

Eylea (aflibercept)

Hälsoekonomiskt kunskapsunderlag

Utvärderad indikation

Eylea är avsett för vuxna för behandling av neovaskulär (våt) åldersrelaterad makuladegeneration (AMD)

Klinikläkemedelsprojektet

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har fått i uppdrag av regeringen att i form av en försöksverksamhet genomföra hälsoekonomiska bedömningar av utvalda läkemedel som används inom slutenvården. Inom ramen för uppdraget kommer TLV *inte* att fatta några beslut, utan ta fram hälsoekonomiska kunskapsunderlag.

NLT-gruppen (Nya Läkemedelsterapier) initierar vilka läkemedel som ska bedömas i klinikläkemedelsprojektet och ger rekommendationer till landstingen baserat på det hälsoekonomiska kunskapsunderlaget.

Uppdraget ingår som en del av den nationella läkemedelstrategin för att utveckla en långsiktigt hållbar prissättnings-, prioriterings- och finansieringsmodell för samtliga läkemedel.

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



Sofia Wallström
Generaldirektör, TLV

Projektgrupp:

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

Vetenskapliga experter:

Vetenskaplig expert i ärendet har varit Elisabet Granstam docent/överläkare. TLV:s vetenskapliga experter konsulteras 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: Bayer

Diarienummer: 3647/2012

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

TLV:s bedömning och sammanfattning

- Eylea (aflibercept) är avsett för vuxna för behandling av våt (neovaskulär) åldersrelaterad makuladegeneration (AMD).
- Vid våt (neovaskulär) AMD sker en tillväxt av blodkärl i åderhinnan under gula fläcken (makula) vilket leder till näthinneförtjockning (ödem), blödningar och ärrbildningar vilket i sin tur kan resultera i nedsatt synskärpa.
- Aflibercept fungerar som en ”falsk”-receptor som binder VEGF-A/PlGF med starkare kraft än kroppens egna receptorer (VEGFR-1 och VEGFR-2). Detta resulterar i en minskad nybildning av blodkärl i ögat och minskat läckage från blodkärlen.
- Alla afliberceptgrupper i VIEW-studierna uppvisade ”non-inferiority” i förhållande till månatliga injektioner av ranibizumab (Lucentis).
- Det mest relevanta jämförelsealternativet bedöms vara ranibizumab.
- Viktiga faktorer för kostnadseffektiviteten:
 - Vårdkostnaden vid injektionstillfället.
 - Antal injektioner och besök per patient.
 - Nettopriserna på Eylea respektive Lucentis.
- Om man jämför Eylea med användningen av Lucentis vid behov enligt svenska makularegistret får Eylea en kostnadseffektkvot på 205 000 kronor/QALY.
- Vid rabattsatser på 20-35 % på Lucentis får Eylea en kostnadseffektkvot på 310 000 - 390 000 kronor per QALY jämfört med Lucentis vid behov enligt makularegistret.
- Om man jämför med att Lucentis skulle användas med samma behandlingsfrekvens som i VIEW-studierna medför Eylea en sammanlagd kostnadsminskning på 117 000 kronor per patient, vid listpriser för läkemedlen.
- Osäkerheten i resultaten är relativt låg eftersom det är två likartade läkemedel som utvärderas. Det är betydligt större osäkerhet i jämförelsen med Lucentis-behandling vid behov enligt svenska makularegistret, än i jämförelsen med Lucentis-behandling en gång per månad under det första året.

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

Innehåll

1	Klinisk sammanfattning	1
1.1	Läkemedlet	1
1.1.1	Indikation	1
1.1.2	Verkningsmekanism	1
1.1.3	Dosering/administrering	2
1.1.4	Biverkningar	2
1.2	Klinisk dokumentation som ligger till grund för den hälsoekonomiska modellen	2
1.3	Aktuella behandlingsrekommendationer och jämförelsealternativ	4
1.3.1	Aktuella behandlingsrekommendationer	4
1.3.2	Jämförelsealternativ	5
2	Hälsoekonomisk modell	6
2.1	Effektmått	7
2.1.1	Klinisk effekt och övergångssannolikheter	7
2.1.2	Hälsorelaterad livskvalitet	8
2.2	Kostnader och resursutnyttjande	9
2.2.1	Indirekta kostnader	10
2.3	Biverkningar (oönskade händelser)	10
3	Resultat – Kostnad per vunnet QALY	11
3.1	TLV:s grundscenario	11
3.1.1	Eylea gentemot Lucentis vid behov, Svenska makularegistret	11
3.1.2	Eylea gentemot Lucentis, båda enligt VIEW-studierna	12
3.1.3	Eylea VIEW gentemot Lucentis vid behov, CATT	12
3.2	Företagets grundscenario	13
3.2.1	Eylea gentemot Lucentis vid behov, Svenska makularegistret	13
3.2.2	Eylea gentemot Lucentis, båda enligt VIEW-studierna	14
3.2.3	Eylea VIEW gentemot Lucentis vid behov, CATT	14
3.3	Samlad bedömning av resultaten	15
3.4	Osäkerhet i resultaten	15
4	Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer	16
4.1	Eylea gentemot Lucentis vid behov, Svenska makularegistret	16
5	Kommentarer från vetenskapliga experter och myndigheter	17

I kunskapsunderlaget används substansnamn främst i den medicinska delen eftersom den kliniska dokumentationen bygger på studier med den aktiva substansen. Varunamn används i den hälsoekonomiska delen eftersom man här jämför kostnaden för produkten och inte substansen.

1 Klinisk sammanfattning

Åldersrelaterad makuladegeneration (AMD) karaktäriseras av en fortskridande nedbrytning av gula fläcken (makula), ett litet område i de centrala delarna av näthinnan där detalj- och kontrastseendet finns.

Det finns två sorters AMD, våt och torr. Torr makuladegeneration är den vanligaste formen och drabbar omkring 85-90 % av dem som drabbas av AMD. Den beror på atrofi (förtvining) av pigmentepitelet i ögat och ansamling av metabola nedbrytningsprodukter (en gulaktig fällning, så kallad drusen) i bakre delen av ögat (vid gula fläcken). Den har ett långsamt förlopp och kan leda till kraftig synnedsättning. Det förekommer att torr AMD utvecklas till våt AMD.

Våt (neovaskulär) AMD kännetecknas av en tillväxt av blodkärl i åderhinnan (koroidal neovaskularisering) vilket leder till läckage av vätska och blod. Detta kan leda till näthinneförtjockning (ödem) eller blödningar som i sin tur leder till ärrbildningar som förstör syncellerna med nedsatt synskärpa som följd.

Enligt Svenska makularegistret¹ [1] uppskattas 30 % av alla personer över 70 år ha någon form av åldersförändringar i gula fläcken och antalet drabbade ökar med stigande ålder. 15-20 % uppskattas ha den svårare formen med blödningar och svullnad (våt AMD) eller svår atrofi (uttalad torr AMD). I Svenska makularegistret registrerades mellan 2007-2011 totalt 10280 män (35 %) och kvinnor (65 %) med diagnosen våt AMD aktuella för behandling. Andelen som fått bilateral behandling (båda ögonen behandlades) var cirka 12 %.

1.1 Läkemedlet

1.1.1 Indikation

Eylea (aflibercept) är avsett till vuxna för behandling av neovaskulär (våt) åldersrelaterad makuladegeneration (AMD).

1.1.2 Verkningsmekanism

Bakgrund

Vaskulär endotel² tillväxtfaktor A (VEGF-A) och placentatillväxtfaktor (PlGF) tillhör båda familjen VEGF av käriltillväxtfaktorer och förekommer naturligt i kroppen. Normalt binder VEGF till, och stimulerar, två olika receptorer som finns på endotelcellernas yta (VEGFR-1 och VEGFR-2). PlGF binder enbart till VEGFR-1, som förutom på endotelcellerna även finns på leukocyternas yta (vita blodkroppar). Kraftig stimulering av dessa receptorer (VEGFR-1 och 2) kan leda till sjuklig kärlnybildning (patologisk neovaskularisering) och läckage av vätska från blodkärlen (ökad vaskulär permeabilitet). PlGF förstärker VEGF:s effekt samt främjar leukocytinfiltration (de vita blodkropparna tränger in) och vaskulär inflammation (inflammation i blodkärlen).

