TANDVÅRDS- OCH
LÄKEMEDELSFÖRMÅNSVERKET

Samsca (tolvaptan)

Hälsoekonomiskt kunskapsunderlag

Utvärderad indikation

Behandling av vuxna patienter med hyponatremi sekundärt till SIADH (inadekvat ADH-sekretion).

Juli 2014

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.

Under utredningens gång har TLV inhämtat synpunkter från Läkemedelsverket, SBU och Socialstyrelsen. Synpunkter från myndigheterna har arbetats in i texten i kunskapsunderlaget.

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

Inger Erlandsson
Ställföreträdande generaldirektör

Arbetsgrupp:
Ylva Kalin (hälsoekonom), Laila Straubergs (medicinsk utredare) och Ulrika Ternby (jurist).

Vetenskapliga experter:
Vetenskapliga experter i ärendet har varit Per Manhem, Överläkare och Gudmundur Johannsson, Professor, Överläkare. De har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Företag: Otsuka

Diarienummer: 606/2013

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

- Samsca (tolvaptan) är avsett för behandling av vuxna patienter med hyponatremi (lågt natrium) sekundärt till SIADH.
- Kunskapsunderlaget är inriktat på kortare episodisk behandling med Samsca på sjukhus. TLV bedömer att en analys av kostnadseffektiviteten av långtidsbehandling med Samsca är önskvärd, men på grund av bristen på data är det i dagsläget inte möjligt att göra en sådan analys. Det är också oklart hur många patienter som behandlas med långtidsbehandling idag.
- TLV bedömer att svårighetsgraden, på gruppnivå, för patienter aktuella för behandling med tolvaptan (Samsca) är medelhög.
- Tolvaptan har jämförts med placebo hos patienter med hypervolemisk eller euvolemisk hyponatremi i två kliniska studier (SALT 1 och 2). Tolvaptangruppen uppnådde signifikant högre natriumkoncentrationer jämfört med placebo. Nackdelen med SALT-studierna är att även andra diagnoser än SIADH inkluderades, och att endast knappt hälften av patienterna hade SIADH. En subgruppsanalys av SIADH-patienterna visar dock även den på en fördel för tolvaptan.
- Både TLV och företaget anser att ingen behandling alls bör ses som det mest relevanta jämförelsealternativet till behandling med tolvaptan (Samsca)
- Viktiga faktorer för kostnadseffektiviteten:
    - Hur lång tid patienterna vistas på sjukhus
    - Hur lång tid Samsca används under varje SIADH-episod
- Priset för Samsca som används i den hälsoekonomiska modellen är 10 147 kronor per förpackning om 10 tabletter i styrkorna 15 mg och 30 mg.
- Enligt företagets hälsoekonomiska analys är Samsca ett dominant (lägre kostnad och bättre effekt) behandlingsalternativ till ingen aktiv behandling vid episodisk behandling av SIADH.
- Kostnaden för läkemedlet uppvägs i företagets analys av att Samsca är förknippad med förkortade inläggningstider på sjukhus. De data som företaget presenterar är dock mycket osäkra.
- TLV bedömer att Samsca kan vara till nytta för den grupp patienter som inte har några andra behandlingsalternativ, det vill säga de som inte svarar på eller inte kan behandlas med vätskerestriktion. Hos de patienter där Samsca förkortar sjukhusvistelsen kan behandlingen dessutom leda till en besparing.
- Gränsen (”break-even”) för när kostnaden för behandling med Samsca uppvägs av lägre sjukvårdkostnader är då skillnaden i sjukhuslängd mellan behandling med Samsca och ingen aktiv behandling uppgår till cirka en halv dag. Med den osäkerhet som beskrivits har företaget visat att vid längre skillnader i sjukhusvistelse leder behandling med Samsca till en besparing.
- Sammantaget bedömer TLV att kostnadseffektiviteten av Samsca är mycket osäker på grund av bristen på data. De främsta osäkerheterna ligger i företagets antagande kring hur länge patienterna vistas på sjukhus samt hur behandling med Samsca påverkar patienternas livskvalitet. Dessa osäkra antaganden påverkar resultatet i hög grad.

Prioriteringsbeslut som fattas inom hälso- och sjukvården ska inte enbart baseras på kostnad per QALY. En sammanvägning görs efter en etisk plattform med tre huvudprinciper: Människovärdesprincipen, behovs- och solidaritetsprincipen samt kostnadseffektivitetsprincipen.

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.

Människovärdesprincipen innebär att betalningsviljan inte får vara olika för olika grupper i samhället. Den får alltså inte skilja sig åt beroende på till exempel ålder och kön.

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

Innehåll

1 Klinisk sammanfattning 1

1.1 Diagnosen 1
1.2 Läkemedlet 1
1.2.1 Indikation 1
1.2.2 Verkningsmekanism 1
1.2.3 Dosering/administrering 2
1.3 Aktuella behandlingsrekommendationer, jämförelsealternativ och svårighetsgrad 2
1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer 2
1.3.2 Jämförelsealternativ 2
1.3.3 Svårighetsgrad 3
1.4 Relevant klinisk dokumentation 3
1.4.1 Kliniska studier (effekt) 3
1.4.2 Biverkningar enligt produktresumén 8
1.4.3 Kliniska register och övrig dokumentation 9

2 Hälsoekonomisk modell 10

2.1 Effektmått 11
2.1.1 Klinisk effekt 11
2.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet 12
2.1.3 Mortalitet 13
2.2 Kostnader och resursutnyttjande 13
2.2.1 Kostnader för läkemedlet 13
2.2.2 Behandlingslängd 14
2.2.3 Vårdkostnader och resursutnyttjande 14
2.2.4 Indirekta kostnader 17

3 Resultat – Kostnad per vunnet QALY 18

3.1 TLV:s grundscenario 18
3.1.1 Känslighetsanalyser 18
3.2 Företagets grundscenario 19
3.3 Osäkerhet i resultaten 20
3.4 Samlad bedömning av resultaten 20

