

Soliris (eculizumab)

Hälsoekonomiskt kunskapsunderlag

Utvärderad indikation och patientgrupp

Paroxysmal nattlig hemoglobinuri (PNH).

Den kliniska nyttan av Soliris vid behandling av patienter med PNH är begränsad till patienter som tidigare har genomgått blodtransfusioner.

Klinikläkemedelsprojektet

TLV har fått i uppdrag av regeringen att i form av en försöksverksamhet genomföra hälsoekonomiska bedömningar av utvalda läkemedel som används inom slutenvården.

Uppdraget ingår som en del av den nationella läkemedelstrategin för att utveckla en långsiktigt hållbar prissättnings-, prioriterings- och finansieringsmodell för samtliga läkemedel. Inom ramen för uppdraget kommer TLV *inte* att fatta några beslut, utan sammanställa tillgängligt material i hälsoekonomiska kunskapsunderlag.

I projektet kommer vi främst att utvärdera läkemedel som kräver stöd av hälso- och sjukvårdspersonal för administrering och/eller övervakning i samband med att läkemedlet ges.

Det hälsoekonomiska kunskapsunderlaget är framtaget i enlighet med TLV:s allmänna råd och andra hälsoekonomiskt vedertagna metoder.



Anna Märta Stenberg
Tillförordnad generaldirektör, TLV

Projektgrupp:
Ylva Kalin (hälsoekonom), Kajsa Corcoran (medicinsk utredare) och Johanna Mörnefält (jurist).

Vetenskapliga experter:
Vetenskapliga experter i ärendet har varit Peter Johansson, överläkare hematologsektionen/medicin vid Uddevalla sjukhus samt Sahlgrenska Universitetssjukhuset och Martin Höglund docent, överläkare hematologisektionen, Akademiska sjukhuset i Uppsala . De har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundet av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Företag:
Alexion Pharma Nordics AB

Diarienummer: 2082/2011

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

- Paroxysmal nattlig hemoglobinuri (PNH) är en sällsynt, livshotande genetisk sjukdom som kännetecknas av ett ständigt pågående sönderfall av de röda blodkropparna (hemolys).
- Sjukdomen drabbar främst unga människor i arbetsför ålder (tidiga trettio- till mitten av fyrtioårsåldern) och har en stark negativ påverkan på hälsorelaterad livskvalitet.
- Det finns inga uppgifter för prevalensen i Sverige, men om man tillämpar resultat från England så innebär det drygt 150 patienter med PNH i Sverige, varav drygt 40 av dessa har en svår form av PNH. Det innebär också att cirka tolv nya fall diagnostiseras varje år och cirka tre av dessa får en svår form av sjukdomen.
- Hemolysen orsakar ett antal allvarliga följsjukdomar som blodproppar (trombos) och blodproppsrelaterade händelser, njursvikt, högt blodtryck i lungorna (pulmonell hypertension), skador i mag- tarmkanalen, smärta och svår trötthet.
- TLV bedömer att de patienter som lider av en svår form av PNH är i stort behov av vårdinsatser.
- Innan Soliris fanns tillgängligt behandlades endast symtomen av den hemolysorsakade blodbristen. Soliris motverkar hemolys och därmed många av dess följsjukdomar.
- Solirisbehandling ökar överlevnaden och medför en stor livskvalitetsvinst för PNH-patienter.
- Priset för Soliris är 3 400 000 kronor per patient och år.
- Den variabel som påverkar kostnadseffektiviteten mest är priset.
- TLV bedömer att den mest troliga kostnaden per QALY för Solirisbehandling är 5 077 762 kronor.

Innehåll

1	Klinisk sammanfattning	1
1.1	Soliris (eculizumab)	1
1.2	Klinisk dokumentation som ligger till grund för den hälsoekonomiska modellen	2
1.3	Behandlingsrekommendationer	7
1.4	Jämförelsealternativ	8
2	Hälsoekonomisk modell	9
2.1	Struktur	9
2.2	Data i modellen	9
2.2.1	Effektdata	9
2.2.2	Kostnader och resursutnyttjande	9
3	Resultat från den hälsoekonomiska modellen	10
3.1	Kostnad per vunnet QALY i TLV:s grundanalys	10
3.1.1	Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer	10
3.2	Känslighetsanalyser	11
4	Kommentarer från vetenskapliga experter och myndigheter	12
5	Företagets synpunkter på kunskapsunderlaget	13
6	Litteraturförteckning	14
	Bilaga 1 Introduktion till hälsoekonomisk utvärdering	16
Tabellförteckning		
	Tabell 1: Översikt av kliniska studier	3
	Tabell 2: Upplägg av EORTC-QLQ-C30	4
	Tabell 3: Jämförelse av blodproppshändelser	7
Figurförteckning		
	Figur 1 Relationen pris/kostnadseffektivitet	10

1 Klinisk sammanfattning

Paroxysmal nattlig hemoglobinuri (PNH) är en sällsynt, livshotande genetisk sjukdom som kännetecknas av ett ständigt pågående sönderfall av de röda blodkropparna (hemolys). Sjukdomen kan drabba människor i alla åldrar, men vanligast är att sjukdomen debuterar i tidiga trettio- till mitten av fyrtioårsåldern [1] [2].

Hemolysen orsakar ett antal allvarliga följsjukdomar som blodproppar (trombos) och blodproppsrelaterade händelser, njursvikt, högt blodtryck i lungorna (pulmonell hypertension), skador i mag- tarmkanalen, smärta och svår trötthet. Det finns litteratur som visar att patienter med PNH löper 35 procents risk att dö inom fem år efter diagnos och har mer än 50 procents sannolikhet för död inom 10 till 15 år efter diagnos [1] [2] [3] [4].

PNH är en sällsynt sjukdom. I en studie av befolkningen i Yorkshire var incidensen 1,3 fall per miljon invånare och år, och prevalensen 15,9 per miljon invånare. Drygt en fjärdedel av patienterna hade en svår form av PNH [5].