Så här fungerar aflibercept

Aflibercept är ett rekombinant fusionsprotein som fungerar som en "falsk"-receptor som binder VEGF-A/PlGF med starkare kraft än kroppens egna receptorer (VEGFR-1 och VEGFR-2). Genom att aflibercept binder upp VEGF och PlGF hindras kroppens egna receptorer från att binda VEGF/PlGF, vilket leder till minskad tillväxt av blodkärlens endotelceller, minskad nybildning av blodkärl och minskat läckage från blodkärlen.

¹ Svenska makularegistrets statistik bygger endast på de patienter som får behandling för sitt AMD

² Cellager som finns i hjärtat och blod-och lymfkärl.

1.1.3 Dosering/administrering

Eylea injiceras intravitrealt (i glaskroppen). Den rekommenderade dosen enligt produktresumén är 2 mg månatligen de tre första månaderna. Därefter ges en injektion varannan månad. Enligt produktresumén finns inga krav på kontroll mellan injektionerna men utifrån visuella och anatomiska resultat kan behandlingsintervallen vid behov utökas efter 12 månaders behandling.

1.1.4 Biverkningar

Enligt produktresumén är alla biverkningar utom överkänslighetsreaktioner ögonrelaterade. Exempel på vanliga och mycket vanliga biverkningar inkluderar konjunktival blödning, ögonsmärta, glaskroppsavlossning, katarakt, fläckar i synfältet och ökat intraokulärt tryck. Allvarliga biverkningar i samband med injektionsproceduren har enligt tillverkaren förekommit vid färre än 1 av 1 000 intravitreal injektioner och har inkluderat endoftalmit, traumatisk katarakt och övergående ökat intraokulärt tryck.

1.2 Klinisk dokumentation som ligger till grund för den hälsoekonomiska modellen

Den kliniska dokumentationen för aflibercept vid åldersrelaterad makuladegeneration bygger på två randomiserade och dubbelblinda fas-3 studier där effekt och säkerhet av aflibercept utvärderades mot ranibizumab (Lucentis). De två studierna (VIEW 1 och VIEW 2) hade liknande upplägg men genomfördes i olika världsdelar. Resultaten från de två studierna har slagits samman och presenteras som en och samma studie [2].

Studierna inkluderade sammanlagt 2419 patienter. Patienterna randomiserades till

- 0,5 mg aflibercept var 4:e vecka (VIEW 1 n=301, VIEW 2 n=296 Totalt n=597)
- 2 mg aflibercept var 4:e vecka (VIEW 1 n=304, VIEW 2 n=309 Totalt n=613)
- 2 mg aflibercept var 8:e vecka efter tre månatliga injektioner (VIEW 1 n=301, VIEW 2 n=306, Totalt n=607)
- 0,5 mg ranibizumab var 4:e vecka (VIEW 1 n=304, VIEW 2 n=291 Totalt n=595)

Studierna pågick i två år där patienterna under andra året hade ett modifierat doseringsschema. Patienterna kontrollerades då månatligen och fick vid behov, enligt fördefinierade kriterier, en injektion med samma dosering som år 1. Det minimala doseringsintervallet var minst en injektion var 12:e vecka. För patienter som uppfyllde kriterierna för inklusion med båda ögonen inkluderades det öga med sämst syn i studien. Patienter som tidigare erhållit okulär eller systemisk behandling eller kirurgi som behandling för våt AMD exkluderades.

Det primära effektmåttet i studierna var "non-inferiority"³ för aflibercept gentemot ranibizumab mätt som andelen patienter⁴ som bibehöll synskärpan vid vecka 52 (definierad som förlust av < 15 bokstäver på ETDRS⁵). En marginal på 10 % användes för att säkerställa "non-inferiority". På inrådan av FDA användes en marginal på 5 % för att säkerställa klinisk ekvivalens i respektive studie. I den integrerade analysen för båda studierna sattes marginalen för "non-inferiority" på begäran av EMA till 7 %.

³ "Non-inferiority" studier visar att en ny behandling inte är sämre än en redan existerande sådan.

⁴ Per protocol set – patienter som 1. erhållit minst 9 injektioner och haft minst 9 uppföljningar under det första året 2. som inte missat 2 på varandra följande injektioner före den nionde injektionen 3. inte hade några större protokoll avvikelser.

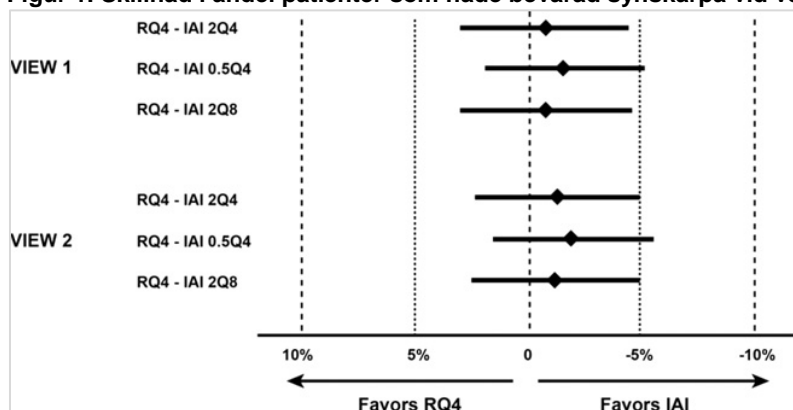
⁵ EDTRS=Early Treatment Diabetic Retinopathy Study. En bokstavstavla som används att mäta synen med

Sekundära effektmått inkluderade bland annat genomsnittlig förändring av synskärpan (BCVA) från baslinjen till vecka 52, andel patienter som förbättras ≥ 15 bokstäver, förändring på NEI VFQ-25 skalan⁶ och förändring i CNV-arean⁷.

Genomsnittsåldern i de två studierna var 76 år (49-99). 90 % av patienterna påbörjade år två i studien och mer än 80 % av deltagarna fullföljde hela studien.

Patienterna i afliberceptgrupperna i båda studierna uppvisade vid vecka 52 "non-inferiority" och en klinisk likvärdighet gentemot ranibizumab (Figur 1). För de sekundära måtten kunde ingen signifikant skillnad påvisas mellan grupperna.

Figur 1. Skillnad i andel patienter som hade bevarad synskärpa vid vecka 52.



Tabell 1 visar en översikt av utvalda resultat för den godkända doseringen för aflibercept (2 mg var 8:e vecka efter tre inledande månatliga injektioner) jämfört med ranibizumab 0,5 mg var 4:e vecka. Under andra året var doseringsintervallet omkring 10 veckor i alla doseringsgrupper (för doseringsgrupperna med aflibercept 2 mg var doseringsintervallet ungefär 73 dagar och ungefär 68 dagar för både doseringsgruppen aflibercept 0,5 mg var fjärde vecka och ranibizumabgruppen).