Referensförteckning 21

Bilagor 22

1 Klinisk sammanfattning

1.1 Diagnosen

Hyponatremi innebär att mängden natrium, i förhållande till mängden vätska i blodet, är lägre än normalt. I kroppen har natrium en viktig uppgift vid regleringen av blodtrycket, men behövs också för att nerver och muskler ska fungera korrekt. Det mesta av kroppens natrium finns i vätskan utanför cellerna (den så kallade extracellulära vätskan). När halten natrium sjunker dras vatten från den extracellulära vätskan in i cellerna för att jämna ut obalansen. Det gör att cellerna svullnar och ger upphov till ett antal symptom som uppkommer vid hyponatremi. Vanliga symptom är bland annat förvirring, yrsel, kramper, trötthet, huvudvärk, balansrubbningar, minskad aptit, muskelsvaghet, illamående och kräkningar. Symptomen kan vara ganska diffusa och varierar från person till person. [1]

Det finns många olika orsaker till hyponatremi. Några exempel är diarré, kräkningar, vissa läkemedel, cancer och njurskador. En av de tre vanligaste orsakerna till kronisk hyponatremi[1] hos vuxna är SIADH (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion) som orsakar en euvolemisk hyponatremi[2]. SIADH beror på en otillfredsställande[3] (ökad) utsöndring av ett hormon (ADH[4], även kallat vasopressin) från hypofysen. Vasopressin ökar återupptaget av vatten i njurarna, vilket innebär att urinproduktionen minskar genom att vatten hålls kvar i kroppen. Det leder till att blodet blir utspätt och natriumhalten minskar. Exempel på orsaker till SIADH är läkemedel som stimulerar eller förstärker vasopressinets effekt, lungcancer, infektioner och tumörer i centrala nervsystemet. SIADH kan även var idiopatisk, det vill säga uppkomma utan känd orsak. [1]

Enligt företaget som marknadsför Samsca är SIADH den vanligaste orsaken till euvolemisk hyponatremi hos patienter inskriva på sjukhus. I det svenska nationella patientregistret över sjukhusvårdade patienter finns, enligt företaget, endast 1 619 patienter med diagnosen SIADH registrerade under tioårsperioden 2001-2011. Totalt antal patienter med hyponatremi i var registret 34 537 personer. Enligt företaget kan det bero på att läkare anser att hyponatremi tillräckligt väl beskriver patientens kliniska tillstånd utan att vidare behöva utreda SIADH.

1.2 Läkemedlet

1.2.1 Indikation

Behandling av vuxna patienter med hyponatremi sekundärt till SIADH (inadekvat ADH-sekretion).

1.2.2 Verkningsmekanism

Samsca (tolvaptan) binder selektivt till vasopressinreceptorn V2 och blockerar den. Genom att blockera receptorn hindrar tolvaptan vasopressin från att utöva sin effekt, vilket resulterar i en ökad utsöndring av elektrolytfri urin[5]. Detta leder till en höjning av natriumnivån i blodet.

---

[1] Kronisk hyponatremi = hyponatremi som varat 48 timmar eller mer.
[2] Hyponatremi delas in i tre olika grupper:
•Euvolemisk hyponatremi – den totala andelen vatten i kroppen är oförändrad eller ökar minimalt medan mängden natrium förblir oförändrad, det vill säga en utspädning t ex SIADH.
•Hypervolemisk hyponatremi – både halten vatten och natrium ökar i kroppen, men andelen vatten ökar mer, t ex hjärtsvikt, leverssvikt eller njursvikt.
•Hypovolemisk hyponatremi – både halten vatten och natrium minskar i kroppen, men andelen natrium minskar mer än vattnet, t ex diarré och kräkningar.
[3] en för hög utsöndring av vasopressin i förhållande till serum osmolalitet och plasma volym
[4] ADH = antidiuretiskt hormon
[5] en ökad aquaresis (en ökad utsöndring av elektrolytfri urin), minskad urinosmolalitet och ökade natriumhalter i blodet.

1.2.3 Dosering/administrering

Behandlingen inleds med 15 mg per dag men dosen kan vid behov höjas till maximalt 60 mg per dag. Natriumnivåerna i blodet och volymstatus bör kontrolleras regelbundet. Om förbättringarna är otillräckliga bör andra behandlingsalternativ beaktas, antingen i stället för eller som tillägg till Samsca (tolvaptan). Enligt produktresumén förväntas behandling med Samsca (tolvaptan) pågå tills den underliggande sjukdomen behandlats eller tills hyponatremin inte längre är ett kliniskt problem.

TLV:s bedömning: Enligt företaget används ibland en lägre dos i praktiken. Det är till exempel inte ovanligt att bara ge en halv 15 mg tablett. Även TLV:s experter bekräftar att detta tillvägagångssätt förekommer. TLV vill dock betona att delande av tabletter inte är något som företaget rekommenderar eftersom det inte ligger i linje med vad som anges i produktresumén.

1.3 Aktuella behandlingsrekommendationer, jämförelsealternativ och svårighetsgrad

1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Det finns inga nationella riktlinjer från till exempel Socialstyrelsen eller Läkemedelsverket för behandling av SIADH.

Enligt svenskt vårdprogram för hyponatremi [2] är SIADH en uteslutningsdiagnos och behandlas generellt genom att identifiera och behandla den bakomliggande orsaken[6]. Vid val av vilka specifika åtgärder som ska korrigera hyponatremin är det viktigt att skilja mellan akut- (om tillståndet pågått upp till 48 timmar) och kronisk hyponatremi (om tillståndet pågått 48 timmar eller mer). Akut hyponatremi är ofta svårt symptomgivande, uppkommer hastigt och kräver en snabb justering för att undvika hjärnödem och död. En kronisk hyponatremi kan vara farlig att åtgärda allt för snabbt, då hjärncellerna hunnit anpassa sig till den nya miljön med lägre natriumhalt i blodet. En allt för snabb justering av natriumhalten kan då leda till så kallat osmotiskt demyeliniserandesyndrom, en allvarlig typ av hjärnskada som kan ge bestående men.

Euvolema patienter (SIADH) behandlas vid icke akuta fall i första hand med vätskerestriktion ≤0,8-1l/dygn. De patienter som inte är lämpliga för vätskerestriktion eller om den inte ger önskad effekt kan behandlas med vasopressinreceptorantagonister (t ex Samsca)[2]. Patienter med allvarliga eller akut uppkomna symptom behandlas med natriumkloriddropp.

