterapi eller i kombination med laser) hade i stort sett oförändrad synskärpa under det andra året. Patienter som i

RESTORE Core enbart hade behandlats med laser uppvisade en förbättring i synskärpa först efter att de börjat behandlas med Lucentis i uppföljningsstudien RESTORE Extension.

READ-2 [5][6] är en fas-2 studie med sex månaders inledande behandling och totalt 24 månaders uppföljning som utvärderade effekten av Lucentis ensamt eller i kombination med laser jämfört med endast laserbehandling. I studien ingick 126 patienter som fick någon av följande behandlingar: Lucentis 0,5 mg, kombination av Lucentis 0,5 mg och laser, eller enbart laser. Efter sex månaders behandling fick alla patienter behandlas med Lucentis 0,5 mg. Patienterna behandlade med enbart Lucentis fick i genomsnitt cirka nio injektioner under 24 månaders uppföljning. Patient som behandlades med Lucentis i kombination med laser fick cirka fem injektioner.

Det primära effektmåttet var skillnaden i synskärpa mellan behandlingsstart och sex respektive 24 månader. Behandling med Lucentis gav en märkbar synförbättring efter sex månader (7 bokstäver). Efter 24 månaders behandling var synskärpan bibehållen (8 bokstäver förbättring jämfört med behandlingsstart).

Patienter behandlade med laser hade en försämring i synskärpa efter sex månader (-0,4 bokstäver). Kombinationsbehandlade patienter hade en långsammare förbättring av synskärpan än patienter enbart behandlade med Lucentis, men efter 24 månader var förbättringen i stort sett i likhet med Lucentis trots färre injektioner (7 bokstävers förbättring).

DRCR.net (Diabetic Retinopathy Clinical Research) Protocol I [7][8] är en 12-månaders oberoende studie som utvärderade effekten av Lucentis (i kombination med direkt eller fördröjd laser) jämfört med laser och triamcinolon. Studien gjordes på 691 patienter där fyra olika behandlingar jämfördes: laser, kombination av Lucentis 0,5 mg och antingen direkt eller fördröjd laser, och kombination av triamcinolon och direkt laser.

Glaskroppsinjektioner med Lucentis gav en signifikant synförbättring oavsett om Lucentis gavs med direkt eller fördröjd laser. Den genomsnittliga synskärpevinsten mellan en och tolv månader var nio bokstäver på syntavlan jämfört med en försumbar förbättring (cirka tre bokstäver) hos kontrollpatienterna som endast fick laser.

En översikt av resultaten från studierna presenteras i Tabell 1 och Tabell 2

Tabell 1 Resultat från studierna

Studie	ETDRS – förändring i antal bokstäver	Andel > 10 bokst. förbättring	Andel > 15 bokst. Förbättring
RESOLVE Medelvärde månad 12	Lucentis: 10.3 (±9.1) Placebo ^a : -1.4 (±14.2)	Lucentis: 61% Placebo: 18%	Lucentis: 32% Placebo: 10%
RESTORE Core Medelvärde från behandlingsinitiering till månad 12.	Lucentis: 6.1 (±6.43) Lucentis + laser: 5.9 (±7.9) Laser: 0.8 (±8.56)	Lucentis: 37% Laser: 16%	Lucentis: 23% Laser: 8%
RESTORE Extension Från månad 12 till 24	Lucentis: 7.9 (±8,97) Lucentis+laser: 6.7 (±7,93) Laser+Lucentis ^δ : 5.4 (±8,95)	Lucentis (poolade): 41,6% Laser+Lucentis ^δ : 33,8%	Lucentis (poolade): 25,9% Laser+Lucentis ^δ : 18,9%
RESTORE Extension Från månad 24 till 36	Lucentis: 8.0 Lucentis + laser: 6.7 Laser+Lucentis ^δ : 6.0	Lucentis: 47,0% Lucentis+laser: 44,6% Laser+Lucentis ^δ : 41,9%	Lucentis: 27,7% Lucentis+laser: 30,1% Laser+Lucentis ^δ : 21,6%

Tabell 1 forts...			
Studie	ETDRS – förändring i antal bokstäver	Andel > 10 bokst. förbättring	Andel > 15 bokst. Förbättring
READ-2 (6 mån)	Lucentis: 7.2 Lucentis + laser: 3.8 Laser: -0.4		Lucentis: 21% Lucentis+laser: 6% Laser: 0%
READ-2 (24 mån)	Lucentis: 7.7 Lucentis + laser: 6.8 Laser: 5.1		Lucentis: 24% Lucentis + laser: 26% Laser: 18%
DRCR.net (2-års data)	Lucentis + laser ^β : 7 (±13) Lucentis + laser ^γ : 10 (±15) Laser: 2 (±16)	Lucentis+laser ^β : 43% Lucentis+laser ^γ : 50% Laser: 30%	Lucentis+ laser ^β : 26% Lucentis+laser ^γ : 29% Laser: 17%

^α simulerad injection, ^δ laser 0-12 mån, därefter Lucentis, ^β laser från start, ^γ laser efter 6 månader

Tabell 2 Resultat från studierna forts...

Studie	Antal injektioner	Antal laserbehandlingar
RESOLVE Medelvärde månad 12	Lucentis: 10	rescue laser*
RESTORE Core Medelvärde från behandlingsinitiering till månad 12.	Lucentis: 7.4 Lucentis + laser: 7.5 Laser: 0.0	Lucentis: 0 (1,9 sham laser) Lucentis+laser: 1,7 Laser: 2,1
RESTORE Extension Från månad 12 till 24	Lucentis: 3.9 Lucentis + laser: 3.5 Laser: 4.1	Lucentis: 0.2 Lucentis + laser: 0.1 Laser: 0.1
RESTORE Extension Från månad 24 till 36	Lucentis: 2.9 Lucentis + laser: 2.5 Laser: 2.4	Lucentis: 0,2 Lucentis + laser: 0 Laser: 0
READ-2	9**	0,6
DRCR.net (2 års data)	Lucentis, direkt laser: 10 Lucentis, fördröjd laser:11	Lucentis, direkt laser: 3 Lucentis, fördröjd laser: 1 Laser 4

*4,9% i Lucentisgruppen och 35% i placebogruppen fick 1-2 rescue laser[1]

** månad 0-24

1.4 Behandling av synnedsättning vid DME

Sedan 1985 har laserfotokoagulation använts för behandling av makulaödem som uppfyller kriterier för synhotande, så kallat kliniskt signifikant, makulaödem oberoende av synskärpa. I ETDRS-studien visades att laserbehandling minskar risken för svår synnedsättning med 50%[3]. Det är däremot inte fastställt att det är fördelaktigt att behandla förebyggande eller vid avsaknad av kliniskt signifikant makulaödem. Senare studier med uppföljning upp till tre år har visat att laserbehandling stabiliserar synen [9][10].

1.5 Alternativa behandlingsmetoder

De senaste tio åren har man undersökt andra möjligheter till synförbättrande behandling, såsom effekt av läkemedel som injiceras i ögats glaskropp (intravitreal injektioner) och effekt av glaskroppskirurgi (vitrektomi). Intravitreal injektion av steroiden triamcinolon resulterar i en minskning av ödemet och på kort sikt förbättrad synskärpa, men effekten är övergående och injektionerna behöver upprepas. På längre sikt (tre år) är effekten på synskärpan jämförbar med effekten av laserbehandling [9][10]. Glaskroppskirurgi har prövats särskilt vid refraktärt makulaödem [11]. Kombinationer av olika behandlingsalternativ prövas [12] [13].