Tabell 1 Översikt utvalda resultat (poolade data) från VIEW 1 och 2

	Aflibercept (n=607) 2 mg var 8e vecka		Ranibizumab (n=595)	
	Vecka 52	Vecka 96	Vecka 52	Vecka 96
Antal injektioner från studiestart (medel)	7,6	11,2	12,3	16,5
Antal injektioner år 2 (vecka 52-96)		4,1		4,6
Genomsnittlig tid mellan injektioner (dagar)		73,2 ($\pm 21,6$)		67,9 ($\pm 20,3$)
Primärt effektmått - andel patienter med behållen synskärpa.	95,33 %	92,42 %	94,42 %	91,60 %
Skillnad mot ranibizumabgruppen.	0,9 %	0,8 %		
Konfidensintervall	95 % (-1,7-3,5)	95 % (-2,3-3,8)		
Andel patienter som ökat ≥ 15 bokstäver från studiestart	30,97 %	33,44 %	32,44 %	31,60 %
Skillnad	-1,5 %	1,8 %		
Konfidensintervall	95 % (-6,8-3,8)	95 % (-3,5-7,1)		

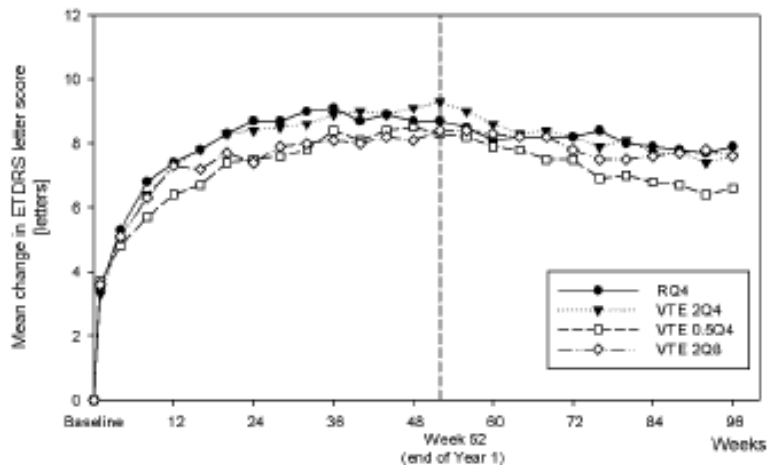
⁶ NEI VFQ-25 skalan = National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire

⁷ CNV=Choroidal neovascularization (koroidea = åderhinnan) = kärlnybildning i åderhinnan.

Andelen patienter som är två hade en bibehållen synskärpa var ≥ 90 % i alla behandlingsgrupper trots att det skett en viss försämring jämfört med vecka 52.

Figur 2 visar den genomsnittliga ETDRS-förändringen från baslinjen till vecka 96.

Figur 2 Genomsnittlig förändring i ETDRS-poäng från baslinjen



Även om båda studierna visade på "non-inferiority" för aflibercept gentemot ranibizumab anser EMA att det kvarstår viss osäkerhet om vilken doseringsregim som är mest optimal och har ålagt företaget att genomföra en studie som jämför dagens 2 mg var 8:e vecka med en vid behovsregim baserad på visuella och anatomiska resultat.

Enligt EMA var de vanligaste orsakerna till att avbryta studierna "avbrytande på patientens begäran" och oönskade händelser.

Aflibercept tolererades generellt väl och biverkningsprofilen för aflibercept var likartad den för ranibizumab. Även incidensen för allvarigare biverkningar så som arteriella tromboemboliska händelser var likartad vid vecka 96 (3,3 % (60 av 1824) och 3,2 % (19 av 595) för aflibercept respektive ranibizumab). Enligt EMA var andelen patienter som avbröt studien på grund av oönskade händelser genomgående högre för afliberceptgrupperna (4,2–6,8 %) jämfört med ranibizumabgruppen (3,5 %).

1.3 Aktuella behandlingsrekommendationer och jämförelsealternativ

1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Det finns idag inga aktuella rikstäckande behandlingsriktlinjer eller vårdprogram för behandling av våt AMD från t.ex. Socialstyrelsen eller Läkemedelsverket. Sveriges ögonläkarförening har kliniska riktlinjer daterade 2002 [3]. Enligt makularegistret var tidigare fotodynamisk terapi det vanligaste behandlingsalternativet men från 2007 har intravitreal injektionsbehandling med VEGF-hämmande behandling (Lucentis) allt mer tagit över som behandlingsalternativ för de allra flesta varianter av våt AMD. Lokala behandlingsriktlinjer för Uppsala/Örebro-regionen från 2009 rekommenderar anti-VEGF (Lucentis) som förstahandsbehandling vid olika typer av våt subfoveal AMD. Fotodynamisk terapi rekommenderas vid polypoidal chroidovaskulopati⁸ eller till patienter som inte vill eller är lämpade att genomgå behandling med Lucentis.

I maj 2011 presenterades den så kallade CATT-studien [4] som visade på likvärdig behandlingseffekt mellan Lucentis och Avastin (bevacizumab). Sedan dess har användningen av

⁸ Polypös kärlnybildning i ögats åderhinna.

Avastin utanför indikation ökat och den mer än dubblerades mellan 2010 och 2011. Läkemedelsverket har dock i ett uttalande om kunskapsläget, daterat mars 2012 [5], förordat Lucentis vid våt AMD då kunskapsläget rörande effekt och säkerhet ansågs allt för otillfredsställande.

1.3.2 Jämförelsealternativ

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

Företaget bedömer att relevant jämförelsealternativ är ranibizumab.

TLV:s bedömning: TLV instämmer med företaget att ranibizumab (Lucentis) i dagsläget är det mest relevanta jämförelsealternativet för behandling av våt AMD.

Läkemedelsverket uttryckte i mars 2012 att kunskapsläget för bevacizumab (Avastin) vid behandling av våt AMD var otillfredsställande och enligt TLV:s vetenskap finns inga nyare uttalanden. Baserat på detta, trots en användning av Avastin utanför indikation anser TLV att det idag inte är ett aktuellt jämförelsealternativ. Däremot har vi lagt in analyser med låga prisnivåer på Lucentis (avsnitt 3) som eventuellt kan vara vägledande i en jämförelse med Avastin. Observera att detta är analyser som enbart tar hänsyn till priset då TLV inte har någon uppfattning om eventuella skillnader i effekt och säkerhet mellan Avastin och de övriga två läkemedlen.

2 Hälsoekonomisk modell

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

En markovmodell har använts för att jämföra kostnader och hälsoeffekter vid behandling av åldersrelaterade makulaödem (AMD) med Eylea mot dem vid behandling med Lucentis. Modellen har stora likheter med tidigare hälsoekonomiska modeller som har använts för att skatta kostnadseffektiviteten av behandling vid våt AMD. Kostnader och effekter har diskonterats med 3 % i modellen och tidshorisonten är 10 år i grundscenariot.

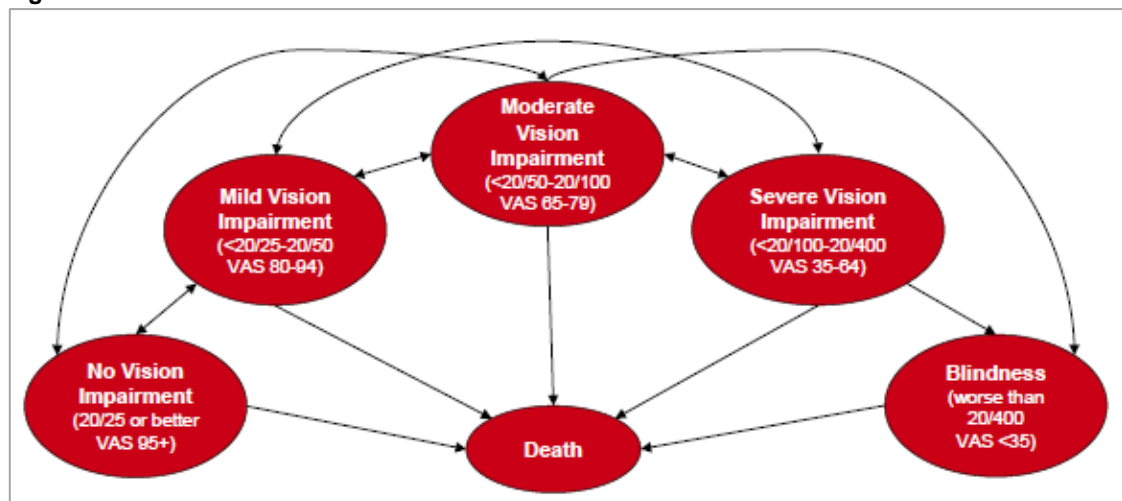
Det som driver kostnaden per QALY i modellen är framförallt förändrad synskärpa och kostnaden för behandlingarna. Som jämförelsealternativ används behandling med Lucentis med tre olika behandlingsregimer:

1. Lucentis med injektioner vid behov enligt svenska makularegistret
2. Lucentis med en injektion per månad som i VIEW
3. Lucentis med injektioner vid behov enligt CATT⁹

Modellen består av nio hälsotillstånd, åtta tillstånd uppdelade efter synskärpa mätt i antal bokstäver (visusnivåer) och ett tillstånd för död¹⁰ (Figur 3). I modellen kan patienterna förflyttas mellan hälsotillstånden varje cykel (varje månad). En patient kan över tiden förflytta sig mellan visusnivåerna med förbättrad eller försämrad synskärpa, stanna kvar i utgångsläget med oförändrad synskärpa eller avlida.