1.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget bedömer att ingen behandling alls är det mest relevanta jämförelsealternativet.

TLV:s bedömning: TLV håller med företaget att ingen behandling alls bör ses som det mest relevanta jämförelsealternativet, eftersom vårdprogrammet tydligt anger att tolvaptan (Samsca) ska ges till patienter som inte svarat på eller inte är lämpliga för vätskerestriktion. Dessutom saknas det idag andra självklara behandlingsalternativ till tolvaptan (Samsca).

[6] Enligt svenskt vårdprogram för hyponatremi ska patienter där annan terapi än vätskekarens (vätskerestriktion) planeras vårdas på avdelning med goda resurser för övervakning och monitorering

1.3.3 Svårighetsgrad

TLV:s bedömning: TLV bedömer svårighetsgraden för hyponatremi sekundärt till SIADH för de patienter som är aktuella för behandling med tolvaptan (Samsca) som medelhög[7]. Tillståndet för dessa patienter kan på gruppnivå inte anses vara helt utan komplikationer av enbart lindrig karaktär, men heller inte likställas med tillstånd där hög risk för invaliditet eller död föreligger. Bedömningen baseras på den dokumentation TLV tagit del av och den kliniska kunskap TLV:s experter bidragit med.

1.4 Relevant klinisk dokumentation

1.4.1 Kliniska studier (effekt)

Den kliniska dokumentation som företaget bygger sin hälsoekonomiska modell på utgörs främst av två dubbel-blinda, placebokontrollerade, randomiserade, multicenter, fas-3 studier (SALT 1 och 2 [3]) som utvärderade effekten av Samsca (tolvaptan) hos patienter med hypervolemisk eller euvolemisk hyponatremi på grund av olika underliggande orsaker. Företaget har även använt data från ännu inte publicerade register- och observationsstudier samt intervjuat läkare verksamma i Sverige för att stödja sina antaganden i modellen.

SALT 1 och 2

De två studierna var identiska i design. SALT 1 genomfördes i Nordamerika och SALT 2 genomfördes i Europa.

Metod

Inklusionskriterier för att delta i studierna var att patienterna skulle var 18 eller äldre och ha en hypervolemisk eller en euvolemisk hyponatremi[8] orsakad av kronisk hjärtsvikt, levercirros (skrumplever) eller SIADH. Femtio procent av de inkluderade patienterna skulle ha ett natriumvärde på <130mmol/L i serum vid baslinjen och ingen enskild diagnos fick utgöra mer än 50 procent av den totala studiepopulationen. Studien definierade mild hyponatremi som 130-134 mmol/L och uttalad hyponatremi som <130 mmol/L.

Exempel på exklusionskriterier var skallskador, post-operativa tillstånd, okontrollerad hypotyroidism (låga nivåer av sköldkörtelhormon), binjuresvikt, hyponatremi orsakat av läkemedel som inte kunde sättas ut, svår kärlkramp eller ett natriumvärde <120mmol/L i kombination med neurologiska symptom. För en komplett beskrivning av studien och dess inklusions- och exklusionskriterier hänvisas till originalartikeln.

Patienterna randomiserades i förhållande 1:1 till maximalt 30-dagars behandling:

- Tolvaptan 15mg x 1 som kunde ökas till 30 och 60mg/dag beroende på behandlingssvar enligt ett i förväg specificerat dosjusteringsschema. (n=225)
- Placebo (n=223)

Vätskerestriktion var tillåtet men inte obligatoriskt i studien. Behandling med annan hyponatremisk behandling t ex litiumklorid, demeklocyklin eller urea var inte tillåtet.

Patientgrupperna delades in utifrån mild eller uttalad hyponatremi, samt hjärtsviktsrelaterad hyponatremi eller inte. Patienterna utvärderades vid baslinjen, 8 timmar efter första tablettintag och därefter dag 2, 3, 4, 11, 18, 25 och 30. Behandlingen avslutades dag 30 och effekten av utsättandet utvärderades dag 37.

[7] Skala låg-medelhög-hög
[8] definierad som serum-natrium <135 mmol/L

I studierna fanns det två primära effektmått: genomsnittlig daglig förändring i area under kurvan (AUC) för natriumkoncentrationen i serum från baslinjen till dag fyra och daglig genomsnittlig förändring i AUC från baslinjen till dag 30.

Exempel på sekundära effektmått är förändring av AUC hos patienter med uttalad hyponatremi, natriumvärdet vid varje enskilt mättillfälle, tid till normalisering av natriumvärdet och andelen patienter vars natriumvärde hade normaliserats vid dag fyra respektive dag 30. Studien utvärderade även livskvalitet med delar av ett självskattningsverktyg av hälsotillstånd, SF-12. Oönskade händelser definierades som alla nytillkomna eller förvärrade medicinska besvär efter studiestart. Patienterna kunde själva rapportera biverkningar men fick även frågan om oönskade händelser vid varje enskilt besök.

Färre än hälften av patienterna i SALT-studierna hade SIADH och cirka 50 procent av patienterna hade uttalad hyponatremi (mindre än 130mmol/L). Tabell 1 presenterar en översikt av patientdemografin.

Tabell 1 Översikt av patientdemografi från SALT-studierna

	Tolvaptan SALT-1 (n=102)	**Placebo SALT-1 (n=103)**	**Tolvaptan SALT-2 (n=123)**	**Placebo SALT-2 (n=120)**
Medelålder (år)	60±14	60±13	62±15	63±14
Andel kvinnor (%)	50 (49)	41 (40)	48 (39)	47 (39)
Andel SIADH/annat[9] (%)	42 (41)	49 (48)	49 (40)	50 (42)
Andel med euvolemisk hyponatermi (%)	61 (60)	67 (65)	63 (51)	60 (50)
Natriumkoncentrationer i serum genomsnitt vid baslinjen, mmol/liter	128,7±4,5	128,8±4,1	129,5±3,5	129,1±4,5
Andel patienter med vätskerestriktion (%)	9,3	17,5	9,2	16,8