Det har kommit till TLVs kännedom att läkemedlet Avastin (bevacizumab) i vissa landsting används för behandling av synnedsättning till följd av DME. Avastin är inte godkänt för denna behandling. Läkemedelsverket bedömer i sin rapport att det i dagsläget inte finns tillräckliga säkerhetsdata för att kunna jämföra Lucentis med Avastin vid DME^b.

1.6 Relevant jämförelsealternativ

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

Företaget bedömer att behandling med Lucentis ska jämföras med laserbehandling.

TLV:s bedömning: Det relevanta jämförelsealternativet till behandling med Lucentis vid diabetiska makulaödem bedöms vara laserbehandling eftersom det är evidensbaserat och används i klinisk praxis.

^b Läkemedelsverket: Inventering av kunskapsläget Lucentis-Avastin, 2012-03-16
http://www.lakemedelsverket.se/upload/nyheter/2012/kunskapslaget_Lucentis_Avastin_2012-03-16.pdf

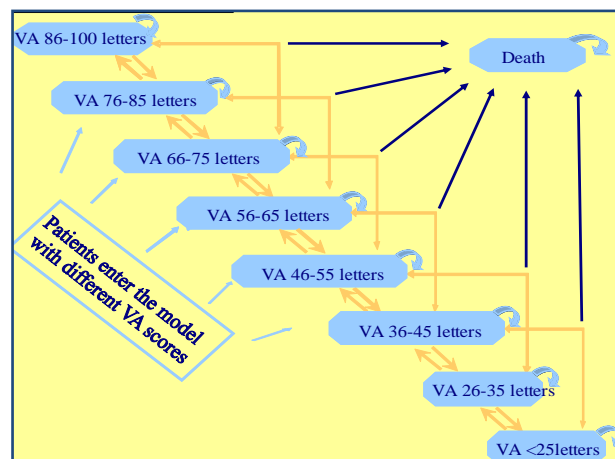
2 Hälsoekonomisk modell

För introduktion till hälsoekonomi och hälsoekonomiska bedömningar hänvisas till bilaga 2.

En markovmodell har använts för att jämföra kostnader och hälsoeffekter vid behandling av diabetiskt makulaödem med Lucentis mot dem vid behandling med laser. Modellen har stora likheter med tidigare hälsoekonomiska modeller som har använts för att skatta kostnadseffektiviteten av Lucentisbehandling vid våt åldersrelaterad makuladegeneration, vilket var läkemedlets första indikation. Kostnader och effekter har diskonterats med 3 % i modellen.

Modellen består av nio hälsotillstånd, åtta tillstånd uppdelade efter synskärpa mätt i antal bokstäver (visusnivåer) och ett tillstånd för död^c (figur 1). I modellen kan patienterna förflyttas mellan hälsotillstånden varje cykel (var tredje månad). En patient kan över tiden förflytta sig mellan visusnivåerna med förbättrad eller försämrad synskärpa, stanna kvar i utgångsläget med oförändrad synskärpa eller avlida.

Figur 1 Modellstruktur



Företaget utgår från patientkarakteristika från RESTORE Core och vid ingång i modellen är patienterna 63 år, 58 % är män och 42 % är kvinnor. I modellen antas att inte någon patient som har en synskärpa högre än 75 bokstäver kommer att börja behandlas. Fördelningen av patienter mellan de olika klasserna av synskärpa är hämtad från RESTORE Core (Tabell 3).

Tabell 3 Fördelning av synskärpa vid behandlingsinitering

Synskärpa i bokstäver	Andel
86-100	0,0 %
76-85	0,0 %
66-75	43,9 %
56-65	30,5 %
46-55	16,7 %
36-45	8,9 %
26-35	0 %
0-25	0 %

^c Anledningen till att man ofta behöver räkna med dödsfall i den här typen av modeller, även om den beskriver synnedsättning som i sig inte är dödligt, är att en del patienter i modellen hinner avlida innan modellen avslutas. De patienterna måste man räkna bort när man räknar ut hur många QALYs en behandling kan ge. Det har ofta betydelse när man räknar med en bestående behandlingseffekt under lång tid och när genomsnittsåldern är relativt hög.

TLV:s bedömning: Ålders- och könsfördelningen i RESTORE och i företagets modell stämmer någorlunda väl överens med svenska förhållanden enligt TLV:s kliniska expert. Det som skiljer sig åt är att andelen patienter med typ 1 diabetes är högre i praxis än i RESTORE, och dessa patienter är i regel yngre. På gruppnivå har det däremot ingen avgörande betydelse i det här sammanhanget.

I en mindre studie över svenska diabetespatienter som behandlats med laser var genomsnittsåldern 58 år och könsfördelningen var 61 % män respektive 39 % kvinnor, och 21 % hade typ 1 diabetes [14]. Sammantaget finns det ingen anledning att justera modellen med avseende på kön eller ålder när det gäller livskvalitetsvikter.

Tidshorisont och mortalitet

Företagets grundanalys har en tidshorisont på femton år och då har hälften av individerna i modellen avlidit. Medianålder för död i modellen är alltså 78 år, vilket Novartis motiverar med hjälp av en svensk epidemiologisk studie på diabetespatienter i Skaraborgs län [15].

Den relativa risken för mortalitet i den svenska studien var 1,7 jämfört med hela den aktuella åldersgruppen ur befolkningen. I en amerikansk studie var den relativa risken för diabetespatienter med makulaödem 1,27 jämfört med andra diabetespatienter ur samma åldersgrupp [16]. I modellen kombineras dessa båda uppgifter och den relativa risken för mortalitet estimeras till 2,16 ($1,7 \cdot 1,27$). Mortaliteten för hela åldersgruppen har hämtats från SCB:s livslängdstabeller för 2009.

I känslighetsanalyser visas även effekten på kostnadseffektiviteten av tidshorisonter på tio samt tjugo år, vilket ger kortare respektive längre tid under vilken den positiva effekten på hälsorelaterad livskvalitet kan ackumuleras.

TLV:s bedömning: Vilken tidshorisont som väljs har viss betydelse för kostnadseffektiviteten för Lucentis. Skillnaden i livskvalitet per år är relativt liten i modellen och det krävs att effekten gentemot laser summeras under flera år för att motivera den ökade kostnaden med Lucentisbehandling. Enligt TLV:s allmänna råd ska tidshorisonten vara tillräckligt lång för att fånga alla kostnader och effekter av en behandling, och ur den synvinkeln är tidshorisonten i modellen acceptabel.

En tidshorisont på 15 år ger däremot upphov till osäkerheter eftersom det i dagsläget inte finns publicerade studier över Lucentis-patienter under längre tid än tre år. Det finns ingen känd långtidsuppföljning hur synskärpan utvecklar sig för dessa patienter över tid och om behandlingen behöver upprepas vid fler skov i tillståndet. Därför blir det en relativt stor osäkerhet i både framtida behandlingseffekt och framtida kostnader. En av företagets känslighetsanalyser visar att kostnaden per QALY ökar med knappt 200 000 kronor om tidshorisonten sänks till 10 år.