Företaget utgår från att patienten behandlas i det öga som har bäst synskärpa i modellen. Man gör med andra ord antagandet att bägge ögonen har synnedläggning, men att bara det bästa ögat får behandling.

Figur 3 Modellens struktur



Företaget använder patientkaraktäristika från VIEW-studierna och vid ingång i modellen är patienterna 77 år och fördelningen mellan män och kvinnor är lika. Fördelningen av patienter mellan de olika klasserna av synskärpa är hämtad från VIEW (Tabell 2). Man antar att

⁹ Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) är en studie som jämför Lucentis med Avastin vid behandling av AMD.

¹⁰ Anledningen till att man ofta behöver räkna med dödsfall i den här typen av modeller, även om den beskriver synnedläggning 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.

behandlingen pågår under två år eftersom det finns knapphändigt med publicerade uppgifter om behandling under längre tid än så.

Tabell 2 Fördelning av synskärpa vid behandlingsinitiering

Synnedställning	Andel
Ingen	0 %
Lätt	24 %
Moderat	45 %
Svår	31 %

2.1 Effektmått

2.1.1 Klinisk effekt och övergångssannolikheter

Synskärpa

Det finns olika skalor som används för att mäta synskärpa och som kan beskriva graden av synnedställning. I den aktuella modellen har antalet rader på en ETDRS-tavla valts som skala för de olika hälsotillstånden. I den hälsoekonomiska modellen används en förändring på 15 bokstäver som definition på förändring i synskärpa. 15 bokstäver motsvarar 3 rader på syntavlan.

Sannolikheter för att förflyttas mellan olika visusnivåer

Sannolikheterna för att patienter förflyttas mellan olika nivåer på synskärpan under de första två åren i modellen motsvarar andelarna av studiedeltagarna som förbättrade respektive försämrade sin synskärpa i VIEW (Tabell 3). De som får förändrad synskärpa med 3-5 rader på syntavlan flyttas ett steg upp eller ner i modellen och de som förändrar sin syn med mer än 6 rader flyttas två steg.

Från och med det tredje året antar företaget att behandlingen har avslutats och att synen försämras lika mycket för både Eylea- som för Lucentis-patienter. Företaget har simulerat ett naturalförlopp med hjälp av en publicerad meta-analys över synskärpan för kontrollgrupper ur sex studier för olika läkemedel mot AMD [6]. Efter en del antaganden om relationen för synskärpan försämring från det ena året till det andra uppskattas att 11,2 % av patienterna kommer att försämma sin synskärpa med 3-5 rader och 6,8 % av patienterna kommer att försämma synskärpan med mer än 6 rader per år.

Tabell 3 Andel av patienterna som förbättrar respektive försämrar sin synskärpa

	Förbättrad syn med 3-5 rader		Förbättrad syn med 6 rader eller mer		Försämrad syn med 3-5 rader		Försämrad syn med 6 rader eller mer	
	År 1	År 2	År 1	År 2	År 1	År 2	År 1	År 2
Eylea, var 8:e vecka, VIEW	25,0 %	2,5 %	5,9 %	0,2 %	2,8 %	4,0 %	2,3 %	1,0 %
Lucentis, var 4:e vecka, VIEW	26,9 %	1,5 %	5,5 %	0,0 %	3,9 %	4,0 %	1,8 %	0,5 %
Lucentis vid behov, Makularegistreret	17,2 %	15,2 %	0 %*	0 %*	12,0%	16,2 %	0 %*	0 %*
Lucentis vid behov, CATT	21,2 %	6,0 %	4,4 %	0,0 %	5,3 %	2,7 %	2,6 %	0,3 %

* I makularegistrrets rapport går det inte att utläsa hur stor andel som förändrade synen med 2-6 rader eller mer. De patienterna ingår i grupperna som förändrade synen med 3-5 rader för Lucentis i den här jämförelsen.

TLV:s bedömning: Vi anser att det är svårt att dra konkreta slutsatser om att Eylea skulle ha en generellt bättre effekt än Lucentis om bägge läkemedlen används i enlighet med protokollet i VIEW. Vi ser därför att i den jämförelsen är det rimligast att se läkemedlen som likvärdiga och enbart jämföra kostnaderna.

Om man däremot jämför med hur Lucentis används i svensk klinisk praxis enligt makularegistret är det mer relevant att räkna med att Eylea ger en något bättre effekt, under förutsättning att Eylea används som i VIEW.

2.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

I modellen används uppgifter om hälsorelaterad livskvalitet (nyttovikter) som uppmätts i en brittisk studie [7]. I studien fick deltagarna använda kontaktlinser som simulerade olika grader av synnedläggning vid AMD och därefter skatta den upplevda livskvaliteten när de använde linserna med hjälp av time trade off¹¹. Livskvalitetspåverkan av synnedläggning är med andra ord inte skattade av patienter med AMD. Livskvaliteten i studien kopplades till synskärpan på det öga som såg bäst.

I modellen har nyttovikterna kopplats ihop med de olika tillstånden när det gäller synskärpa (Tabell 4).

Tabell 4 Livskvalitet vid olika grader av synnedläggning

Synnedläggning	Nyttovikt
Ingen*	0,71
Lätt	0,70
Moderat	0,62
Svår	0,51
Blindhet	0,31

* Det är otydligt i studien hur man kommer fram till nyttovikten på 0,71 för Ingen synnedläggning och varför skillnaden är förhållandevis liten till klassen med Lätt synnedläggning.

Eftersom nyttovikterna hör ihop med livskvalitetspåverkan av synskärpan på det öga som ser bäst utvärderar företagets modell enbart kostnadseffektiviteten av att behandla med Eylea i patientens bäst seende öga.

TLV:s bedömning: Modellen svarar egentligen inte på rätt fråga. Vi är intresserade av livskvalitetspåverkan kopplat till det behandlade ögat och inte det bästa ögat. I de flesta fall är det osannolikt att patienternas andra öga ser ännu sämre än det som drabbats av AMD. För de patienter som behandlas i båda ögonen kan det vara mer aktuellt att bedöma synen på det bästa ögat. Enligt svenska makularegistret handlar det om 12 % av patienterna. Det har inte framkommit några helt tillförlitliga uppgifter på hur livskvaliteten påverkas av synförändringar i det behandlade ögat, oavsett om det är det sämsta eller bästa ögat.

Det är troligt att livskvaliteten påverkas mer om synen försämras på det öga man ser bäst på. För att utforska påverkan på kostnadseffektiviteten i jämförelsen med Lucentis enligt VIEW har vi utfört en känslighetsanalys med hjälp av nyttovikter som tagits fram i samband med den kliniska studien för Lucentis vid diabetiska makulaödem och som är kopplade till synskärpan på det *behandlade* ögat. Det skulle *sänka* kostnaden per vunnet QALY med 190 000 kronor för Eylea om dessa användes istället. Det handlar emellertid om en helt annan

¹¹ Time trade off är en metod som används för att försöka avslöja preferenser när det gäller livskvalitet. Intervjurespondenterna ombeds att tala om hur stor del av sin återstående livstid de skulle vara beredda att offra för att bli av med ett eller flera symptom/besvär. Svaren ger en värdering av hur det är att leva med ett visst tillstånd jämfört med att vara fullt frisk.

patientgrupp och som i genomsnitt är 15 år yngre. Enligt TLV:s expert är skillnaden mellan patientgrupperna för stor för att nyttovikterna för diabetiska makulaödem skulle användas som utgångspunkt i TLV:s huvudanalys.