Det finns inga uppgifter för prevalensen i Sverige, men om man tillämpar resultaten från England så innebär det drygt 150 patienter med PNH i Sverige, varav drygt 40 av dessa har en svår form av PNH. Det innebär också att cirka tolv nya fall diagnostiseras varje år och cirka tre av dessa får en svår form av sjukdomen.

TLV:s bedömning: PNH är en sällsynt sjukdom som kan variera i svårighetsgrad. Svårighetsgraden varierar inte bara mellan patienter utan kan även variera för en enskild patient över tid. Det är bara patienter med en svår form av PNH som är aktuella för behandling med Soliris. Det finns ingen etablerad formell definition av svår PNH, men enligt de experter som TLV anlitat avser man vanligen patienter med behov av upprepade blodtransfusioner, PNH-relaterad trombos och/eller PNH-relaterade symtom (till exempel trötthet och buksmärter) av sådan svårighetsgrad att de avsevärt försämrar livskvaliteten för patienterna.

PNH drabbar unga människor i arbetsför ålder och har en stark negativ påverkan på livskvalitet och arbetsförmåga. Vi bedömer att patienter som lider av en svår form av PNH är i stort behov av vårdinsatser.

1.1 Soliris (eculizumab)

Soliris (eculizumab) är en monoklonal antikropp som minskar hemolys genom att hämma komplementsystemets attack som förstör de röda blodkropparna. Eculizumab är en hämmare av terminalt komplement som binder specifikt till komplementproteinet C5 och därigenom blockerar dess klyvning till C5a och C5b, vilket förhindrar att det terminala komplementkomplexet C5b-9 bildas. Det är C5b-9 som förstör de röda blodkropparna. Soliris påverkar inte de tidiga komponenter i komplementaktiveringen som är nödvändiga för bland annat immunförsvaret [6].

Soliris ges som intravenös infusion under 25-45 minuter enligt nedanstående schema [6]:

- Initialfas: 600 mg Soliris varje vecka under de första fyra veckorna, följt av 900 mg Soliris under initialfasens femte vecka.
- Underhållsfas: 900 mg Soliris var fjortonde dag plus eller minus två dagar.

Soliris klassificeras som säräkemedel av den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) [7]. I den bedömningen tar EMA hänsyn till följande:

- hur allvarligt tillståndet är
- avsaknad av alternativa metoder för diagnos, prevention eller behandling;
- om tillståndet antingen är sällsynt (som högst fem av 10 000 personer i Europeiska unionen) eller om det av annan orsak förväntas ge otillräcklig avkastning på investeringar.

Den kliniska effekten av Soliris för behandling av PNH har undersökts hos 195 patienter i tre kliniska studier: Pilot [8], TRIUMPH [9] och SHEPHERD [10] och en efterföljande förlängningsstudie till dessa tre [11]. Soliris har också undersökts i en långtidsstudie [12]. Soliris minskade hemolysen, antalet blodproppsrelaterade händelser och behovet av blodtransfusioner. Soliris förbättrade njurfunktion, överlevnad och livskvalitet. Mer detaljerade resultat från studierna redovisas under avsnitt 1.2 nedan.

Soliris tolererades väl i samtliga studier och de vanligaste biverkningarna som observerades var huvudvärk, nasofaryngit (inflammation i svalget), ryggvärk, illamående och övre luftvägsinfektion. Majoriteten av biverkningarna var milda till måttliga i svårighetsgrad. Förekomsten av allvarliga biverkningar liknar dem som rapporterats för placebo [8] [9] [10]. Erfarenheten av att behandla gravida patienter med Soliris är mycket begränsad. De fåtal studier som finns antyder att Soliris tolererades väl och inte utgjorde inte några säkerhetsrisker för dessa patienter [3] [13].

En sällsynt men mycket allvarlig biverkning av Soliris är meningokockinfektion (infektion i hjärnhinnan, meningit). Alla patienter måste därför vaccinerats mot meningokockinfektion senast två veckor före första dosen av Soliris och sedan omvaccinerats efter tre år enligt de riktlinjer som utarbetats av den svenska PNH gruppen [14]. Det finns dock en risk för att vaccinet inte är effektivt mot alla meningokockstammar och patienter som får Soliris ska därför övervakas för tidiga tecken på meningokockinfektion, med omedelbar utvärdering om infektion misstänks och behandlas med antibiotika om det är nödvändigt [6].

1.2 Klinisk dokumentation som ligger till grund för den hälso-ekonomiska modellen

Den kliniska effekten av Soliris för behandling av PNH har undersökts hos 195 patienter i tre kliniska studier Pilot, TRIUMPH, och SHEPHERD, och en efterföljande förlängningsstudie. Soliris har också undersökts i en långtidsstudie. I Tabell 1 visas en sammanfattning av de studier som ingick i studieprogrammet för godkännandeprocessen.

Tabell 1: Översikt av kliniska studier

Studie nr	Fas/design	Längd/status	Antal patienter
C02-001 PILOT [8]	2 Open label	12 veckor Avslutad	11
E02-001 PILOT extension	2 Open label	52 veckor Avslutad	11
X03-001 PILOT långtid	2 Open label	104 veckor Avslutad	11
C4-001 TRIUMPH [9]	3 Randomiserad, dubbelblind, Placebokontrollerad	26 veckor Avslutad	87
C4-002 SHEPHERD [10]	3 Open label	52 veckor Avslutad	97
E05-001 Förlängningsstudie [11]	3b Open label	102 veckor Pågående	187

Resultat från de tre kliniska prövningarna och långtidsstudien visar att behandling med Soliris signifikant minskar hemolys, den underliggande orsaken till sjuklighet och dödlighet i PNH. Sammanfattningsvis har patienterna i studierna uppvisat följande resultat:

- Hämning av hemolys hos samtliga patienter som behandlades med Soliris [10].
- En väsentlig förbättring i överlevnad, där patienter som behandlas med Soliris har jämförbar livslängd som en population av friska, ålders- och könsmatchade kontroller ($p = 0,46$) [12].
- En 92 procentig ($p < 0,0001$) minskning av antalet blodproppsrelaterade händelser [11].
- Signifikant förbättring av njurfunktion (sex gångers förbättring, definierat som en klinisk betydelsefull minskning av njursjukdom) jämfört med standardbehandling [15].
- Betydande minskning av pulmonell hypertension (50 procent minskning av symtom, $p < 0,001$) [16].
- En 73 procentig minskning av behovet av antal enheter blodtransfusion i alla patientgrupper [9].
- Snabb och signifikant förbättring i livskvalitet (mätt med EORTC QLQ-C30 och Facit-fatigue), inklusive 78 procent kliniskt meningsfull förbättring av trötthet [10].

Pilot

Pilot [8] var en öppen studie på elva transfusionsberoende patienter med PNH som fick Soliris i totalt tolv veckor. Under hela studien mättes ett antal kliniska och biokemiska indikatorer på hemolys, graden av blod i urinen samt behovet av blodtransfusioner. Studien observerade också läkemedlets omsättning i kroppen, läkemedlets verkningsmekanism, eventuell framkallande av immunitet mot läkemedlet samt förändringar i livskvalitet till följd av behandlingen.

I studien konstaterades att behandling med Soliris är säker och tolereras väl hos patienter med PNH, minskar intravaskulär hemolys, graden av blod i urinen och behovet av blodtransfusioner. Vidare konstaterades att behandling med Soliris är associerad med förbättringar i livskvalitet mätt med EORTC QLQ-C30^a. Mätinstrumentet är uppdelat i tre

^a European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire. Frågeformulär för utvärdering av livskvalitet hos cancerpatienter (<http://groups.eortc.be/qol/>)

domäner (funktion, symtom, global hälsa) samt i sex enskilda symtom. En översikt av hur instrumentet är uppbyggt visas i Tabell 2.

Tabell 2: Upplägg av EORTC-QLQ-C30

EORTC-QLQ-C-30 (totalt 30 frågor)			
Funktionsdomän (16 frågor)	Symtomdomän (6 frågor)	Enskilda symtom (6 frågor)	Global hälsa (2 frågor)
Fysisk	Trötthet	Förstoppning	Global livskvalitet
Roll	Smärta	Diarré	
Kognitiv	Illamående/kräkning	Sömn	
Emotionell	Aptit	Dyspné	
Social		Ekonomi	

Patienterna i Pilot-studien uppvisade förbättringar inom global hälsa, fysisk funktion, emotionell funktion, kognitiv funktion, trötthet, dyspné och sömnlöshet vid vecka tolv jämfört med utgångsläget (alla $p < 0,05$).

TRIUMPH

TRIUMPH-studien [9] var en dubbelblind, placebokontrollerad, multicenter, fas 3-studie på 87 patienter med PNH som behövde minst fyra blodtransfusioner under en ettårsperiod. Patienterna fick antingen Soliris eller placebo. De två huvudsakliga effektmåtten var stabilisering av hemoglobinvärdet och behovet av blodtransfusioner (antal enheter röda blodkroppar, RBC). Förspecificerade sekundära effektmått var att undersöka hur många patienter som blev oberoende av blodtransfusioner, tid till första transfusion, biokemiska indikatorer på hemolys (enligt bedömning av LDH-nivåer, laktatdehydrogenas), grad av trötthet mätt med FACIT-Fatigue^b och förbättringar i livskvalitet mätt med EORTC-QLQ-C30.

Patienter som fick Soliris fick en snabb och ihållande stabilisering av hemoglobinvärdet jämfört med patienter som fick placebo ($p < 0,001$). Även sekundära biokemiska markörer på hemolys uppvisade en motsvarande skillnad mellan grupperna.

Vid 26 veckor var medianvärdet av antal enheter RBC signifikant lägre för patienter som behandlades med Soliris jämfört med patienter som fick placebo (0 mot 10 enheter [medelvärde: 3,0 mot 11,0 enheter], $p < 0,001$). Innan studien startade var medianvärdet av antalet blodtransfusioner 9,0 (9,6) enheter för patienterna som fick Soliris i studien och 8,5 (9,7) enheter för patienterna som fick placebo.

Cirka 50 procent av patienterna som behandlades med Soliris blev klarade sig utan blodtransfusioner ($p < 0,001$ jämfört med placebo). Patienternas hemoglobinvärde var stabilt trots avsaknad av transfusioner. Mediantiden till första transfusion var signifikant förlängd med Solirisbehandling jämfört med placebo (sex månader för Soliris jämfört med fyra veckor för placebo, $p < 0,001$).

Behandling med Soliris ökade FACIT-Fatiguepoäng med 6,4 poäng från utgångsvärdet. En hög poäng innebär en mindre trötthet, det vill säga någon som har högre poäng efter behandlingen känner sig piggare än före behandlingen. Patienter som fick placebo noterade en minskning på 4,0 trötthetspoäng vid 26 veckor, det vill säga de var tröttare efter det att studien började. Detta ger en skillnad mellan grupperna på 10,4 poäng ($p < 0,001$). En förändring av ≥ 3 poäng i FACIT-Fatigue instrument anses vara en kliniskt viktig skillnad [17].

^b Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – fatigue. Utvärdering av trötthet vid behandling av kronisk sjukdom (www.facit.org)

Patienterna i TRIUMPH-studien fick betydande förbättringar i livskvalitet mätt med EORTC QLQ-C30 i jämförelse mot placebo ($p \leq 0,01$). Patienterna uppvisade förbättringar i följande mätområden: global hälsa (allmäntillstånd), alla funktionsdomäner, två av tre symtomdomäner och tre av sex enskilda symtom.