2.1 Effektmått

Synskärpa

Det finns olika skalor som används för att mäta synskärpa och som kan beskriva graden av synnedsättning. I den aktuella modellen har antalet bokstäver på en ETDRS-tavla valts som skala för de olika hälsotillstånden då denna ofta används som effektmått i kliniska prövningar vilket också var fallet i studierna av Lucentis vid DME. I RESTORE Core användes en förändring på tio bokstäver mellan mättillfällen som definition på förändring i synskärpa, och samma definition användes således också i den hälsoekonomiska modellen.

En förändring på tio bokstäver motsvarar två rader vid en synundersökning, och är också associerat med en mätbar förändrad hälsorelaterad livskvalitet enligt företaget.

Sannolikheter för att förflyttas mellan olika visusnivåer

Sannolikheterna för att patienter förflyttas mellan olika nivåer på synskärpan under det första året i modellen motsvarar de faktiska förflyttningarna som observerades i RESTORE. Patienter som får försämrad syn efter de första tre injektionerna antas avbryta Lucentis-behandlingen och istället påbörja laserbehandling. Att avbryta behandlingen om patienten inte svarar efter tre månader går i linje med indikationen för Lucentis och Läkemedelsverkets rekommendation. Övergångssannolikheterna för dessa patienter i modellen kommer från observerade värden för laserpatienter i RESTORE. Företaget har utfört känslighetsanalyser där även patienter som inte svarar initialt fortsätter med Lucentisbehandling, vilket de gjorde i RESTORE.

Under det andra året är synskärpan oförändrad för patienterna i modellen. Företaget motive-
rar detta med resultat från RESTORE Extension och de två oberoende studierna DRCR.net
och READ-2.

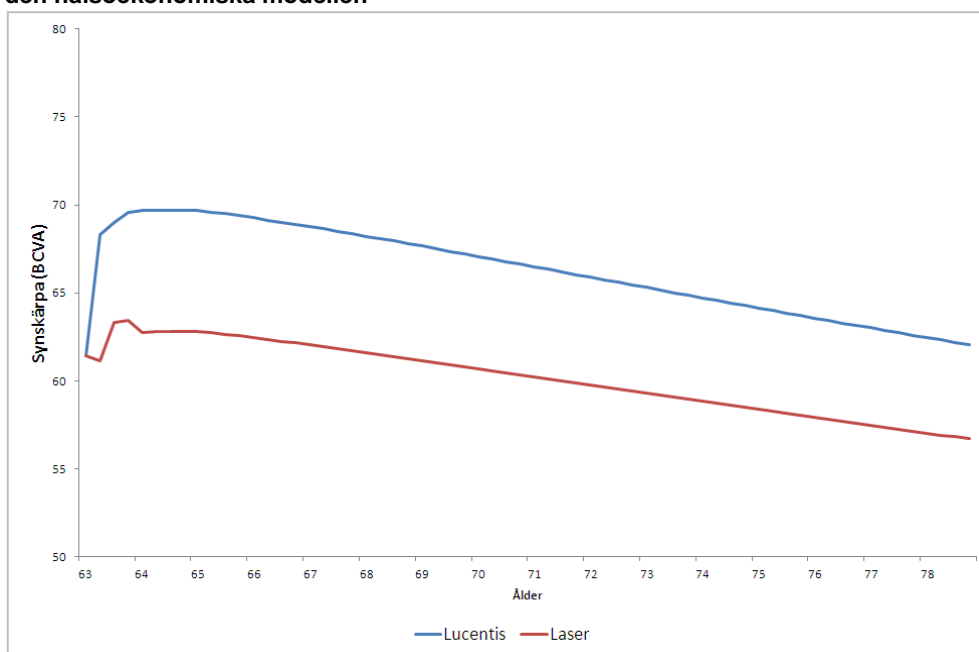
Under det tredje året och framåt försämras synskärpan konstant med samma hastighet för både Lucentis-patienter och laserpatienter i modellen. Enligt företaget speglar det naturalför-
loppet baserat på kalibrerade resultat från en amerikansk studie över diabetesretinopati
(WESDR) [17]. Kalibreringen gjordes eftersom det enligt företaget skett stora förändringar i
behandling av diabetes över tid och fyra års incidens av synförsämring i WESDR justerades
för gällande behandlingspraxis. Istället för 48 % försämring över fyra år antogs istället 36 %
försämring. I modellen kommer 3,5 % av patienterna att förbättra sin synskärpa och 4,5 %
försämrar sin synskärpa varje kvartal, vilket motsvarar en nivå i hälsotillstånd. Givet osäker-
heten i dessa skattningar har dock andra antaganden om visusförsämring använts i känslig-
hetsanalyser. Det är alltså ingen skillnad i synskärpeförsämring mellan jämförelse-
alternativen i modellen från och med det tredje året.

Sammanfattningsvis leder ovanstående metoderna till att behandlingseffekten av Lucentis
över tid blir en initial förbättring av synskärpan under det första året med en plåtå av oför-
ändrad synskärpa under det andra året, och därefter en gradvis försämring (Figur 2).

TLV:s bedömning: Hur synskärpan förändras över en tidsperiod som inte täcks av resulta-
ten från den tvååriga uppföljningen av RESTORE är centralt i modellen. Att tänka sig att
synen så småningom försämras igen när behandlingen upphör på det sätt företaget gjort är
inget orimligt antagande. Naturalförloppet för diabetiska makulaödem ser visserligen troligt-
vis annorlunda ut eftersom symptomen kan yttra sig i skov.

Det som har betydelse för kostnadseffektiviteten är däremot i huvudsak inte hur synskärpan
just för Lucentis-patienter utvecklar sig över tid, utan om skillnaden i synskärpa gentemot
laserbehandling består. Det finns ingenting i tillgängligt studiematerial eller i sjukdomens
karaktär som antyder att behandlingsvinsten gentemot laser skulle upphöra med tiden. Exakt
hur synen utvecklas och hur behovet av framtida behandlingar ser ut är däremot oklart.

Figur 2 Förändring i synskärpa hos Lucentis- respektive laserbehandlade patienter i den hälsoekonomiska modellen



2.2 Biverkningar

Kostnader för biverkningar har inte inkluderats i modellen. Enligt företaget var skillnaderna i okulära biverkningar små mellan Lucentis och laser i RESTORE. Flera biverkningar är övergående och kommer i praktiken inte behandlas och andra kommer att behandlas med billiga produkter som till exempel paracetamol vid ögonsmärta. Skillnaderna på populationsnivå blir därför försumbara mellan behandlingsalternativen enligt företagets bedömning.

När det gäller allvarliga systemiska biverkningar har företaget utgått från bedömningen av publicerade resultat från DRCR.net[7]. Författarna konstaterar att det inte förekom allvarliga systemiska händelser, där skillnaden i frekvens mellan Lucentis och laser inte kunde vara slumpartad. Därför har inte heller påverkan av allvarliga biverkningar inkluderats i modellens grundscenario.

Den totala behandlingens kostnad för Lucentis har istället varierats i känslighetsanalyser för att belysa övriga kostnader. I modellen har inte tagits hänsyn till eventuella effekter på livskvalitet på grund av biverkningar.