2.2 Kostnader och resursutnyttjande

I företagets huvudscenario ges Eylea med samma behandlingsregim som i VIEW, det vill säga med en injektion per månad under de första 3 månaderna, därefter var 8:e vecka under det första året och efter behov under det andra året. Företaget räknar med att behandlingen pågår under totalt 2 år.

För Lucentis-behandlingen i jämförelsealternativet finns 3 alternativ inbyggt i modellen med olika behandlingsregimer (Tabell 5):

Tabell 5 Antal injektioner för jämförelsealternativen

	Behandlingsregim	År 1 (injektioner)	År 2 (injektioner)
1	Lucentis-injektioner vid behov enligt det svenska makularegistret. De flesta patienter får injektioner 3 månader i följd och därefter vid behov.	4,5	3,1
2	Lucentis enligt VIEW med en injektion per månad under de första 3 månaderna och sedan var 4:e vecka under det första året. Under det andra året sker behandling vid behov.	12	5,4
3	Lucentis-injektioner som ges vid behov enligt den amerikanska studien CATT som jämför Lucentis med Avastin.	6,9	5,7

I företagets huvudscenario jämförs Eylea med Lucentis och behandling enligt VIEW som i det första alternativet.

Huvudanalysen är utförd på listpriserna för respektive läkemedel. Kostnaderna i modellen redovisas i Tabell 6. Tabellen redovisar endast resursåtgång för de två viktigaste jämförelsealternativen när det gäller användning av Lucentis. Vårdkostnaderna som används i modellen är ett genomsnitt av priserna från ett antal olika landstings debiteringsprislister.

Tabell 6 Kostnader och resursutnyttjande i modellen

	Enhet	Antal per år						Pris
		Eylea VIEW		Lucentis VIEW		Lucentis Makulareg.		
		År 1	År 2	År 1	År 2	År 1	År 2	
Behandlingskostnad	Eylea 2mg	7	4,8	-	-	-	-	8 902 kr
	Lucentis 0,5mg	-	-	12	5,4	4,5	3,1	8 909,50
	Administrering	7	4,8	12	5,4	4,5	3,1	5 079 kr
Diagnos och monitorering	Läkarbesök	5	6	5	6	9	12	1 531 kr
	Ögonfotografering	1	1	1	1	1	1	1 003 kr
	Fluorescensangiografi	1	-	1	-	1	-	2 356 kr
	Optisk koherenstomografi	5	6	5	6	9	12	1 575 kr
	ICG-angiografi	1	-	1	-	1	-	3 014 kr

Företaget har även räknat med kostnad som uppstår vid svår synnedsättning och blindhet i modellens båda tillstånd med sämst syn. Företaget räknar med en årlig kostnad på 79 000

kronor baserat på en kostnadsstudie från fem olika länder (genomsnitt omräknat med köpkraftsparitet till svenska kronor) [8].

TLV:s bedömning: I dagsläget finns det rabattavtal på Lucentis i landstingen vilket är en viktig faktor i modellen. Vi har därför utfört ytterligare analyser under resultaten i avsnitt 3 där priset varierar mellan 20 och 35 % i rabatt. Det finns även rabattavtal på Eylea i landstingen, men hur det påverkar resultaten visas i graferna under avsnitt 4.

Antalet injektioner per år som redovisas i makularegistret (4,5 respektive 3,1 stycken) är enligt TLV:s expert, ett genomsnitt från det att registret startade. Det finns ingen känd uppgift om hur stort antal som gavs per patient under de senaste åren vilket ger att jämförelsen med makularegistret är relativt osäker.

Enligt TLV:s expert undersöks patienterna vanligtvis med ögonfotografering enbart vid diagnostisering vid ett tillfälle under det första året och upprepas inte under det andra, vilket företaget räknat med. Det är emellertid inte en viktig faktor i modellen eftersom det handlar om en liten kostnad och det tar ut varandra i jämförelsen eftersom det räknas likadant både för Eylea och Lucentis.

Enligt svenska makularegistret 2011 får 12 % av patienterna behandling i bägge ögonen vilket vi räknar med i TLV:s huvudscenario och det ökar kostnaderna för samtliga behandlingsalternativ.

Det finns tveksamheter kring kostnad för blindhet eftersom företaget gör antagandet att patientens bästa öga behandlas vilket inte är troligt i klinisk praxis. Flertalet av patienterna borde troligtvis ha ett öga med bättre syn än det som behandlas för AMD. Kopplingen mellan kostnad för blindhet och det behandlade ögat är därmed mycket svag.

2.2.1 Indirekta kostnader

Företaget har räknat med en indirekt kostnad för anhörig/vårdare på 123 kronor per besök.

2.3 Biverkningar (oönskade händelser)

Den enda oönskade händelsen som företaget har räknat på är endoftalmit (infektion i ögats glaskropp). Riskerna för endoftalmit hämtade företaget från förekomsten i VIEW där ingen av Eylea-patienterna och 0,46 % av Lucentis-patienterna drabbades av endoftalmit.

Inga andra oönskade händelser räknas med i modellen med motiveringen att de har en marginell påverkan på livskvaliteten för de som drabbas, alternativt kan behandlas med enkla medel.

TLV:s bedömning: Att ingen Eylea-patient drabbades av endoftalmit i VIEW kan vara en ren slump eftersom endoftalmit inte är en biverkan av läkemedlen i sig utan av risken att infektera ögat under själva injektionsproceduren. Makularegistret redovisar en risk för endoftalmit per behandlingstillfälle på 0,26 promille och vi ser det som lämpligare att använda den risken multiplicerat med antalet injektioner för båda läkemedlen, även om det blir en sammanlagd något lägre risk per patient än som rapporterats för Lucentis i VIEW.

Trots att endoftalmit har en väldigt stor negativ effekt för den som drabbas och är kostsamt att hantera i vården har det ändå endast en marginell påverkan på kostnadseffektiviteten på grund av den låga frekvensen. När risken för endoftalmit justeras på det här sättet påverkar det med mindre än 2 000 kronor per QALY.

3 Resultat – Kostnad per vunnet QALY

3.1 TLV:s grundscenario

3.1.1 Eylea gentemot Lucentis vid behov, Svenska makularegistret

Om man jämför Eylea med användningen av Lucentis vid behov enligt svenska makularegistret får Eylea en kostnadseffektkvot på 205 000 kronor/QALY (Tabell 7). Jämförelsen är osäkrare än jämförelsen med Lucentis enligt protokollet i VIEW-studierna eftersom makularegistret inte redovisar lika mycket effektdata som VIEW.

Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario:

- 12 % av patienterna behandlas i båda ögonen.

Tabell 7 Resultat i TLV:s grundscenario, Lucentis vid behov (Makulageristret)

	Eylea	Lucentis (Makularegistret)	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	111 309 kr	65 787 kr	45 522 kr
Övriga sjukvårdskostnader	101 405 kr	83 749 kr	17 656 kr
Övriga direkta kostnader	235 354 kr	272 881 kr	- 37 528 kr
Indirekta kostnader	3 086 kr	3 191 kr	- 106 kr
Kostnader, totalt	451 153 kr	425 609 kr	25 544 kr
QALYs	3,699	3,574	0,125
Kostnad per vunnet QALY			205 072 kr

Känslighetsanalyser med olika rabattsatser på Lucentis

Den viktigaste faktorn att variera i känslighetsanalyser är eventuella rabattsatser på Lucentis. Analyserna utgår från rabatter räknat från listpriset på 8 909 kronor/förpackning. Vid rabattsatser på 20-35 % på Lucentis får Eylea en kostnadseffektkvot på 310 000-390 000 kronor per QALY jämfört med Lucentis vid behov enligt makularegistret (Tabell 8). Observera att tabellen inte tar hänsyn till rabatter på Eylea (se avsnitt 4).