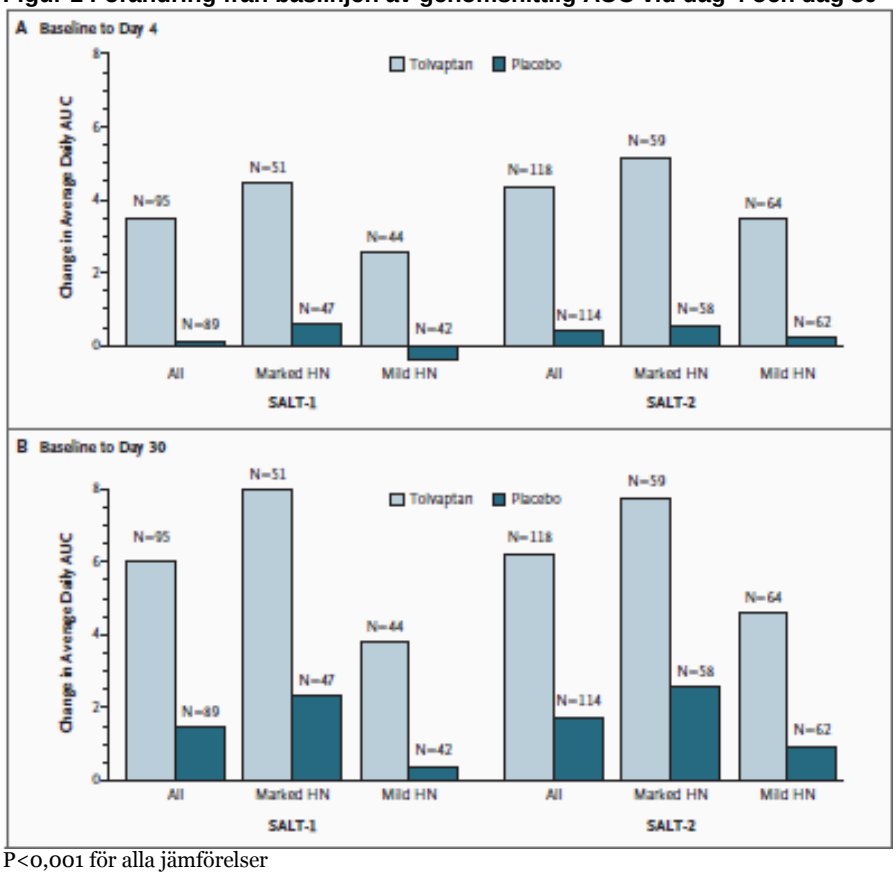
Resultat

Den genomsnittliga ökningen av AUC för serumnatrium var signifikant bättre i tolvaptangruppen både vid dag fyra och dag 30 jämfört med placebo. Tolvaptan uppvisade även en större genomsnittlig ökning av AUC i subgrupperna med mild eller måttlig hyponatremi (Figur 1). Natriumhalten var signifikant högre i tolvaptangruppen vid alla mättillfällen och tolvaptangruppens natriumhalt normaliserades signifikant snabbare än i placebogruppen (Figur 2). Sju dagar efter avslutad behandling sjönk natriumnivåerna i tolvaptangruppen till samma nivåer som i placebogruppen. Den största skillnaden mellan tolvaptan och placebo sågs i SIADH gruppen.

Skillnaden i den fysiska delen av SF-12 skilde sig inte mellan grupperna medan den mentala delen uppvisade signifikanta skillnader till fördel för tolvaptangruppen i SALT-1 studien och i den kombinerade analysen av SALT-1 och 2, däremot sågs ingen skillnad i SALT-2 studien.

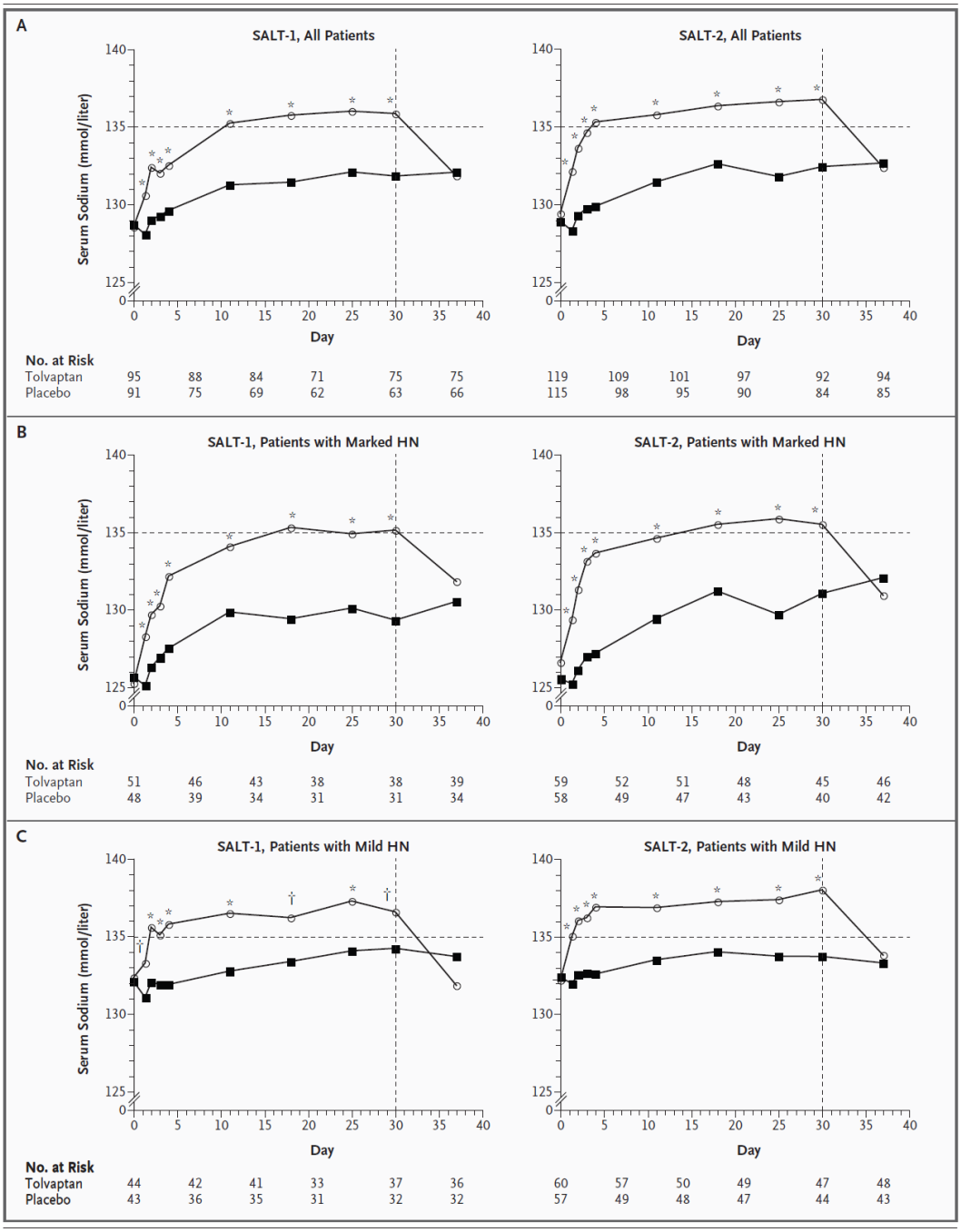
[9] SIADH/Annat – alla som inte hade hjärt-eller leversvikt, vilka diagnoser som inkluderas i annat presenteras inte i studien.