TLV:s bedömning: Det finns risker förknippade med behandling med Lucentis. Enligt TLV:s expert är de vanligaste biverkningarna lokala (okulära) och de flesta är godartade och hanterbara. Den allvarligaste okulära biverkan är endoftalmit, det vill säga bakteriell infektion i ögat. Risken är inte förknippad med substansen utan med injektionsproceduren. Risken för endoftalmit är däremot liten. Incidensen endoftalmit var 2 % i RESOLVE-studien, 0,8 % i DRRCR.net 2 år, 1,6 % i RISE/RIDE 2 år respektive noll i RESTORE-studien. Efter kataraktoperation har en incidens för endoftalmit på 0,04 % rapporterats [18]. Om man ackumulerar den risken för 24 injektioner över en femårsperiod blir risken för den genomsnittlige patienten att drabbas av endoftalmit 1 %. Det är ingen negligerbar risk kliniskt sett, men även om endoftalmit är ett tillstånd som kräver kostsam behandling och medför hög risk för att patienten förlorar synen på det drabbade ögat gör den låga frekvensen att det inte får någon betydande inverkan på kostnadseffektiviteten..

Det finns hypotetiska systemiska risker med att injicera ett läkemedel som innehåller en antikropp som hämmar VEGF. Diabetespatienter har redan en förhöjd risk för kardiovasku-

lära händelser. Det finns fortfarande viss osäkerhet och utöver vad som konstaterades i analysen av DRCR.net finns det andra studier som konstaterar att någon förhöjd risk för allvarliga systemiska biverkningar av ranibizumab inte säkert kan påvisas [19].

Den samlade bilden är att biverkningar inte får någon större inverkan på kostnadseffektiviteten på gruppnivå. Det är med bakgrund av tillgänglig information i dagsläget ingen nyckelfaktor i en hälsoekonomisk utvärdering av Lucentis.

2.3 Hälsorelaterad livskvalitet (nyttovikter)

I modellen används nyttovikter som uppmätts med EQ-5D social tariff i samband med RESTORE studien. Nyttovikterna har kopplats ihop med modellens olika tillstånd när det gäller synskärpa (Tabell 4). I en känslighetsanalys hämtas nyttovikterna från en extern studie över hälsorelaterad livskvalitet i samband med diabetesretinopati [20].

Tabell 4 Nyttovikter (EQ-5D) uppdelat efter synskärpa i det behandlade ögat.

Synskärpa i behandlade ögat	EQ-5D
86-100	0,860
76-85	0,860
66-75	0,813
56-65	0,802
46-55	0,770
36-45	0,760
26-35	0,681
0-25	0,547

TLV:s bedömning: Vi gör bedömningen att nyttovikter mätt med EQ-5D social tariff i samband med RESTORE är relevanta att använda i den hälsoekonomiska modellen.

I RESTORE kunde det inte konstateras att det fanns skillnader i livskvalitet, mätt med EQ-5D VAS (visual analogue scale) och TTO (time trade off), mellan patienter som fick laserbehandling och de som behandlades med Lucentis. Däremot fanns det en signifikant skillnad i livskvalitet mätt med det synspecifika instrumentet NEI VFQ-25 (National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire 25). Det antyder att det finns en viss skillnad i livskvalitet men säger inget om storleken på den skillnaden, eftersom relationen mellan resultat från VFQ-25 och nyttovikter inte är tillfredställande kartlagd.

Enligt företaget var inte RESTORE designad för att upptäcka små skillnader i livskvalitet mätt med EQ-5D, dels för att underlaget var för litet och dels för att EQ-5D saknar en synspecifik domän. TTO-frågan i RESTORE besvarades av 50 patienter i respektive studiearm, och även där påverkar det relativt lilla antalet individer möjligheten att dra korrekta slutsatser.

Företaget har gjort en känslighetsanalys med anpassade nyttovikter från en extern studie av Lloyd m.fl. [20]. Kostnaden per QALY för Lucentis sänks om man använder dessa i modellen. Livskvalitetsresultaten kopplade till olika nivåer av synskärpa är däremot inte helt konsistenta i studien eftersom en grupp med lägre synskärpa uppgav en högre livskvalitet med EQ-5D än den angränsande gruppen med bättre synskärpa. Författarna för ett resonemang kring att det kan bero på vid vilken nivå av försämrad syn som patienterna upplever att de blir mer beroende av hjälp i sina dagliga aktiviteter. Grupperna i studien är däremot väldigt små och konfidensintervallen kring EQ-5D resultaten i de olika grupperna i studien är långa, och det kan därför vara svårt att dra några egentliga slutsatser från studien. Noterbart är att den här

avvikelsen med högre livskvalitet för en grupp med sämre syn inte noterades i resultaten från VFQ-25 i samma studie.

Det finns ett flertal studier som kopplar olika livskvalitet till olika nivåer i synskärpa, där man grupperar individerna i liknande grupper som företaget gjort. Till exempel Espalargues m.fl. [21] och Brown m.fl. [22] konstaterar i sina studier att det finns tydliga skillnader i livskvalitet vid olika nivåer av synskärpa. Om estimat på livskvalitet hämtas från dessa studier och används i modellen får man en lägre kostnad per QALY än företagets inlämnade grundscenario, enligt känslighetsanalyser TLV utförd med hjälp av företagets modell. Det är dock svårt att dra helt korrekta paralleller mellan dessa externa studier och patienter som är aktuella för behandling med Lucentis eller laser. Mot bakgrund av det gör vi bedömningen att EQ-5D estimaten från RESTORE är de bästa att använda i sammanhanget.

Även om nivåerna på hälsorelaterad livskvalitet i modellens olika stadier kan ifrågasättas, framstår inte skillnaden mellan Lucentis och laser som modellen genererar som orimlig. Efter ett år i modellen är skillnaden i livskvalitet mindre än 0,02 vilket kan vara svårt att mäta med EQ-5D social tariff i en studie utan ett större urval av individer. Resultaten från VFQ-25 i RESTORE antyder däremot en förbättrad livskvalitet för Lucentis-patienterna efter ett år.

2.4 Kostnader och resursutnyttjande

Samtliga kostnader för resursutnyttjande inom sjukvården i modellen har hämtats från södra sjukvårdsregionens prislista för 2011.

Kostnad för Lucentis och i samband med injektion

Priset för Lucentis inom läkemedelsförmånerna är för närvarande 8 909,50 per förpackning (10 mg/ml) och det är också priset som använts i modellen. Vid Lucentisbehandling ingår förutom läkemedelskostnaden en kostnad för själva injektionsproceduren med 1 465 kr per tillfälle, vilket är detsamma som kostnaden för en mindre ögonoperation i prislistan för södra sjukvårdsregionen. Förberedande kontroller som till exempel synskärpek kontroll antas ingå i kostnaden för ögonoperationen.

Vid behandlingsstart i modellen ges Lucentis en gång per månad under tre månader. Antalet Lucentis-injektioner per patient och år är detsamma som gavs i RESTORE Core och RESTORE Extension. I studierna observerades ett genomsnitt på 7,17 injektioner det första året och 4,13 injektioner det andra året, för de som svarar på behandlingen. Företaget räknar med att de som efter de första tre månaderna fått försämrad synskärpa från utgångsläget inte anses svara på behandling med Lucentis och behandlingen avbryts för dem. I modellen har dessa patienter gått över till laserbehandling, och får därmed endast tre Lucentis-injektioner. I studierna var andelen som svarade på ranibizumab 80 % och följaktligen var andelen icke-svarare 20 %.

I grundanalysen antas att alla patienter har avslutat behandling efter det andra året. I RESTORE Extension var det ungefär 20 % av patienterna som initialt svarade på behandling som fick en injektion den 23:e månaden.