Tabell 8 Känslighetsanalyser med olika rabattsatser på Lucentis

Rabattsats på Lucentis	Kostnader Eylea	Kostnader Lucentis	Ökning/ minskning	Kronor per QALY för Eylea
20%	451 153 kr	412 451 kr	38 702 kr	310 701 kr
25%	451 153 kr	409 162 kr	41 991 kr	337 108 kr
30%	451 153 kr	405 873 kr	45 280 kr	363 516 kr
35%	451 153 kr	402 583 kr	48 570 kr	389 923 kr
70%	451 153 kr	379 558 kr	71 595 kr	574 774 kr
100%	451 153 kr	359 822 kr	91 331 kr	733 217 kr

Känslighetsanalys med alternativ källa för hälsorelaterad livskvalitet

För att utforska påverkan på kostnadseffektkvoten i jämförelsen med Lucentis enligt VIEW har vi utfört en känslighetsanalys med hjälp av nyttovikter som tagits fram i samband med den kliniska studien för Lucentis vid diabetiska makulaödem och som är kopplade till

synskärpan på det *behandlade* ögat. Det skulle *sänka* kostnaden per vunnet QALY för Eylea till 16 000 kronor om dessa användes istället. Det handlar emellertid om en helt annan patientgrupp och som i genomsnitt är 15 år yngre. Enligt TLV:s expert är skillnaden mellan patientgrupperna för stor för att nyttovikterna för diabetiska makulaödem skulle användas som utgångspunkt i TLV:s huvudanalys.

3.1.2 Eylea gentemot Lucentis, båda enligt VIEW-studierna

Om behandlingen sker efter samma protokoll som i VIEW är det rimligast att räkna på att behandlingseffekten är likvärdig för både Eylea och Lucentis. Den här jämförelsen är därför en kostnadsminimeringsanalys. Totalt sett skulle en användning av Eylea ge en kostnadsminskning på 117 000 kronor per patient om man jämför med att Lucentis skulle användas med samma behandlingsfrekvens som i VIEW (Tabell 9).

Tabell 9 Resultat i TLV:s kostnadsminimeringsanalys, Lucentis enligt VIEW

	Eylea	Lucentis VIEW	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	111 309 kr	165 433 kr	- 54 125 kr
Övriga sjukvårdskostnader	101 405 kr	165 956 kr	- 64 551 kr
Övriga direkta kostnader	235 354 kr	233 935 kr	1 418 kr
Indirekta kostnader	3 086 kr	3 081 kr	4 kr
Kostnader, totalt	451 153 kr	568 406 kr	- 117 253 kr

Känslighetsanalyser med olika rabattsatser på Lucentis

Den viktigaste faktorn att variera i känslighetsanalyser är eventuella rabattsatser på Lucentis. Analyserna utgår från rabatter räknat från listpriset på 8 909 kronor/förpackning. Vid rabattsatser på Lucentis på lite drygt 70 % går en gräns där Lucentis övergår till att bli det kostnadsminimerande alternativet (Tabell 10). Observera att tabellen inte tar hänsyn till rabatter på Eylea (se avsnitt 4).

Tabell 10 Känslighetsanalyser med olika rabattsatser på Lucentis

Rabattsats på Lucentis	Kostnader Eylea	Kostnader Lucentis	Ökning/ minskning
20%	451 153 kr	535 320 kr	- 84 167 kr
25%	451 153 kr	527 048 kr	- 75 895 kr
30%	451 153 kr	518 776 kr	- 67 623 kr
35%	451 153 kr	510 505 kr	- 59 351 kr
70%	451 153 kr	452 603 kr	- 1 450 kr
100%	451 153 kr	402 973 kr	48 180 kr

3.1.3 Eylea VIEW gentemot Lucentis vid behov, CATT

I den amerikanska studien CATT finns uppgifter om behovsbaserad behandling med Lucentis där patienterna får något fler injektioner än de i makularegistret men även med något bättre behandlingsresultat. Om man jämför Eylea med användningen av Lucentis vid behov med behandlingsfrekvensen i CATT är Eylea den dominanta behandlingen, det vill säga något bättre och billigare att använda (Tabell 11).

Tabell 11 Resultat i TLV:s grundscenario, Lucentis vid behov (CATT)

	Eylea	Lucentis (CATT)	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	111 309 kr	118 126 kr	- 6 817 kr
Övriga sjukvårdskostnader	101 405 kr	138 610 kr	- 37 205 kr
Övriga direkta kostnader	235 354 kr	241 784 kr	- 6 430 kr
Indirekta kostnader	3 086 kr	3 111 kr	- 26 kr
Kostnader, totalt	451 153 kr	501 631 kr	- 50 478 kr
QALYs	3,699	3,674	0,025
Kostnad per vunnet QALY			Eylea är dominant

Känslighetsanalyser med olika rabattsatser på Lucentis

Den viktigaste faktorn att variera i känslighetsanalyser är eventuella rabattsatser på Lucentis. Analyserna utgår från rabatter räknat från listpriset på 8 909 kronor/förpackning. Vid rabattsatser på 20-35 % på Lucentis är Eylea fortfarande den dominanta behandlingen, det vill säga är bättre och billigare att använda (Tabell 12). Observera att tabellen inte tar hänsyn till rabatter på Eylea (se avsnitt 4).

Tabell 12 Känslighetsanalyser med olika rabattsatser på Lucentis

Rabattsats på Lucentis	Kostnader Eylea	Kostnader Lucentis	Ökning/ minskning	Kronor per QALY för Eylea
20%	451 153 kr	478 006 kr	- 26 853 kr	Eylea är dominant
25%	451 153 kr	472 100 kr	- 20 947 kr	
30%	451 153 kr	466 193 kr	- 15 040 kr	
35%	451 153 kr	460 287 kr	- 9 134 kr	
70%	451 153 kr	418 943 kr	32 210 kr	1 288 711 kr
100%	451 153 kr	383 505 kr	67 648 kr	2 706 557 kr

3.2 Företagets grundscenario

Företagets grundscenarior tar inte hänsyn till att en del patienter får behandling i båda ögonen vilket ökar kostnaderna för båda läkemedlen.

3.2.1 Eylea gentemot Lucentis vid behov, Svenska makularegistret

Om man jämför Eylea med användningen av Lucentis vid behov enligt svenska makularegistret får Eylea en kostnadseffektkvot på 143 000 kronor/QALY (Tabell 13). Jämförelsen är osäkrare än jämförelsen med Lucentis enligt protokollet i VIEW eftersom makularegistret inte redovisar lika mycket effektdata som VIEW.

Tabell 13 Resultat i företagets grundscenario, Lucentis vid behov (makularegistret)

	Eylea	Lucentis (Makularegistret)	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	99 498 kr	58 806 kr	40 692 kr
Övriga sjukvårdskostnader	94 610 kr	79 819 kr	14 791 kr
Övriga direkta kostnader	235 354 kr	272 881 kr	- 37 528 kr
Indirekta kostnader	3 086 kr	3 191 kr	- 106 kr
Kostnader, totalt			17 849 kr
QALYs	3,699	3,574	0,124
Kostnad per vunnet QALY			143 394 kr

3.2.2 Eylea gentemot Lucentis, båda enligt VIEW-studierna

Om behandlingen sker efter samma protokoll som i VIEW är det rimligast att räkna på att behandlingseffekten är likvärdig för både Eylea och Lucentis. Den här jämförelsen är därför en kostnadsminimeringsanalys. Totalt sett skulle en användning av Eylea ge en kostnadsminskning på 108 000 kronor per patient om man jämför med att Lucentis skulle användas med samma behandlingsfrekvens som i VIEW (Tabell 14).