Figur 1 Förändring från baslinjen av genomsnittlig AUC vid dag 4 och dag 30



P<0,001 för alla jämförelser

Figur 2 Genomsnittlig natriumkoncentration i serum



HN= hyponatremi, *= P<0,001, †=P<0,01, Cirklar=tolvaptan, rutor=placebo.

En post hoc-analys (*Verbalis et al [4])* som inkluderade patienter som diagnostiserats med SIADH på kliniska grunder av sin behandlande läkare (investigator diagnosed) har även genomförts. Ur den gruppen identifierades även personer som uppvisade en ökad natrium-nivå[10] i dygnsurinen dag 1 av behandlingen (lab-diagnosed). Totalt 110 patienter identifierades (52 i tolvaptangruppen och 58 i placebogruppen). Tabell 2 visar patientdemografin för patienterna i post hoc-analysen. 42 patienter i respektive grupp fullföljde studien. Alla resultat som visade på en fördel för tolvaptangruppen i SALT-studierna gjorde det även i subgruppsanalysen. Den genomsnittliga dagliga förändringen i AUC presenteras i Figur 3. I denna figur har man även brutit ut de lab-diagnostiserade patienterna från den totala SIADH-gruppen och presenterar dessa data separat. Andel personer med normaliserat

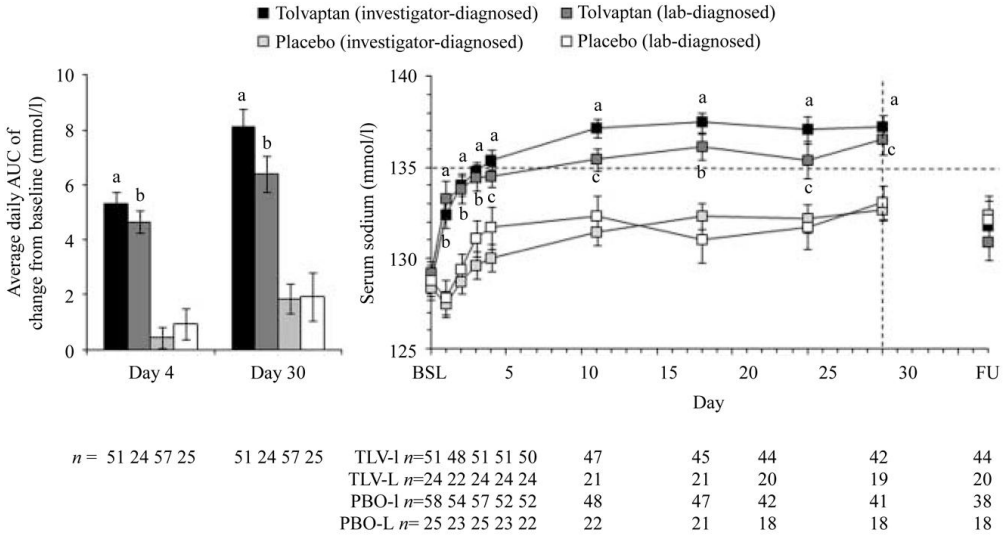
[10] >20mmol/L

natriumvärde (>135 mmol/liter) vid olika tidpunkter presenteras i Figur 4. I tolvaptangruppen ökade medelkoncentrationen för natrium till >135mmol/L inom 3-4 dagar och kvarstod på den nivån under hela behandlingsfasen (dag 30). I placebogruppen kvarstod natriumvärdet <135 mmol/L under hela studieperioden. Hälsotillståndet visade på en signifikant förbättring för tolvaptangruppen på den fysiska delen av SF-12. Även om psykiatriska delen visade på en skillnad till tolvaptans fördel men någon statistisk skillnad mellan grupperna uppnåddes inte (p=0,051).

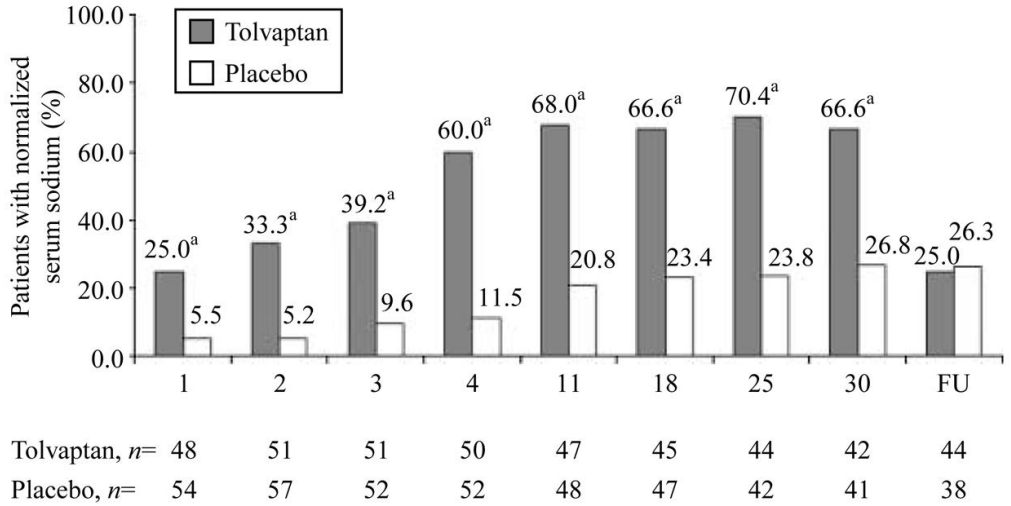
Tabell 2 Översikt patientdemografi från subgruppsanalysen