Laserbehandling

Enligt protokoll skulle laserbehandlade patienter behandlas enligt ETDRS-riktlinjer i RESTORE. I studien behandlades patienter med laser 2,1 gånger under det första året. Under det andra året antas att patienter behandlas en gång, och därefter får patienter inga ytterligare laserbehandlingar. Kostnaden för laserbehandling i modellen uppgår till 2 247 kr per behandling och motsvarar kostnaden för en argon fotokoagulation med laser, vilket är det som används vid DME.

Uppföljningsbesök

Enligt gällande indikation för Lucentis ska patienters synskärpa följas upp månatligen vid Lucentis-behandling. Kostnaden för uppföljningsbesök då ingen injektion ges antas motsvara kostnaden för ett läkarbesök till en ögonklinik och sätts till 806 kr i modellen. Vid de besök som patienten får en Lucentis-injektion antas kostnaden för uppföljning vara inkluderat i kostnaden för en ögonoperation.

Patienterna gör i regel ett uppföljningsbesök efter varje laserbehandling, enligt en svensk medicinsk rådgivare företaget anlitat. Det ger två besök per år utöver själva behandlingen. Efter avslutad behandling gör både patienter som behandlats med Lucentis och de med laserbehandling två uppföljningsbesök per år i modellen.

Kostnad för blindhet

Novartis har genomfört en undersökning vid svenska syncentraler för att samla information om hjälpmedelskostnader, kommunala insatser, anhörigvård och andra resurser förknippade med synförsämring för patienter med våt åldersrelaterad makuladegeneration [23]. I denna studie beräknades den sammanlagda genomsnittliga kostnaden till 62 000 kr per patient och år för patienter med synnedsättning. Den kostnaden belastar de två stadierna med lägst visusnivå i modellen, det vill säga för patienter med synnedsättning som motsvarar 35 bokstäver eller sämre.

TLV:s bedömning: Metoden att hämta resursutnyttjande från kliniska studier och applicera svenska priser från en offentlig prislista för en svensk sjukvårdsregion är vanlig. Den ger oftast en acceptabel bild av de faktiska kostnader som en behandling för med sig eller förhindrar. Behandlingspraxis och resursåtgång kan emellertid skilja sig mellan olika länder, men vi finner ingen anledning att kalkylera kostnader på något annat sätt i det här fallet.

Det finns heller ingen anledning att ifrågasätta att patienter som inte svarat på de första tre Lucentis-injektionerna avbryter och behandlas med laser istället. Däremot kan det ifrågasättas om det inte krävs ytterligare injektioner efter det andra året och framåt. Det finns data från RESTORE Extension även för det tredje året efter behandlingsstart. Den visar att synskärpan i genomsnitt är oförändrad under det tredje året, men att patienterna då fått 2,6 injektioner i genomsnitt under året.

Eftersom det gavs injektioner även under det tredje året i RESTORE Extension gör vi bedömningen att det kommer att ske också i klinisk praxis. Vi gör också bedömningen att det kommer att ges fler injektioner under det tredje, fjärde och femte året än de 1,25 företaget räknade med. Den bästa uppgiften som finns att gå på i dagsläget är de 2,6 injektionerna/år från RESTORE Extension.

3 Resultat från den hälsoekonomiska modellen

I det här avsnittet redovisas tre skattningar av kostnad per vunnen QALY baserat på olika förutsättningar. I stycke 3.1 redovisas företagets grundscenario, som bygger på att varje patient enbart behandlas på ett öga och att behandlingen avslutas efter två år. I stycke 3.2 redovisas resultat som bygger på att 25 % av patienterna behandlas på bägge ögonen (bilateralt). I stycke 3.3 kombineras bilateral behandling med att behandlingen pågår under totalt fem år.

I alla tre grundanalyser används en tidshorisont på 15 år även om behandlingen enbart pågår under de första 2-5 åren i modellen.

TLV:s bedömning: Vi bedömer att det troligaste utfallet i praxis är det som redovisas i stycke 3.3.

3.1 Kostnad per vunnen QALY vid behandling av ett öga per patient

Företagets grundanalys bygger på behandling på ett öga per patient. Det vill säga att det inte förekommer bilateral behandling där samma patient behandlas i bägge ögonen. Tillsammans med företagets övriga grundantaganden innebär då Lucentis-behandling en ökad kostnad med 350 000 kr/QALY. I grundanalysen inkluderas hela den initiala Lucentis-populationen, alltså även de som inte svarat initialt på behandlingen. En del faktorer har varierats i modellen och presenteras som känslighetsanalyser (Tabell 5).

Tabell 5 Resultat vid behandling av ett öga i grundanalysen jämfört med laserbehandling

Scenario		Δ Kostnader	Δ QALYs	Kostnad/QALY
Grundanalys		64 653 kr	0,19	347 767 kr
Känslighetsanalyser				
Tidshorisont	10 år	71 999 kr	0,15	495 748 kr
	20 år	61 108 kr	0,21	293 785 kr
Livskvalitet	Lloyd et al. 2008[20] ^d	64 653 kr	0,24	273 834 kr
Andel patienter som behandlas i två ögon	10 %	72 643 kr	0,19	390 745 kr
	20 %	80 633 kr	0,19	433 722 kr
	30 %	88 623 kr	0,19	476 700 kr
Progression från år 3 och framåt	Oförändrad	68 409 kr	0,18	376 203 kr
	5,5 % per år	58 153 kr	0,20	290 428 kr
	6,5 % per år	51 836 kr	0,21	242 278 kr

TLV:s bedömning: En analys som bygger på att endast ett öga behandlas för varje patient avspeglar troligtvis inte verkligheten på ett bra sätt. Enligt TLV:s kliniska expert behandlas vanligen alla ögon som har kliniskt signifikanta makulaödem. Med tanke på att behandling av båda ögonen kommer bli aktuellt för en andel av patientgruppen, ser vi inte resultaten från analysen i det här stycket som relevant för en sammantagen bedömning av kostnadseffektiviteten på gruppnivå.

^d Nyttovikter från Lloyd et al. 2008 och hur de användes i presenteras i appendix.

3.2 Kostnad per QALY vid behandling av båda ögonen hos vissa patienter

På uppmaning av TLV anpassade företaget sin modell efter att en viss andel patienter får bilateral behandling, där bägge ögonen behandlas inom samma tidsperiod. I brist på konkreta svenska uppgifter om hur stor andel av patienterna det kan röra sig om användes samma andel som fick bilateral behandling i DRCR.net, det vill säga 25 % av patientpopulationen. Man har däremot inte räknat att patienten får en ytterligare livskvalitetsvinst även om bägge ögonen förbättras, det vill säga att patienten enbart får livskvalitetsförbättring vid behandlingen av det första ögat. Mestadels för att det är svårt att uppskatta hur stor påverkan kan bli på livskvalitet.

Grundanalysen visar då att Lucentis-behandling innebär en kostnad på 455 000 kr/QALY (Tabell 6). Därefter användes modellen återigen för att kalkylera samma känslighetsanalyser som i föregående stycke, men med utgångspunkt från bilateral behandling.