Tabell 14 Resultat i företagets grundscenario, Lucentis VIEW

	Eylea	Lucentis VIEW	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	99 498 kr	147 880 kr	- 48 382 kr
Övriga sjukvårdskostnader	94 610 kr	155 999 kr	- 61 389 kr
Övriga direkta kostnader	235 354 kr	233 935 kr	1 418 kr
Indirekta kostnader	3 086 kr	3 081 kr	4 kr
Kostnader, totalt			- 108 348 kr

3.2.3 Eylea VIEW gentemot Lucentis vid behov, CATT

Om man jämför Eylea med användningen av Lucentis vid behov enligt användningen i CATT är behandlingen med Eylea dominant (bättre och billigare) enligt företagets analys (Tabell 15).

Tabell 15 Resultat i företagens grundscenario, Lucentis vid behov (CATT)

	Eylea	Lucentis (CATT)	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	99 498 kr	105 592 kr	- 6 094 kr
Övriga sjukvårdskostnader	94 610 kr	131 529 kr	- 36 919 kr
Övriga direkta kostnader	235 354 kr	241 784 kr	- 6 430 kr
Indirekta kostnader	3 086 kr	3 111 kr	- 26 kr
Kostnader, totalt			- 49 469 kr
QALYs	3,699	3,674	0,025
Kostnad per vunnet QALY			Eylea är dominant

3.3 Samlad bedömning av resultaten

Om man jämför Eylea med användningen av Lucentis vid behov enligt svenska makularegistret får Eylea en kostnadseffektkvot på 205 000 kronor/QALY. Jämförelsen är osäkrare än jämförelsen med Lucentis enligt protokollet i VIEW eftersom makularegistret inte redovisar lika mycket effektdata som VIEW.

Om behandlingen sker efter samma protokoll som i VIEW är det rimligast att räkna på att behandlingseffekten är likvärdig för både Eylea och Lucentis. Den här jämförelsen är därför en kostnadsminimeringsanalys. Totalt sett en skulle en användning av Eylea ge en kostnadsminskning på 117 000 kronor per patient om man jämför med att Lucentis skulle användas med samma behandlingsfrekvens som i VIEW.

I den amerikanska studien CATT finns uppgifter om behovsbaserad behandling med Lucentis där patienterna får något fler injektioner än de i makularegistret men även med något bättre behandlingsresultat. Om man jämför Eylea med hur Lucentis används i CATT är Eylea den dominanta behandlingen, det vill säga något bättre och billigare att använda.

3.4 Osäkerhet i resultaten

Osäkerheten i resultaten är relativt låg eftersom det är två likartade läkemedel som utvärderas. Det är betydligt större osäkerhet i jämförelsen med Lucentis-behandling vid behov enligt svenska makularegistret än i jämförelsen med Lucentis-behandling en gång per månad under det första året.

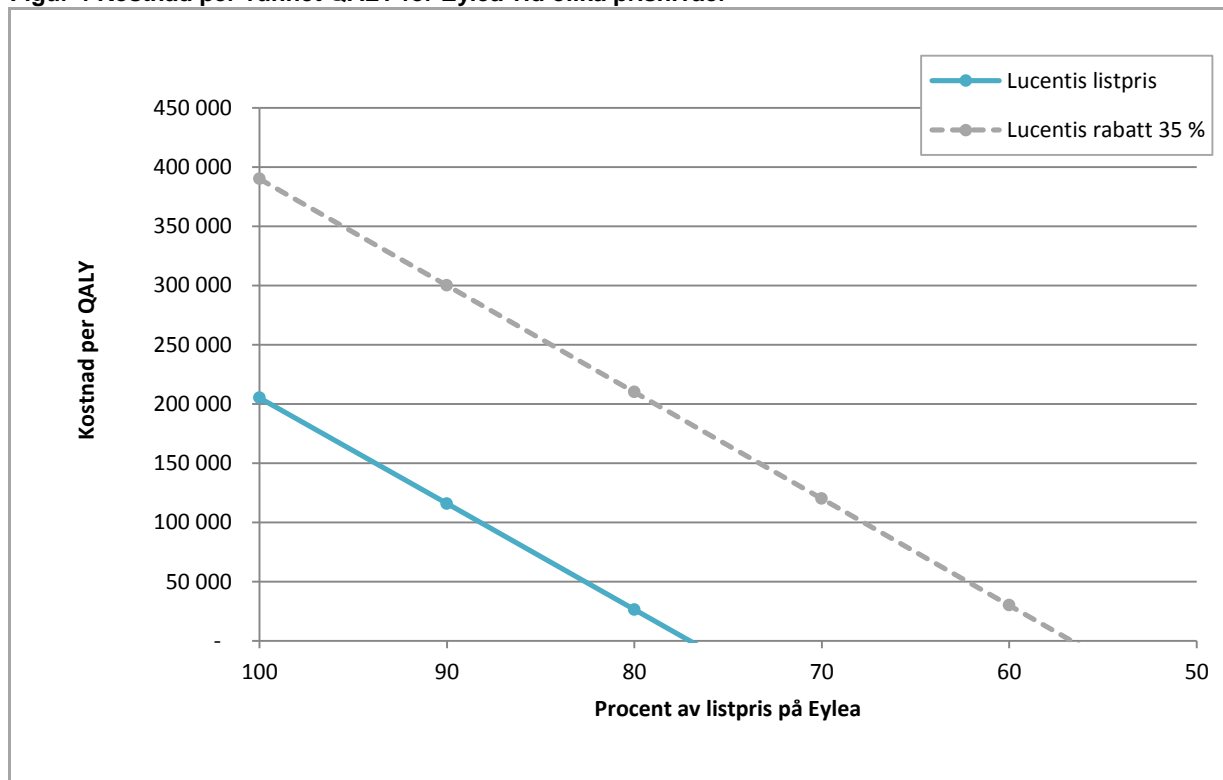
4 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

4.1 Eylea gentemot Lucentis vid behov, Svenska makularegistret

Den heldragna undre linjen i Figur 4 visar vad som händer med kostnadseffektkvoten vid rabattsatser på Eylea jämfört med listpriset på Lucentis. Med varje steg neråt med 10 % minskar kostnaden per QALY med 90 000 kronor. Med lite drygt 23 % i rabatt på Eylea är det dominant, det vill säga medför både lägre kostnader och en högre patientnytta (fler QALYs).

Den streckade övre linjen i Figur 4 visar vad som händer med kostnadseffektkvoten vid rabattsatser på Eylea jämfört med 35 % i rabatt på Lucentis.

Figur 4 Kostnad per vunnet QALY för Eylea vid olika prisnivåer



5 Kommentarer från vetenskapliga experter och myndigheter

Synpunkter från TLV:s kliniska expert:

”Ranibizumab bedöms vara ett relevant jämförelsealternativ för den hälsoekonomiska värderingen av Eylea. En avgörande faktor vid jämförelsen är hur Lucentis respektive Eylea används i praktiken.

När det gäller den hälsoekonomiska jämförelsen med användning av ranibizumab enligt uppgifter från Svenska Makularegistret bedöms detta jämförelsealternativ osäkert. Uppgiften om antal ranibizumab-injektioner under behandlingsår 1 respektive 2 är hämtade från årsrapport 2010 och utgör ett medelvärde för patienter som påbörjade behandling mot våt AMD så långt tillbaka som mellan januari 2007 och december 2010. Förändringar i behandlingsstrategi kan ha skett sedan dess. Makularegistrets patientpopulation är betydligt mer heterogen än patientpopulationerna i VIEWstudierna och rapporteringen om effekt är mindre detaljerad. Det är därför svårt att dra några säkra slutsatser ur denna jämförelse.”

Synpunkter från SBU:

” Vi anser att jämförelsen med Lucentis (ranibizumab) är adekvat vad gäller kostnadseffektivitet. De kliniska studierna visar non-inferiority resultat med en acceptabel kostnad per QALY.”