	Tolvaptan (n=52)	**Placebo(n=58)**
Medelålder (år)	64± 15	64±14
Andel patienter med natriumkoncentration <130momol/L (%)	30 (57,7)	29 (50)
Andel patienter med natriumkoncentration ≥130momol/L (%)	22 (42,3)	29 (50)

Figur 3 Genomsnittlig förändring av AUC



Figur 4 Andel patienter med normaliserade (>135 mmol/liter) natriumkoncentrationer



a=p<0,05

Post hoc-analysen visade att sjukhusvistelsens längd i subgruppen med SIADH var något kortare i tolvaptan- än placebogruppen (4,98±6,61 dagar gentemot 6,19±7,89), skillnaden var dock inte signifikant (p=0,326). Resultaten indikerar även att tolvaptan skulle kunna förkorta tiden på sjukhus något mer för patienter med en mer uttalad hyponatremi (<130mmol/L, 6,40±8,39 gentemot 8,00±9,31) än patienter med endast mild hyponatremi (≥130 mmol/L, 3,00±1,24 gentemot 4,61±6,20).

Oönskade händelser i de kliniska studierna (SALT 1 och 2)

De vanligaste biverkningarna i tolvaptangruppen var törst och muntorrhet. Åtta patienter i tolvaptangruppen avbröt behandlingen på grund av biverkningar som troligen var kopplade till läkemedelsbehandlingen[11].

Andelen patienter som avled under studien var jämförbara i de båda grupperna[12]. Hos fyra av patienterna i tolvaptangruppen (n=223) överskred ökningen av serumkoncentrationen för natrium den önskade ökningen under de första 24 timmarna.

1.4.2 Biverkningar enligt produktresumén

Biverkningsrapporiteringen i produktresumén grundar sig på kliniska prövningar med 3294 tolvaptanbehandlade patienter. Exempel på mycket vanliga[13] eller vanliga[14] biverkningar inkluderar stort vätskeintag (polydipsi), uttorkning (dehydrering), högt kaliumvärde i blodet (hyperkalemi), blodtrycksfall när man står upp (ortostatisk hypotension), illamående, förstoppning, ökad frekvens av vattenkastning (pollakisuri), onormalt stor urinmängd (polyuri), törst, högt blodsocker, febertillstånd (pyrexi), förhöjda kreatininnivåer[15] och allt för snabb korrigering av natriumnivåerna.

TLV:s bedömning: I SALT-studierna uppnåddes en signifikant högre natriumkoncentrationsökning både vid dag 4 och dag 30 i tolvaptangruppen jämfört med placebogruppen. Nackdelen med SALT-studierna är att de inkluderade flera olika bakgrundsdiagnoser till hyponatremi och bara knappt hälften av patienterna hade SIADH.

Resultaten från SALT-studierna bekräftas i en subgruppsanalys av SIADH-patienter men på grund av att det är en analys gjord i efterhand med ett litet patientunderlag så blir resultaten osäkra.

[11] Utslag, förändrad smakkänsla (dysgeusia), kissar på natten (nocturi), urinträngningar, muskelsvaghet och hypernatremi
[12] Fjorton av 223 patienter avled i tolvaptangruppen jämfört med 13 av 220 i placebogruppen).
[13] >1/10 patienter drabbas
[14] Mellan ≥1/100 och <1/10 av patienterna drabbas.
[15] Kreatininnivåer kan används som ett ganska trubbigt mått på njurfunktionen

1.4.3 Kliniska register och övrig dokumentation

ART

ART[16] är en retrospektiv kohortstudie som baseras på Socialstyrelsens hälsoregister. Syftet med studien var främst att beskriva patientkarakteristika, prevalens och samsjuklighet hos alla patienter med hyponatremi och/eller SIADH i Sverige. Företaget menar att ART är representativt främst för de patienter som inte får någon aktiv behandling, eftersom de flesta hyponatremipatienter i dagsläget inte behandlas för sin sjukdom. Patienterna i ART var generellt sätt något äldre än i SALT-studierna (inklusive i subgruppsanalysen).

HN-registret

HN[17]-registret är en global prospektiv observationsstudie som syftar till att studera behandlingar för sjukhusinlagda patienter med euvolemisk (där ibland SIADH) eller hypervolemisk hyponatremi. Registret inkluderar patienter från Europa inklusive Sverige och USA.

PASS

PASS[18] är en prospektiv, multicenter och mulitnationell observationsstudie med avsikt att utvärdera Samscas säkerhet i den kliniska verkligheten. Studien var är ett krav från CHMP[19] vid EMA. I dagsläget finns bara interimsanalyser tillgängliga.

TLV:s bedömning: Företaget står bakom alla tre register/studier och TLV har fått ta del av data från dessa. En hel del material är dock ännu opublicerat och kan därför inte presenteras i detta kunskapsunderlag. TLV kan konstatera att det idag saknas bra prospektiva studier av SIADH-patienter och utifrån den kunskap och de synpunkter TLV:s kliniska experter bidragit med gör TLV bedömningen att dessa register i dagsläget är det bästa som finns att tillgå.

[16] ART= The Assessment of epidemiology, patient characteristics and outcomes Related To patients with hyponatraemia/SIADH in Sweden: A population-based register study.
[17] HN= Hyponatremia registry
[18] PASS – The Samsca Post-Authorisation Safety Study
[19] CHMP=Committee for medicinal Products for Human Use.