I en efterföljande analys [18] fann man att behandling med Soliris gav en 50 procentig minskning i pulmonell hypertension (högt blodtryck i lungorna) och hjärtminutvolym jämfört med patienter som fick placebo som inte uppvisade någon förändring på dessa parametrar ($p = 0,001$ Soliris mot placebo).

I en analys [16] såg man positiva effekter på grad av andnöd (dyspné) mätt med EORTC QLQ-C30. Medianvärdet för dyspnépoäng var 33,3 vid baslinjen i både Soliris- och placebogrupper. Vid vecka 26 var dyspnépoängen signifikant lägre i Solirisgruppen jämfört med både baslinjen ($p = 0,006$) och placebogrupper ($p = 0,006$).

Effekten av Soliris på njurfunktionen undersöktes i TRIUMPH-studien och förlängningsstudien. Patienter som behandlades med Soliris hade sex gånger högre sannolikhet att förbättra njurfunktionen (definierat som en klinisk betydelsefull minskning av njursjukdom) jämfört med utgångsvärdet ($p < 0,001$) och placebo ($p = 0,04$) vid sex månader. Detta resultat var bestående till 18 månaders behandling [9] [15].

SHEPHERD

SHEPHERD [10] var en öppen, icke placebo-kontrollerad, 52-veckors fas 3-studie som utvärderade effekt och säkerhet av Soliris i en bredare patientpopulation än i TRIUMPH, det vill säga även patienter som inte var transfusionsberoende. Totalt ingick 97 patienter i studien.

Det primära effektmåttet var hemolys enligt bedömning av LDH-nivåer. Sekundära effektmått var trötthet enligt FACIT-Fatiguepoäng, och förändring av LDH från baslinjen. Ytterligare effektmått som studerades var livskvalitet mätt med EORTC-QLQ-C30, förekomst av blodproppar, hemoglobinnivåer, PNH-klonstorlek och behov av blodtransfusioner.

Patienter behandlade med Soliris uppvisade en 87 procentig minskning av hemolys, mätt genom LDH (area under kurvan).

Patienterna i SHEPHERD-studien fick betydande förbättringar i livskvalitet mätt med EORTC QLQ-C30 vid vecka 52 i jämförelse mot baslinjen. Patienterna uppvisade förbättringar i följande mätområden: global hälsa, alla funktionsdomäner, alla symptomdomäner och fyra av sex enskilda symptom. Betydande förbättringar i trötthet sågs snabbt (vid vecka 1) och kvarstod vid varje tidpunkt fram till vecka 52. Genomsnittlig förbättring från baslinjen i FACIT-Fatiguepoäng i vecka 52 var 12,2 ($p < 0,001$) och det fanns också betydande förbättringar i trötthet på EORTC QLQ-C30 instrument från vecka ett till vecka 52 ($p < 0,001$).

Medianvärdet av antal enheter RBC minskade från åtta enheter under året före Solirisbehandling till noll enheter under den 52 veckor långa behandlingen ($p < 0,001$). I medeltal sjönk antalet enheter från 12,3 till 5,9. 51 procent av patienterna klarade sig utan blodtransfusioner under hela studietiden.

Förlängningsstudien

Förlängningsstudien [11] var en öppen 102-veckors fas 3-studie med totalt 187 patienter som rekryterades efter slutförandet av de tre tidigare studierna (Pilot, TRIUMPH och SHEPHERD). Alla patienter behandlades med Soliris. Patienterna var sina egna kontroller, det vill säga man mätte förekomsten av blodproppar hos varje patient tiden före respektive efter patienten behandlades med Soliris.

I studien konstaterades att behandling med Soliris signifikant minskar risken för blodproppar. Resultaten visade att antal blodproppshändelser per 100 patientår var 0,72 hos patienter behandlade med Soliris respektive 11,54 för patienter som behandlats med standardbehandling (antikoagulantia) ($p < 0,001$). Elva patienter som fick Soliris kunde avbryta behandling med antikoagulantia och ändå inte drabbas av blodpropp.

Långtidsbehandling

Studien utvärderade 79 patienter som behandlats med Soliris mellan maj 2002 och juli 2010 [12]. I studien utvärderades ett antal utfallsmått, inklusive förekomsten av blodpropp före och under Solirisbehandling, behov av blodtransfusion och hemolys mätt genom LDH. Om patienten avled dokumenterades dödsorsak och dödsdatum.

I studien konstaterades att Soliris förändrade det naturliga förloppet av PNH, minskade symptom och komplikationer samt att förbättrade överlevnaden till samma nivå som den allmänna befolkningen.

Antalet blodproppshändelser minskade med 94 procent med Soliris jämfört med före behandling (2 mot 34 händelser). I studien konstaterades också att Soliris förhindrar uppkomsten av nya eller återkommande blodproppshändelser i så hög grad att det är möjligt att avsluta blodproppsförebyggande behandling. 21 patienter avslutade förebyggande behandling utan efterföljande förekomst av blodproppshändelser, och sju patienter som haft blodproppshändelser året före Solirisbehandlingen inleddes inte fick några ytterligare händelser under tiden de fick Soliris.

66 procent av patienterna som behandlades med Soliris blev transfusionsoberoende. De som fortfarande krävde blodtransfusioner minskade behovet med drygt fem enheter från 19,3 enheter RBC före Solirisbehandling till 14,6 enheter RBC per år.

TLV:s bedömning: Det kliniska underlaget är förhållandevis stort för att vara ett sär läkemedel. Osäkerheten gällande den kliniska effekten får dock fortfarande bedömas vara stor eftersom det är ett litet patientantal och endast en studie var placebokontrollerad. Det är dessutom önskvärt med mer kunskap om Soliris vid behandling av gravida PNH-patienter.