Synpunkter från Läkemedelsverket:

”I TLV:s bedömning under avsnitt 2.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet står följande: ”I de flesta fall är det osannolikt att patienternas andra öga ser ännu sämre än det som drabbats av AMD”. Hos uppskattningsvis hälften av patienter med våt AMD är båda ögonen drabbade. I många fall drabbas dock det ena ögat före det andra. Intervallet mellan debut i det första och det andra ögat är variabelt (veckor till år) och en modifiering av meningen ovan kan övervägas. Likaså gör TLV bedömningen att flertalet av patienterna troligtvis borde ha ett öga med bättre syn än det som behandlas för AMD (Kommentar till avsnitt 2.2). Detta stämmer för en grupp av patienter, men hos en andel patienter där ögat med den sämsta synen uppvisar en utbredd grad av ärrbildning i makula är en fortsatt behandling meningslös. Det andra ögat kan dock ha kvarstående syn och en mindre utbredd ärrbildning, dvs. det föreligger en stark indikation för behandling av det bästa ögat och denna kliniska bedömning får göras från fall till fall.

Vi delar bedömningen att data från patientgruppen med diabetiska makulaödem inte kan extrapoleras till patienter med våt AMD.”

Referensförteckning

- [1] I. Westborg and I. Johansson, "Årsrapport för 2011 Makularegistret," 2011.
- [2] J. S. Heier, D. M. Brown, V. Chong, J. F. Korobelnik, P. K. Kaiser, Q. D. Nguyen, *et al.*, "Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration," *Ophthalmology*, vol. 119, pp. 2537-48, Dec 2012.
- [3] S. ögonläkarföreningen, "Kliniska riktlinjer - Åldersrelaterad makuladegeneration," ed, 2002.
- [4] C. R. Group, D. F. Martin, M. G. Maguire, G. S. Ying, J. E. Grunwald, S. L. Fine, *et al.*, "Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration," *N Engl J Med*, vol. 364, pp. 1897-908, May 19 2011.
- [5] Läkemedelsverket. (2012). *Inventering av kunskapsläget - Läkemedelsverkets position avseende Lucentis och Avastin.*
- [6] A. R. Shah and L. V. Del Priore, "Progressive visual loss in subfoveal exudation in age-related macular degeneration: a meta-analysis using Lineweaver-Burke plots," *Am J Ophthalmol*, vol. 143, pp. 83-89, Jan 2007.
- [7] C. Czoski-Murray, J. Carlton, J. Brazier, T. Young, N. L. Papo, and H. K. Kang, "Valuing condition-specific health states using simulation contact lenses," *Value Health*, vol. 12, pp. 793-9, Jul-Aug 2009.
- [8] A. F. Cruess, G. Zlateva, X. Xu, G. Soubrane, D. Pauleikhoff, A. Lotery, *et al.*, "Economic burden of bilateral neovascular age-related macular degeneration: multi-country observational study," *Pharmacoeconomics*, vol. 26, pp. 57-73, 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.

Kostnadsintäktanalysen är den enda av de fyra metoderna som mäter både kostnader och effekter i kronor och ören. Den används dock i relativt liten utsträckning, på grund av de praktiska svårigheterna att värdera hälsoeffekter i pengar.

De tre övriga analysmetoderna är egentligen varianter på samma metodik. I *kostnadseffektanalysen* värderas hälsoeffekter i till exempel antal besvärsfria dagar eller antal vunna levnadsår. Två problem är dock förknippade med den här typen av metod. För det första kan vårdinsatser påverka hälsa i flera dimensioner samtidigt, och ett mått som antalet vunna levnadsår eller antalet dagar utan oro eller ångest mäter hälsa kvantitativt, men säger lite om patientens upplevda livskvalitet. Dessutom är det i kostnadseffektanalysen svårt att jämföra behandlingar från olika terapiområden med varandra. Till exempel är det inte självklart hur man värderar hälsovinsten av en förhindrad hjärtinfarkt i förhållande till hälsovinsten av ett år utan smärta för en reumatiker. *Kostnadsminimeringsanalysen* är en version av kostnadseffektanalysen som kan användas då de behandlingar man vill jämföra har samma effekt. Kvar blir en kostnadsjämförelse, där den behandling som har lägst kostnad är den som anses vara mest kostnadseffektiv.

Kostnadsnyttoanalysen, som idag är den dominerande typen av hälsoekonomisk utvärdering och den metod som resten av det här dokumentet syftar till, liknar kostnadseffektanalysen

men inkluderar både livslängd och livskvalitet som effektmått. Resultatet ger därför en mer heltäckande bild av den totala hälsoeffekten av en behandling.

QALYs mäter hälsoeffekter i kostnadsnyttoanalysen

I kostnadsnyttoanalysen är det vanligast förekommande måttet på vårdens effekter livskvalitetsjusterade levnadsår, QALYs (från engelskans Quality Adjusted Life Years). Måttet är konstruerat så att ett levnadsår multipliceras med en livskvalitetsvikt mellan noll och ett, där noll motsvarar död och ett motsvarar full hälsa. Om man t ex lever fem år med full hälsa motsvarar det fem QALYs. Lever man däremot fem år med 50 procent livskvalitet motsvarar det 2,5 QALYs. På detta sätt fångas både livslängd och livskvalitet i ett generellt mått, som också gör det möjligt att jämföra behandlingar från olika terapiområden.

Kostnadsnyttoanalysen resulterar i en kostnadseffektkvot, även kallad ICER (från engelskans Incremental Cost-Effectiveness Ratio), som är beräknad utifrån skillnaden i kostnader i relation till skillnaden i hälsoutfall. Kvoten uttrycks i kostnad per QALY. Detta kan tolkas som det pris till vilket samhället köper ett levnadsår som fullt frisk till en av sina medborgare, ett levnadsår som medborgaren inte hade fått uppleva utan behandling.

Samhällets perspektiv önskvärt

Det finns en mängd kostnader och hälsoeffekter för insatser och för sjuklighet som kan vägas in i hälsoekonomiska utvärderingar. Vilka man tar med bestäms av vilket perspektiv som valts för analysen. Ett hälso- och sjukvårdsperspektiv inkluderar bara kostnader och effekter som är relevanta för hälso- och sjukvården, medan man i ett samhällsekonomiskt perspektiv inkluderar alla kostnader och effekter, oavsett vem de faller på (landsting, stat, patient, anhörig). För läkemedel innebär detta bland annat att analysen utöver direkta kostnader såsom läkemedelskostnader, även ska ta hänsyn till indirekta kostnader och vinster som t ex produktionsbortfall vid sjukskrivningar, eller en ökad produktivitet då patienten tack vare de hälsovinster som en behandling ger kan börja arbeta igen.

I Sverige eftersträvas i allmänhet ett samhällsperspektiv i hälsoekonomiska utvärderingar. En fördel med samhällsperspektivet är att man kan väga nyttan av en insats inom vården mot potentiella insatser i andra samhällssektorer.

Modeller underlättar beräkningarna

Hälsoekonomiska utvärderingar bygger på data för kostnader och effekter av sjukvårdens behandlingar. Ofta saknas dock önskvärt dataunderlag, t ex då utvärderingen gäller en ny metod eller då man vill inkludera kostnader och effekter på längre sikt än vad som är möjligt att ta från en klinisk studie. För att kunna uttala sig om kostnadseffektiviteten i dessa fall så tillämpas ofta en så kallad modellanalys. Baserat på de data som finns tillgängliga gör man antaganden om framtida händelseförlopp och konstruerar sedan en matematisk modell som bygger på dessa antaganden. Syftet med modellanalyser är inte att ersätta empiriska studier, utan att utifrån bästa tillgängliga information belysa ett beslutsproblem. TLV rekommenderar i sina "Allmänna råd om ekonomiska utvärderingar" att modellanalys skall användas för att försöka prognostisera förloppet efter den tidpunkt där den kliniska uppföljningen avslutats.

Att fatta beslut med kostnad per QALY som underlag

Beslut som fattas inom hälso- och sjukvården baseras inte enbart på kostnad på QALY. En sammanvägning görs efter en etisk plattform med tre huvudprinciper:

- Människovärde: Alla människor har lika värde och samma rätt oberoende av personliga egenskaper och funktioner i samhället.
- Behov och solidaritet: Resurserna bör i första hand fördelas till de områden där behovet är störst.

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

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