2 Hälsoekonomisk modell

En introduktion till hälsoekonomi och hälsoekonomiska bedömningar finns i bilaga 3.

Hälsoekonomiska modeller används för att utvärdera de kostnader och effekter som uppstår i samband med läkemedelsbehandling, ur ett bredare perspektiv än vad som kan fångas i en klinisk studie.

Företaget har skapat en hälsoekonomisk modell i form av en *Discrete Event Simulation* (DES)[20].

I modellen jämförs patienter som behandlas med Samsca med patienter som inte får någon aktiv behandling för sin SIADH. Patientpopulationen som utvärderas består av patienter som har hyponatremi sekundärt till SIADH och där vätskerestriktion antingen inte är lämplig, eller inte gett önskad effekt. Hyponatremi definieras som natriumnivå lägre eller lika med 135 mmol/L. Företaget hämtar patientkarakteristika från ART-studien och HN-registret. Medelåldern i modellen är 70 år (ART), andelen män är 33 procent (ART), och natriumnivån var 125 mmol/L (HN-registret).

SIADH kan uppstå på grund av flera underliggande orsaker (se avsnitt 1.1). För att spegla det gör företaget förutom en analys som inkluderar alla typer av SIADH även subgruppsanalyser på två specifika patientgrupper:
-patienter som har småcellig lungcancer
-patienter som har lunginflammation

För samtliga patientgrupper analyseras korttidsanvändning av Samsca.

Ett viktigt antagande i modellen är att behandling med Samsca förkortar patienternas sjukhusvistelse, vilket innebär att kostnaden för samscabehandling uppvägs av besparingar i sjukhusvård. Sammantaget ger därför behandling med Samsca i företagets modell upphov till en kostnadsbesparing jämfört med ingen aktiv behandling. Eftersom Samsca även antas leda till en livskvalitetsförbättring jämfört med ingen aktiv behandling så framstår Samsca enligt företagets modell som ett dominant[21] behandlingsalternativ.

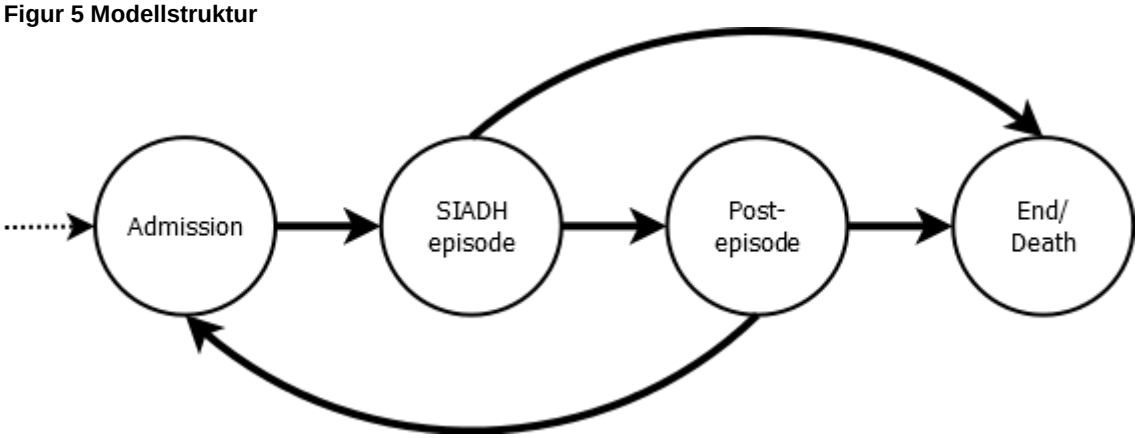
Modellen har en tidshorisont på 30 dagar för patientgruppen som inkluderar alla typer av SIADH, 30 dagar för patientgruppen som har lunginflammation och 180 dagar för patientgruppen som har småcellig lungcancer. I känslighetsanalyser antogs tidshorisonter på 60 dagar, 90 dagar, 180 dagar samt ett år för de olika patientgrupperna.

Analysen antar ett samhällsperspektiv och kostnader och effekter diskonteras med tre procent per år i modellen (vilket i det här fallet får minimal betydelse med tanke på den korta tidshorisonten).

Figur 5 visar modellens struktur. Vid modellstart befinner sig patienten på sjukhus och har fått diagnosen SIADH. På sjukhuset påbörjas sedan antingen behandling med Samsca eller så får patienten ingen aktiv behandling. Efter några dagars behandling antas patienten bli utskriven från sjukhuset. Den underliggande orsaken till SIADH antas då vara löst för alla patienter utom en liten andel (12 procent) av de patienter som har småcellig lungcancer. Sedan kan patienten antingen stanna i post episod-stadiet resten av modelleringen, dö, eller bli inlagd på sjukhus igen om patienten drabbas av ytterligare en SIADH-episod.

[20] I en DES-modell rör sig ett stort antal hypotetiska patienter en efter en genom modellen på slumpbasis. DES-modeller har ett minne vilket innebär att sannolikheten att en händelse ska inträffa en patient kan vara beroende av en tidigare händelse. Till skillnad från en Markov-modell (som ofta använd inom hälsoekonomisk modellering) är en DES-modell strukturerad kring *hur lång tid* en individuell patient stannar kvar i ett modellstadium, snarare än *sannolikheten* att individen förflyttar sig till ett annat modellstadium.
[21] Termen ”dominant” syftar till att behandlingen ger högre effekt till en lägre kostnad än jämförelsealternativet.

Figur 5 Modellstruktur



TLV:s bedömning: Den hälsoekonomiska modellen bedöms fånga de flesta relevanta effekter och kostnader av episodisk behandling med Samsca.

TLV och TLV:s kliniska experter bedömer att valet av subgruppsanalyser är relevant. Vad gäller patientkarakteristika så var patienterna något äldre och andelen män färre i ART-studien än i SALT-studierna. Generellt sett bedömer dock TLV att patientkarakteristika i modellen förefaller spegla den aktuella patientpopulationen.