Blodproppar är den enskilt största dödsorsaken för patienter med PNH. Möjligheten att minska hemolys och därmed risken och antalet blodproppar är därför det mest intressanta ur klinisk synpunkt. En sammanställning av blodproppshändelser vid Solirisbehandling jämfört med standardbehandling presenteras i Tabell 3 nedan.

Även påverkan på patientens livskvalitet har stor betydelse för PNH-patienter. Det finns resultat från kliniska studier som visar att behandling med Soliris avsevärt förbättrar PNH-patienternas livskvalitet.

Tabell 3: Jämförelse av blodproppshändelser

	C02-001/E02-001/ X03-001 Patienter (n): 11		C4-001 TRIUMPH Patienter (n): 43		C4-002 SHEPHERD Patienter (n): 97		E05-001 Samtliga studier i kombination Patienter (n): 195	
	Före behandl.	Med Soliris	Före behandl.	Med Soliris	Före behandl.	Med Soliris	Före behandl.	Med Soliris
Blodpropps- händelser (n)	5,0	0	16,0	0	91,0	2,0	124,0	3,0
Patientår (n)	161,7	34,2	309,0	21,8	718,3	96,9	1 683,4	281,0
Frekvens händelser per 100 patientår	3,09	0	5,18	0	12,67	2,06	7,37	1,07 ¹

¹ p<0,0001

1.3 Behandlingsrekommendationer

Behandlingen av PNH syftade innan tillgång till Soliris till att behandla symtomen av den hemolysberoende blodbristen (anemin). Enligt svenska PNH-gruppen bör en standardbehandling bestå av blodförtunnande (i syfte att vara proppförebyggande), blodtransfusioner och tillskott av järn och folsyra. Den enda behandling som har möjlighet att bota PNH är allogen stamcellstransplantation^c, men riskerna med en sådan behandling är höga. Allogen stamcellstransplantation ska enligt behandlingsrekommendationerna endast användas till svårt sjuka patienter som inte svarar tillräckligt på annan behandling [14].

Svenska PNH-gruppen rekommenderar behandling med Soliris till följande patienter:

Indikationer för Solirisbehandling vid PNH

1. Patienter som har ett behov av upprepade blodtransfusioner på grund av hemolys.
2. Tidigare svår PNH-relaterad blodpropp
3. Vid graviditet. Varje sådant fall bör diskuteras ingående med PNH-kunnig expertis varvid de teoretiska fördelarna med Soliris vid graviditet vägs mot det faktum erfarenheten av preparatet i denna situation är mycket begränsad.

Enstaka patienter med PNH har uttalade sjukdomsrelaterade symtom, men faller ändå utanför någon av ovan nämnda kategorier. Även dessa patienter kan tänkas ha nytta av Soliris. Dessa patienter får följas noggrant samt remitteras till Svenska PNH-gruppen för bedömning.

För alla PNH-patienter gäller att innan start av Solirisbehandling ska patienten remitteras till PNH-intresserad hematolog inom regionen för bedömning. Om denna(e) anser att Solirisbehandling kan vara aktuell ska patienten diskuteras i Svenska PNH-gruppen som sedan ger en rekommendation till patientansvarig hematolog. Patient som ställs på Soliris ska, förutsatt informerat samtycke, fortlöpande rapporteras till Internationella PNH-registret.

Ovanstående förfarande rekommenderas mycket starkt och har tillkommit efter diskussioner och i samråd med SKL/NLT. En rekommendation kan även vara behandlingsförsök under en begränsad tidsperiod till exempel 6-12 månader.

^c Transplantation av stamceller från donator.

TLV:s bedömning: Endast stamcellstransplantation har en möjlighet att bota PNH. På grund av höga risker med ingreppet används detta mycket restriktivt.

Den behandling som finns tillgänglig för PNH-patienter är endast symtomlindrande och har hittills bestått av blodtransfusioner, proppförebyggande läkemedel samt tillskott av järn och folsyra.

Soliris botar inte PNH men angriper till skillnad från tidigare behandling orsaken till hemolysen och minskar dess följsjukdomar. Studier har visat att behandling med Soliris avsevärt förbättrar patienternas livskvalitet jämfört med enbart standardbehandling. Resultat från en långtidsstudie av PNH-patienter i Leeds mellan år 2002 och 2010 indikerar att patienter som behandlades med Soliris har en överlevnad som motsvarar den för normalpopulationen [12].

1.4 Jämförelsealternativ

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

Företaget bedömer att det relevanta jämförelsealternativet är standardbehandling.

TLV:s bedömning: Vi bedömer, i likhet med företaget, att behandling med Soliris som tillägg till standardbehandling (proppförebyggande, blodtransfusioner och tillskott av järn och folsyra) ska jämföras med enbart standardbehandling i enlighet med riktlinjerna från svenska PNH-gruppen.

2 Hälsoekonomisk modell

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

I det här kapitlet presenteras den hälsoekonomiska modell som företaget skickat in. På grund av att företaget motsatt sig att efterge den sekretess som gäller enligt 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400) och bilagan till offentlighets- och sekretessförordningen (2009:641), punkt 16, så kan TLV endast mycket ytligt redogöra för och resonera kring de antaganden som ligger till grund för modellen. Det kunskapsunderlag som presenteras här är därför till stora delar ofullständigt.

2.1 Struktur

Modellen tar hänsyn till mortalitet och livskvalitet. Modellen är gjord ur ett samhällsperspektiv, vilket innebär att samtliga relevanta effekter och kostnader beaktas, oavsett vem de påverkar (till exempel patient, stat, landsting eller anhörig).

TLV:s bedömning: TLV bedömer, med stöd från de kliniska experterna som TLV anlitat, att modellen generellt tar hänsyn till de mest relevanta aspekterna av sjukdomens naturalförlopp, samt det hälsorelaterade värde som Soliris tillför.