Tabell 6 Resultat med bilateral behandling i grundanalysen jämfört med laserbehandling

Scenario		Δ Kostnader	Δ QALYs	Kostnad/QALY
Grundanalys		84 628 kr	0,19	455 211 kr
Känslighetsanalyser				
Tidshorisont	10 år	91 974 kr	0,15	633 285 kr
	20 år	81 083 kr	0,21	389 818 kr
Livskvalitet	Lloyd et al. 2008[20] ^e	84 628 kr	0,24	358 436 kr
Andel patienter som behandlas i två ögon	10 %	72 643 kr	0,19	390 745 kr
	20 %	80 633 kr	0,19	433 722 kr
	30 %	88 623 kr	0,19	476 700 kr
Progression från år 3 och framåt	Oförändrad	88 384 kr	0,18	486 051 kr
	5,5 % per år	78 128 kr	0,20	390 186 kr
	6,5 % per år	71 811 kr	0,21	335 639 kr

TLV:s bedömning: En analys som bygger på att en del patienter behandlas i bägge ögonen under samma tidsperiod ger antagligen en bättre bild av verkliga förhållanden i klinisk praxis. I brist på bättre uppgifter på hur stor andelen är i Sverige är det rimligt att använda samma andel bilateral behandling som i RESTORE. Vi ser därför resultaten i det här stycket som mer relevant än resultat där endast ett öga behandlas per patient.

En tvåårig längd på behandlingen, som i den här analysen, kan dock ifrågasättas eftersom det i dagsläget finns uppföljning från RESTORE Extension under tre år.

3.3 Kostnad per QALY med fler injektioner över tid och behandling av båda ögonen hos vissa patienter

Företaget har anpassat sin modell efter treårsuppföljning av RESTORE Extension. Synskärpan hölls oförändrad för patienterna som grupp och de fick i genomsnitt 2,6 injektioner under det tredje året. Stabil synskärpa samt antalet injektioner under det tredje året extrapolerades i ytterligare två år. Efter det femte året antas behandlingen upphöra och synskärpan försämras gradvis enligt ett simulerat naturlförlopp (se stycke 2.1). I tabell 7 visas kostnad per vunnen QALY med olika behandlingslängd och olika antal injektioner/år. I övrigt gäller samma antaganden som i stycke 3.2.

^e Nyttovikter från Lloyd et al. 2008 och hur de användes i modellen presenteras i appendix.

De utfall som presenteras här utgår från att 25 % av patienterna behandlas i båda ögonen. Om patienterna behandlas i totalt 5 år och synskärpan därmed kan hållas stabil blir kostnaden per vunnen QALY 772 000 kr med dessa förutsättningar. I tabellen presenteras även vad som händer med kostnadseffektiviteten om synskärpan försämras trots underhållsbehandling.

Tabell 7 Kostnad per vunnen QALY med olika antaganden om antalet injektioner under år 3-5

Antal injektioner/år fr.o.m. år 3	Förändring av synskärpa	Behandlingslängd		
		3 år	4 år	5 år
2,6	Stabil synskärpa	573 858	678 331	771 909
	Gradvis försämring	614 583	765 756	908 879
1,25	Stabil synskärpa	495 321	531 902	565 810
	Gradvis försämring	531 832	604 512	673 321

TLV:s bedömning: Vi bedömer att det är rimligt att anta att behandlingen fortsätter under ytterligare ett antal år och den bästa informationen som finns att tillgå i dagsläget är den från RESTORE Extension. Eftersom patienterna i RESTORE Extension nu har följts upp i tre år är det ologiskt att inte ta hänsyn till resultaten därifrån. Vi tycker därför att man bör räkna med 2,6 injektioner per år under det tredje, fjärde och femte året, och att synskärpan under den tiden kan hållas stabil.

Vi anser därmed att den bästa uppskattningen av kostnaden per vunnen QALY blir 772 000 kronor. Känslighetsanalyserna i tabell 8 nedan presenteras med det som utgångspunkt. Vid ett lägre antal behandlingar under år 3-5 bedömer vi att kostnaden per QALY blir lägre, men inom intervallet 565 000 till 772 000 kr per vunnen QALY.

Eftersom det finns en stor osäkerhet hur länge behandlingen kan pågå och hur synskärpan påverkas över tid är det i dagsläget inte meningsfullt att kalkylera med längre behandling än fem år.

Tabell 8 Resultat med bilateral behandling i grundanalysen jämfört med laserbehandling

Scenario		Δ Kostnader	Δ QALYs	Kostnad/QALY
Grundanalys		164 017 kr	0,21	771 909
Känslighetsanalyser				
Tidshorisont	10 år	172 989 kr	0,16	1 060 838 kr
	20 år	159 692 kr	0,24	667 218 kr
Livskvalitet	Lloyd et al. 2008[20] ^f	164 017 kr	0,27	605 784 kr
Andel patienter som behandlas i två ögon	10 %	143 087 kr	0,21	673 410 kr
	20 %	157 040 kr	0,21	739 076 kr
	30 %	170 993 kr	0,21	804 742 kr
Progression från år 3 och framåt	Oförändrad	172 725 kr	0,18	949 867 kr
	5,5 % per år	162 469 kr	0,20	811 400 kr
	6,5 % per år	156 152 kr	0,21	729 841 kr

^f Nyttovikter från Lloyd et al. och hur de användes i modellen presenteras i appendix.

3.4 TLV:s samlade bedömning av resultaten

Om patienterna fortsätter med behandlingen även efter de första två åren påverkas också kostnaden per QALY i stor utsträckning. Om varje patient i genomsnitt får 2,6 injektion per år i ytterligare tre år och om progression därmed fördröjs blir kostnaden per vunnet QALY 772 000 kronor för Lucentis gentemot laserbehandling. Vi anser att det är den bästa uppskattningen av kostnaden per vunnen QALY vid officiellt listpris (8 909,50 kr/förp). Vi har då även tagit hänsyn till att en andel av patienterna behandlas i bägge ögonen under samma tidsperiod.

Vid ett lägre antal behandlingar under år 3-5 bedömer vi att kostnaden per QALY blir lägre, men inom intervallet 565 000 till 772 000 kr per vunnen QALY.

Känslighetsanalyserna visar att modellen är känslig för tidshorisonten, det vill säga under hur lång tid modellen löper. Det beror på att ju längre den är desto längre tid kan man tillgodoräkna sig livskvalitetsvinsten. Om livskvalitetsvikter hämtas från Lloyd m.fl.[20] istället för RESTORE blir kostnaden per QALY lägre vilket antyder att modellen inte överskattar livskvaliteten i grundscenariot. Även framtida progression har inverkan på utfallet, vilket framgår om den varierar.