Vad gäller vissa specifika modellparametrar har TLV dock en annan uppfattning än företaget, varför vår grundanalys delvis skiljer sig från företagets. TLV kan dock inte ge mer detaljer kring detta på grund av att företaget motsatt sig att efterge ovan nämnda sekretess.

2.2 Data i modellen

2.2.1 Effektdata

De viktigaste modellantagandena vad gäller medicinsk effekt rör överlevnad och livskvalitet till följd av Solirisbehandling. TLV kan dock inte utveckla resonemangen kring dessa antaganden på grund av att företaget motsatt sig att efterge den sekretess som gäller enligt ovan.

2.2.2 Kostnader och resursutnyttjande

TLV har beaktat följande kostnader i den hälsoekonomiska analysen:

- Läkemedelskostnader. Soliris uppges av företaget kosta 3 400 000 kronor per patient och år. Detta motsvarar 43 590 kronor per förpackning vid underhållsbehandling.
- Administreringskostnader.
- Kostnader för blodtransfusioner.
- Kostnader för sjukvård i samband med trombos.
- Kostnader för dialys.
- Kostnader för ökad överlevnad.
- Indirekta kostnader.

TLV:s bedömning: TLV bedömer, med stöd från de kliniska experterna, att de flesta kostnader som företaget inkluderat i modellen är relevanta och korrekt beräknade. Vad gäller vissa av dem skiljer sig dock TLV:s beräkningar från företagets. Förutom för läkemedelskostnaden kan TLV inte publicera information om de av företaget angivna storlekar på kostnadsposterna eller detaljer om hur de är beräknade på grund av att företaget motsatt sig att efterge ovan nämnda sekretess.

3 Resultat från den hälsoekonomiska modellen

I det här kapitlet presenteras resultaten från den hälsoekonomiska modellen. Kapitlet är till stora delar ofullständigt på grund av att företaget motsatt sig att efterge den sekretess som gäller enligt 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400) och bilagan till offentlighets- och sekretessförordningen (2009:641), punkt 16.

3.1 Kostnad per vunnet QALY i TLV:s grundanalys

I TLV:s grundanalys, alltså då modellvariablerna antar de värden som vi anser vara mest realistiska, blir kostnaden per vunnet QALY 5 077 762 kronor. Detta värde kan jämföras med resultatet om man istället använder företagets antaganden i analysen. Gör man det blir kostnaden per vunnet QALY istället 2 784 758.

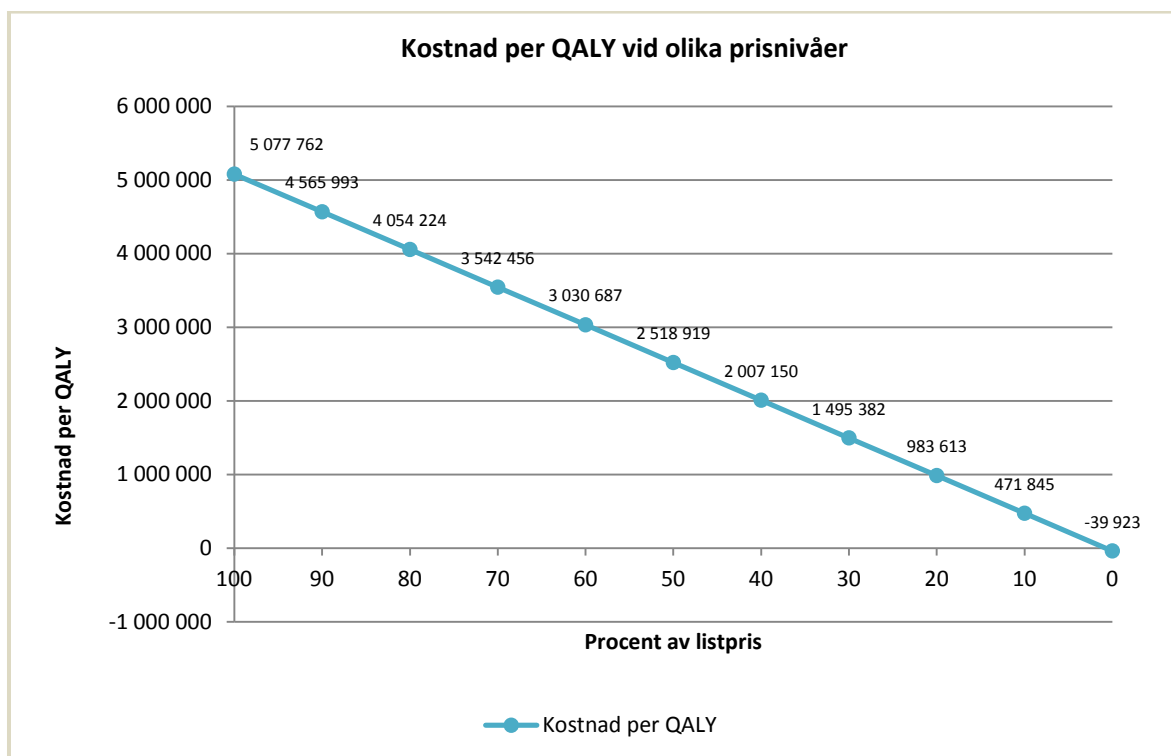
TLV:s bedömning: TLV bedömer att **kostnaden per vunnet QALY är 5 077 762 kronor**, givet att den årliga kostnaden för Soliris är 3 400 000 kronor (vilket motsvarar 43 590 kronor per förpackning vid underhållsbehandling).

TLV:s grundanalys skiljer sig avsevärt från företagets. Vad detta beror på kan vi inte ge mer detaljer kring på grund av att företaget motsatt sig att efterge ovan nämnda sekretess.

3.1.1 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

För att tydliggöra vilken effekt priset på Soliris har på kostnaden per vunnet QALY har TLV utfört modellanalyser vid olika prisnivåer (Figur 1). Analyserna utgår från resultatet i TLV:s grundanalys (5 077 762 kronor per QALY). Den årliga kostnaden på 3 400 000 kronor för Soliris räknas i Figur 1 gradvis nedåt tills produkten skulle tillhandahållas helt utan kostnad av företaget.

Figur 1 Relationen pris/kostnadseffektivitet



TLV:s bedömning: Figur 1 visar att kostnaden per vunnet QALY skulle bli cirka 2 500 000 kronor om priset på Soliris skulle vara 50 procent lägre än det är idag. Skulle priset sänkas med 70 procent så skulle kostnaden per vunnet QALY bli cirka 1 500 000.

3.2 Känslighetsanalyser

Företaget har inte själva lämnat in några känslighetsanalyser.

TLV har gjort ett antal känslighetsanalyser där vi varierat vissa modellvariabler som bedömts som osäkra. Vilka dessa känslighetsanalyser är och utfallet av dem kan TLV dock inte ge några detaljer kring på grund av att företaget motsatt sig att efterge ovan nämnda sekretess.

4 Kommentarer från vetenskapliga experter och myndigheter

Läkemedelsverket och SBU har inkommit med följande synpunkter på kunskapsunderlaget. Det bör noteras att myndigheterna fått ta del av ett utkast som innehöll delar som inte kan redovisas i detta kunskapsunderlag på grund av att företaget motsatt sig att efterge den sekretess som gäller enligt offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Synpunkter från SBU:

”Vår generella bedömning är att TLV:s bedömning av effekter och kostnader är rimliga. SBU håller i stort sett med TLV i deras analyser avseende kostnadseffektiviteten av Soliris. De känslighetsanalyser som simulerar priset på Soliris [...] är mycket informativa.

Vad gäller den kliniska dokumentationen är den relativt goda effektdokumentationen noterbar för ett läkemedel där en studie (Triumph) är randomiserad, dubbelblind och placebokontrollerad. Beräkning av överlevnadsvinst är naturligtvis osäker eftersom den grundar sig på långtidsbehandlingsstudien omfattande ett lågt antal patienter. Läkemedlets säkerhet under graviditet är också mycket osäker.

Företagets egen modellberäkning uppvisar vissa brister och för Soliris fördelaktiga antaganden. Detta kompenseras väl av TLV:s egna analyser av kostnadseffektiviteten. Dessa analyser gjorda av TLV gör antaganden som är mer rimliga i många viktiga parametrar. Modellen som används är enkel och en fullt realistisk analys är därför inte möjlig (exempelvis kan inga komplikationer påverka livskvaliteten).

SBU anser att det skulle vara av värde att analysen görs både med och utan kostnaden för ökad överlevnad, inklusive produktion [...]”

TLV:s kommentar: Enligt TLV:s allmänna råd ska hälsoekonomiska analyser utgå från ett samhällsperspektiv, vilket innebär att kostnader för ökad överlevnad ska inkluderas. Det kan dock, som SBU påpekar, vara av värde att redovisa resultatet av kostnadseffektanalysen även utan kostnaden för ökad överlevnad.

Synpunkter från Läkemedelsverket:

”Även om kunskapsunderlaget för detta sällsynta tillstånd delvis är, av naturliga skäl, begränsat, hade en redovisning av experternas resonemang bakom sina bedömningar och skattningar ökat möjligheterna att värdera bakgrunden till de medicinska slutsatserna.”

TLV:s kommentar: Som vi nämnt ovan innehöll det utkast som Läkemedelsverket tagit del av resonemang som inte kan redovisas i detta kunskapsunderlag på grund av sekretess.

5 Företagets synpunkter på kunskapsunderlaget

Företaget framhåller bland annat följande angående kostnadseffektivitetsanalys som metod.

”De hälsoekonomiska data som finns om PNH är mycket begränsad eftersom sjukdomen är mycket sällsynt. Det finns heller inte någon utbredd erfarenhet kring sjukdomen inom läkarkåren. En konventionell kostnadseffektivitetsanalys som sådan är därför inte ett lämpligt verktyg för att bedöma användningen av eculizumab vid PNH. Därför kan TLV:s tillit till denna modell som grund för slutsatser och rekommendationer i syfte att ge ett underlag till beslut om hur läkemedlet ska användas, leda till en för patienterna onödig och skadlig begränsning vad gäller tillgången till en livräddande behandling. Vid ytterligt sällsynta sjukdomar (ultra-rare diseases) bör denna typ av rekommendationer baseras på styrkan av den påvisade kliniska effekten och säkerheten, speciellt vid tillstånd där behandlingsalternativ saknas och där det totala antalet patienter som förväntas behöva behandling är så litet.

Eculizumab fyller ett stort medicinskt behov av behandling för en svår, livshotande sjukdom med förödande konsekvenser. Att besluta om patienternas tillgång till behandling med eculizumab på basen av kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) eller inkrementell kostnadseffektkvot (ICER), vilka räknas fram genom att använda ett ekonomiskt verktyg som vare sig är ändamålsenligt eller lämpligt, ger inte en opartisk bild och kommer inte att tillgodose behovet hos patienterna som lider av denna ovanliga och förödande sjukdom.”

TLV:s bedömning: TLV utvärderar alla läkemedel på ett likvärdigt sätt, oavsett hur sällsynt sjukdomen i fråga är. Detta har sin utgångspunkt i att beslutsfattaren inte ska särbehandla patienter utifrån om de har en sällsynt eller mer vanligt förekommande sjukdom. Däremot tas vid beslutstillfället hänsyn till sjukdomens svårighetsgrad. Detta innebär att, om alla andra förutsättningar är lika, samhället är berett att betala mer för ett läkemedel som används vid en allvarig sjukdom än för ett läkemedel som används vid en mindre allvarig sjukdom.