3.5 Osäkerhet i resultaten

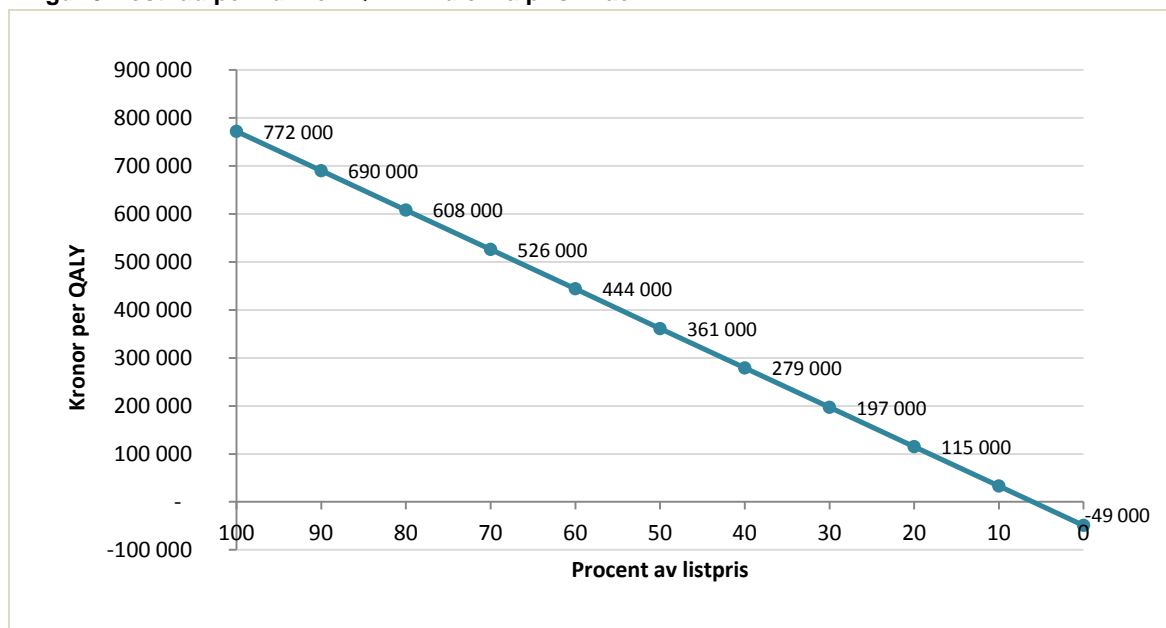
Osäkerheten i modellen är medelhög och ligger främst i hur många injektioner av Lucentis som krävs per patient, hur lång tid behandlingen pågår och vilken påverkan den har på hälsorelaterad livskvalitet.

4 Kostnaden per vunnen QALY vid olika prisnivåer

För att tydliggöra vilken effekt priset på Lucentis har på kostnaden per vunnen QALY har TLV utfört analyser med hjälp av företagets modell vid olika prisnivåer. Analyserna utgår från ett listpris på 8 909,50 kr som räknas gradvis nedåt tills om produkten skulle tillhandahållits helt utan kostnad av företaget.

Figur 3 visar relationen mellan priset och kostnaden per QALY med utgångspunkt från 772 000 kronor per vunnen QALY, vilket är scenariot där Lucentis-behandlingen fortsätter under 5 år och där 25 % av patienterna behandlas i bägge ögonen. När 5 % av listpriset för Lucentis återstår förvandlas kostnaden till en besparing eftersom den totala kostnaden för Lucentis-behandling då blir lägre än för laserbehandling. Varje steg neråt med 10 % för priset minskar kostnaden per QALY med ungefär 80 000 kronor.

Figur 3 Kostnad per vunnen QALY vid olika prisnivåer



5 Kommentarer från vetenskapliga experter och myndigheter

Synpunkter från SBU:

Vår generella bedömning är att TLV:s bedömning av kostnader och effekter av Lucentis som behandling av diabetiskt makulaödem verkar rimlig men vi har några få kommentarer.

Specifika kommentarer:

- Det är viktigt att framhålla att viss osäkerhet finns om effekt vid behandlingstider över 24 månader och likaså att antagandet om en skillnad i plattanivå mellan Lucentis och laserbehandling efter 24 månader.
- Någon skillnad i biverkningar har inte heller tagits med i modellen med tanke på att ev. långtidsbiverkningar för Lucentis är ofullständigt kända.
- Att livskvalitetsvinsten har en så avgörande roll i analysen är problematiskt eftersom olika livskvalitetsinstrument har visat sig ge olika resultat när de använts på patienter med DR. EQ-5D, som har använts i studien, har i flera livskvalitetsstudier visat sig relativt okänsligt medan HUI-3 och 15-D som innehåller synspecifika frågor har visat sig vara känsligare för synförändringar på grund av DR. Frågan är vilket av instrumenten som visar rätt resultat. Samtidigt är det inte alls säkert att den skillnad i livskvalitet som visas med det sjukdomsspecifika och mer detaljerade instrumentet NEI VFQ-25 skulle speglas i resultaten från något av de generiska instrumenten vars resultat är viktat efter allmänhetens preferenser.
- Vi håller med om att företagets egen livskvalitetsmätning verkar utgöra den bästa datan på livskvalitet. Lloyd et als data är klassificerade enligt bästa ögat och det är oklart om det matchar hälsotillstånden i modellen. Det oregelbundna mönster (med högre QALY-vikter för mer allvarliga syntillstånd än mindre allvarliga syntillstånd) som ses i Lloyd et al. har även setts i andra studier och skulle eventuellt kunna förklaras av diabetesrelaterad komorbiditet.

Synpunkter från Socialstyrelsen:

Socialstyrelsen har följande synpunkter:

- Erfarenhet av att behandla patienter med DME begränsas till fyra kliniska studier.
- Ur en patientsäkerhetsaspekt är mer data avseende långtidsuppföljning av såväl långtidseffekt (synskärpa) som biverkningar (lokalt såväl som systemiskt genom hämning av VEGF; vaskulär endotelcellstillväxtfaktor) önskvärd.
- Hur länge behandlingen ska fortgå är oklart vilket försvårar analysen.
- Ordnat införande med strukturerad uppföljning och effektmått, gärna kvalitetsregister samt studier av eventuella undanträngningseffekter av övrig vård vore av stor vikt att följa.

Synpunkter från Läkemedelsverket:

- Är det rimligt att använda estimaten från EQ-5D här då synspecifika parametrar inte utvärderas?
- Påverkas livskvaliteten om patienten bibehåller synen på båda ögonen jämfört med bara på ett öga?

TLV:s kommentar: Vi håller med om att EQ-5D troligtvis har begränsningar när det gäller att mäta livskvalitet i samband med små förändringar av synskärpan. Stora förändringar ger däremot utslag på EQ-5D om man delar in individerna i grupper på det här sättet.

När det gäller eventuell livskvalitetsförbättring om patienten får behandling i bägge ögonen, så är det en rimlig frågeställning från Läkemedelsverket. Företaget har inte räknat med ytterligare förbättring gentemot laser i det scenariot (se stycke 3.2). Mestadels för att det är svårt att uppskatta hur stor påverkan kan bli på livskvalitet.