Eftersom effektmåttet QALY inte enbart tar hänsyn till hur många vunna levnadsår som olika medicinska terapier kan ge utan också till den livskvalitet patienten får under dessa år ger det en möjlighet att jämföra olika behandlingar mot varandra. Det är dock viktigt att betona att kostnadseffektivitet normalt endast är ett beslutskriterium bland flera då beslut fattas i vården.

TLV har fått i uppdrag att genomföra hälsoekonomiska bedömningar av läkemedel som används inom slutenvården. Inom detta uppdrag fattar inte TLV några beslut utan redovisar endast den kunskap om ett läkemedels kostnadseffektivitet som finns tillgänglig. Beslut om huruvida läkemedlet ska användas eller inte fattas sedan i landstingen.

6 Litteraturförteckning

- [1] P. Hillmen, S. Lewis, M. Bessler, L. Luzzatto och J. Dacie, "Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.," *N Engl J Med*, vol. 333, pp. 1253-1258, 1995.
- [2] C. Parker, M. Omine, S. Richards, J. Nishimura, M. Bessler, R. Ware, P. Hillmen, L. Luzzatto, N. Young, T. Kinoshita, W. Rosse och G. Socie, "Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.," *Blood*, vol. 106, pp. 3699-3709, 2005.
- [3] R. Kelly, A. Hill och L. Mitchell, "Long term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): sustained efficacy and improved survival," *Blood*, vol. 116, 2010.
- [4] G. Socie, J. Mary, G. De, B. Rio, M. Leporrier, C. Rose, P. Heudier, H. Rochant, J. Cahn och E. Gluckman, "Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. French Society of Haematology.," *Lancet*, vol. 348, pp. 573-577, 1996.
- [5] A. Hill, P. Platts och A. Smith, "The incidence and prevalence of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and survival of patients in Yorkshire.," *Haematologica*, vol. 92, p. Suppl. 2, 2011.
- [6] EMA (European Medicines Agency), "Soliris - European Public Assessment Report (EPAR)," 2007.
- [7] EMA (European Medicines Agency), "Orphan designation (EU/3/03/166) - Soliris (2003)," EMA (European Medicines Agency), 2003.
- [8] P. Hillmen, C. Hall, J. Marsh, M. Elebute, M. Bombara, B. Petro, M. Cullen, S. Richards, S. Rollins, C. Mojcik och R. Rother, "Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria," *N Engl J Med*, vol. 350, pp. 552-559, 2004.
- [9] P. Hillmen, N. Young, J. Schubert, R. Brodsky, G. Socie, P. Muus, A. Roth, J. Szer, M. Elebute, R. Nakamura, P. Brown, A. Risitano, A. Hill, H. Schrezenmeier, C. Fu, J. Maciejewski, S. Rollins, C. Mojcik, R. Rother och L. Luzzatto, "The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.," *N Engl J Med*, vol. 355, pp. 1233-1243, 2006.
- [10] R. Brodsky, N. Young, E. Antonioli, A. Risitano, H. Schrezenmeier, J. Schubert, A. Gaya, L. Coyle, C. de, C. Fu, J. Maciejewski, M. Bessler, H. Kroon, R. Rother och P. Hillmen, "Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.," *Blood*, vol. 111, pp. 1840-1847, 2008.
- [11] P. Hillmen, P. Muus, U. Duhrsen, A. Risitano, J. Schubert, L. Luzzatto, H. Schrezenmeier, J. Szer, R. Brodsky, A. Hill, G. Socie, M. Bessler, S. Rollins, L. Bell, R. Rother och N. Young, "Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.," *Blood*, vol. 110, pp. 4123-4128, 2007.
- [12] R. Kelly, A. Hill, L. Arnold, G. Brooksbank, S. Richards, M. Cullen, L. Mitchell, D. Cohen, W. Gregory och P. Hillmen, "Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival.," *Blood*, vol. 117, pp. 6786-6792, 2011.
- [13] R. Marasca, V. Colluccio, R. Santachiara, G. Leonardi, G. Torelli, R. Notaro och L. Luzzato, "Pregnancy in PNH: another eculizumab baby," *Br J Haematol*, vol. 150, pp. 707-708, 2010.
- [14] J. Alsenhed, J. Astermark, M. Björkholm, M. Höglund, S. Jacobsson, P. Johansson och M. Liljeholm, "Paroxysmal nokturn hemoglobinuri (PNH) Nationella rekommendationer för diagnostik, behandling och uppföljning. Gäller fr.o.m. 2012-07-01. Uppdateras senast 2014-07-01.," 2012.
- [15] P. Hillmen, M. Elebute, R. Kelly, A. Urbano-Ispizua, R. Rother, C. Khursigara, C. Fu, M.

- Omine, P. Browne och W. Rosse, "Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.," *Am J Hematol*, vol. 85, pp. 553-559, 2010.
- [16] A. Hill, R. Rother, X. Wang, S. J. Morris, K. Quinn-Senger, R. Kelly, S. Richards, L. Bell, P. Hillmen och M. Gladwin, "Effect of eculizumab on haemolysis-associated nitric oxide depletion, dyspnoea, and measures of pulmonary hypertension in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria.," *Br J Haematol*, vol. 149, pp. 414-425, 2010.
- [17] D. Cella, D. Eton, J. Lai, A. Peterman och D. Merkel, "Combining anchor and distribution-based methods to derive minimal clinically important differences on the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) anemia and fatigue scales.," *J Pain Symptom Manage*, vol. 24, pp. 547-561, 2004.
- [18] A. Hill, R. Rother och X. Wang, "Eculizumab reduces pulmonary hypertension through inhibition of hemolysis-associated nitric oxide consumption in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.," *Blood*, vol. 112, 2008.

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

Det är sällan beslut fattas med enbart kostnad per QALY som underlag. Inom sjukvården i Sverige görs vanligtvis en sammanvägning 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:** Man bör eftersträva en rimlig relation mellan kostnader och effekt då man väljer mellan verksamhetsområden eller åtgärder mätt i hälsa och 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.