6 Litteraturförteckning

- [1] P. Massin, F. Bandello, J. G. Garweg, L. L. Hansen, S. P. Harding, M. Larsen, P. Mitchell, D. Sharp, U. Wolf-Schnurrbusch, M. Gekkieva, A. Weichselberger och S. Wolf, "Safety and Efficacy of Ranibizumab in Diabetic Macular Edema (RESOLVE Study): A 12-month, randomized, controlled, double masked, multicenter phase II study," *Diabetes Care*, vol. 33, nr 11, pp. 2399-2405, 2010.
- [2] P. Mitchell, F. Bandello, U. Schmidt-Erfurth, G. E. Lang, P. Massin, R. O. Schlingemann, F. Sutter, C. Simader, G. Burian, O. Gerstner och A. Weichselberger, "The RESTORE study: Ranibizumab Monotherapy or Combined with Laser versus Laser Monotherapy for Diabetic Macular Edema," *Ophthalmology*, vol. 118, nr 4, pp. 615-625, 2011.
- [3] ETDRS Research Group, "Photocoagulation for Diabetic Macular Edema. ETDRS study report 1," *Arch Ophthalmol*, vol. 103, pp. 1796-1806, 1985.
- [4] Novartis, "An open label, multi-center, 24-month extension study to evaluate the safety of ranibizumab as symptomatic treatment for visual impairment due to diabetic macular edema in patients who have completed RESTORE study. First Interpretable Results (FIR)," , 2011.
- [5] Q. Nguyen, S. Shah, J. Heier, D. Do, J. Lim, D. Boyer, P. Abraham och P. Campochiaro, "Primary endpoint (six months) results of the Ranibizumab for Edema of the mAcula in Diabetes (READ-2 study)," *Ophthalmology*, vol. 116, nr 11, pp. 2175-2181, 2009.
- [6] Q. Nguyen, S. Shah, A. Khwaja, R. Channa, E. Hatef, D. Do, D. Boyer, J. Heier, P. Abraham, A. Thach, S. Lit, B. Foster, E. Kruger, P. Dugel, T. Chang, A. Das, T. Ciulla, J. Pollack, J. Lim, D. Elliott och P. Campochiaro, "Two-year outcomes of the Ranibizumab for Edema of the mAcula in Diabetes (READ-2 study)," *Ophthalmology*, vol. 117, nr 11, pp. 2146-2151, 2010.
- [7] M. J. Elman, L. P. Aiello, R. W. Beck, N. M. Bressler, S. B. Bressler, A. R. Edwards, F. L. Ferris III, S. M. Friedman, A. R. Glassman, K. M. Miller, I. U. Scott, C. R. Stockdale och J. K. Sun, "Randomized Trial Evaluating Ranibizumab Plus Prompt or Deferred Laser or Triamcinilone Plus Prompt Laser for Diabetic Macualr Edema," *Ophthalmology*, vol. 117, pp. 1064-1077, 2010.
- [8] M. Elman, N. Bressler, H. Qin, R. Beck, F. 3. Ferris, S. Friedman, A. Glassman, I. Scott, C. Stockdale och J. Sun, "Expanden 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser to triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema," *Ophthalmology*, vol. 118, nr 4, pp. 609-614, 2011.
- [9] R. Beck, A. Edwards, L. Aiello, N. Bressler, F. Ferris, A. Glassman, E. Hartnett, M. Ip, J. Kim och C. Kollman, "Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema," *Arch Ophthalmol.*, vol. 127, nr 3, pp. 245-251, 2009.
- [10] M. S. Ip, S. B. Bressler, A. N. Antoszyk, C. J. Flaxel, J. E. Kim, S. M. Friedman och H. Qin, "A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema: baseline features," *Retina*, vol. 28, nr 7, pp. 919-930, 2008.
- [11] N. Doi, T. Sakamoto, Y. Sonoda, M. Yasuda, K. Yonemoto, N. Arimura, E. Uchino och T. Ishibashi, "Comparative study of vitrectomy versus intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema on randomized paired-eyes," *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, vol. 250, nr 1, pp. 71-78, 2012.
- [12] D. Zur och A. Loewenstein, "Combination therapy for diabetic macular edema," *J Ophthalmol*, 2012.
- [13] Y. Kim, S. Kang, S. Kim, S. Kim och S. Chung, "Combination of vitrectomy, IVTA, and laser photocoagulation for diabetic macular edema unresponsive to prior treatments; 3-year results," *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, vol. 250, nr 5, pp. 679-684, 2012.

- [14] M. Lövestam-Adrian och E. Agardh, "Photocoagulation of diabetic macular edema - complications and visual outcomes," *Acta Ophthalmol Scand*, vol. 78, nr 6, pp. 667-671, 2000.
- [15] B. Berger, G. Stenström och S. G, "Incidence, prevalence, and mortality of diabetes in a large population. A report from the Skaraborg Diabetes Registry.," *Diabetes Care*, vol. 22, nr 5, pp. 773-778, 1999.
- [16] F. E. Hirai, M. D. Knudtson, B. E. Klein och R. Klein, "Clinically Significant Macular Edema and Survival in Type 1 and Type 2 Diabetes," *American Journal of Ophthalmology*, vol. 145, nr 4, pp. 700-706, 2008.
- [17] R. Klein, B. E. Klein, S. E. Moss, M. D. Davis och D. L. DeMets, "The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years," *Archives of Ophthalmology*, vol. 102, nr 4, pp. 527-532, 1984.
- [18] A. Behnding, P. Montan, U. Stenevi, M. Kubelberg och M. Lundström, "One million cataract surgeries: Swedish national cataract register 1992-2009," *J Cataract Refract Surg*, vol. 37, nr 8, pp. 1539-1545, 2011.
- [19] Q. Nguyen, D. Brown, D. Marcus, D. Boyer, S. Patel, L. Feiner, A. Gibson, J. Sy, A. Rundle, J. Hopkins, R. Rubio, J. Ehrlich och R. a. R. R. group, "Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Results from 2 Phase III Randomized Trials: RISE and RIDE," *Ophthalmology*, vol. 119, nr 4, pp. 789-801, 2010.
- [20] A. Lloyd, B. Nafees, S. Gavriel, M. Rouscolp, K. Boye och A. Ahmad, "Health utility values associatdet with diabetic retinopathy," *Diabet Med*, vol. 25, nr 5, pp. 618-624, 2008.
- [21] M. Espallargues, C. J. Czoski-Murray, N. J. Bansback, J. Carlton, G. M. Lewis, L. A. Hughes, C. S. Brand och J. E. Brazier, "The Impact of Age-Related Macular Degeneration on Health Status Utility Values," *Invest Ophthalmology Vis SCI.*, vol. 46, pp. 4016-4023, 2005.
- [22] M. M. Brown, G. C. Brown, S. Sharma och G. Shah, "Utility values and diabetic retinopaty," *Am J Ophthalmology*, vol. 128, nr 3, pp. 324-30, 199.
- [23] i3 Innovus, "Kostnader och livskvalitet hos patienter med våt AMD," 2009.
- [24] G. Exempel, "Titel på en intressant artikel," *Little New Zealand Journal*, pp. 65-74, 1862.

Bilagor

Bilaga 1 Hälsorelaterad livskvalitet från extern studie (Lloyd et al., 2008)

Kategori Lloyd et al. 2008	Kategori HE modell	EQ-5D
1: Diabetic no retinopathy	86-100	0,83
2: 6/6-6/9	76-85	0,75
3: 6/6-6/9	66-75	0,75
4: Medelvärde av 3 & 5	56-65	0,715
5: 6/24-6/36	46-55	0,68
6: 6/24-6/36	36-45	0,68
7: 6/60-6/120	26-35	0,53
8: Counting fingers-hand motion	0-25	0,34

Bilaga 2 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 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 behovet är störst.

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

Det är när sammanvägningen mellan de olika principerna görs som betalningsviljan fastställs för vårdbehovet som behandlingen tillgodoser, alltså vilken nivå på ökad kostnad per QALY som kan accepteras. För en hög svårighetsgrad eller om det finns få andra behandlingar att välja bland accepteras i regel en högre kostnad per QALY. Sammanvägningen innebär också att behandlingar för lindriga besvär ibland prioriteras bort från den gemensamma skattefinansierade sjukvården för att få utrymme för mer angelägna behandlingar.