Tidshorisonten i modellen är kort, men bedöms som rimlig vid episodisk behandling av SIADH eftersom behandlingstiden med Samsca i de fallen ofta inte överstiger några dagar, och den underliggande orsaken till SIADH i de flesta fall kan antas vara löst efter 30 dagar. De känslighetsanalyser som företaget presenterar där tidshorisonten varieras, påverkar kostnadseffektiviteten till Samscas fördel, eftersom den positiva hälsoeffekten och besparingen som Samsca innebär i modellen ackumuleras över tid. TLV vill poängtera att det vid de längre tidshorisonterna fortfarande är episodisk behandling med Samsca som modelleras.

Det vore önskvärt att även göra en analys på långtidsbehandling med Samsca, vilket främst är aktuellt för patientgruppen med småcellig lungcancer. Företaget har inte gjort någon fullständig sådan analys eftersom det inte finns någon data på den patientgruppen, men vid en grov skattning av 30-dagarsbehandling med Samsca i samband med palliativ vård uppgår kostnaden per QALY till cirka 2,9 miljoner kronor.

2.1 Effektmått

2.1.1 Klinisk effekt

Det kliniska effektmått som används i modellen är sannolikheten att natriumnivån normaliseras. Normal natriumnivå definieras som en natriumnivå på minst 135 mmol/L behandlingsdag fyra, vilket motsvarar behandlingsmålet i SALT-studierna.

Den relativa effekten av Samsca jämfört med ingen aktiv behandling hämtas från post hoc-analysen som gjordes av SALT-studierna [4] där oddskvoten för att nå normalierad natriumnivå dag fyra för Samscapatienter jämfört med patienter som inte får någon aktiv behandling var 11,5 (95% CI: 4,2-31,2).

TLV:s bedömning: Modellen är programmerad så att den kliniska effekten av läkemedlet har mycket liten inverkan på resultatet. Behandlingseffekten av Samsca modelleras genom att patienter som får Samsca tillbringar kortare tid på sjukhus. Sannolikheten att patienten når önskad natriumnivå påverkar i sig varken patientens livskvalitet eller tiden som patienten vistas på sjukhus.

Att läkemedlets effekt har så pass liten påverkan på resultatet är inte ett optimalt sätt att modellera, då det inte fångar läkemedlets effekt på ett tillfredställande sätt.

2.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Den enda faktorn som påverkar nivån på patienternas livskvalitet i modellen är vilken behandling patienterna får (Samsca eller ingen aktiv behandling). Huruvida natriumnivån normaliseras eller inte har alltså ingen inverkan på patienternas livskvalitet i modellen.

Hälsorelaterad livskvalitet hämtas från SALT-studierna och man baserar analysen på de patienter som hade SIADH och andra diagnoser.

I SALT-studierna mättes patienternas hälsorelaterade livskvalitet med hjälp av frågeformuläret *Short Form 12* (SF-12). Mätningar skedde vid ett flertal tillfällen i studierna. De tidpunkter som inkluderade flest observationer var vid baslinjen (n=180), dag sju (n=78), dag 14 (n=86), dag 30 (n=167), och vid en uppföljning sju dagar efter studiernas slut (n=75).

Företaget har omvandlat svaren från SF-12 till EQ5D-värden genom en algoritm publicerad i Gray et al [5]. Algoritmen konverterar EQ5D-värdena till livskvalitetsvikter genom att använda livskvalitet skattad av den brittiska populationen [6].

För att tillåta patienter med olika patientkarakteristika att ha olika livskvalitet i modellen gör företaget en regressionsanalys där förändringen i EQ-5D skattas som funktion av patientkarakteristika (ålder, kön, natriumnivå och EQ5D vid baslinjen) samt behandlingsarm (Samsca eller ingen aktiv behandling). Företaget har presenterat ett antal olika regressionsmodeller, där resultaten från mätningar dag 7, 14, 30 samt 37 används. Modellen som baserades på mätningen dag 30 var den enda som visade på en signifikant livskvalitetsförbättring för samscabehandling jämfört med ingen aktiv behandling. Det resultatet används därför i modellen. Företaget menar att anledningen till att en fördel med Samsca endast kunde visas dag 30 kan vara att det fanns förhållandevis få observationer övriga dagar.

Resultatet av regressionsanalysen visar att behandling med Samsca är förknippad med en något högre nyttovikt[22] dag 30 jämfört med ingen aktiv behandling. Detta värde används som den maximala livskvalitetsvinsten som patienter som behandlas med Samsca upplever. I modellen antas att patienterna upplever en linjär förbättring i livskvalitet från baslinjen fram till dag fyra. Dag fyra antas patienten ha uppnått maximal livskvalitetsförbättring, alltså den livskvalitet som uppmättes dag 30 i studien. Dag fyra användes eftersom det var den tidpunkt som man mätte den kliniska effekten av Samsca i SALT-studierna.

Tabell 3 visar den livskvalitet som patienterna i gruppen som inkluderar alla SIADH-patienter upplever vid olika tidpunkter i modellen.

Tabell 3 Livskvalitetsvikter i modellen patientpopulationen som inkluderar alla SIADH-patienter

	Samsca	Ingen aktiv behandling
EQ-5D vid baslinjen		
EQ-5D dag 4		
EQ-5D dag 8 och framåt		

Data i tabellen är borttagen eftersom företaget inte eftergivit den sekretess som gäller enligt 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400) och bilagan till offentlighets- och sekretessförordningen (2009:641), punkt 16.

I subgruppsanalysen för cancerpatienter antas att 12 procent av patienterna fortfarande har SIADH då de skrivs ut. Hos de patienterna antas livskvaliteten för samscapatienterna sjunka till nivån som patienterna som inte får någon aktiv behandling upplever från dag fyra och framåt.

[22] Företaget har valt att sekretessbelägga information om den exakta livskvalitetsökningen, eftersom den bygger på data som ännu inte är publicerad.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att den livskvalitetsvinst som används för samscapatienter i modellen av flera anledningar är förknippad med osäkerhet.

Enligt sättet som företaget modellerar så har den medicinska effekten av Samsca ingen inverkan på patienternas livskvalitet. Det stämmer naturligtvis inte helt med verkligheten. Anledningen till att företaget har modellerat på det sättet är att i de regressionsanalyser som företaget gjort så kunde inte läkemedelseffekten av Samsca visas ha någon signifikant påverkan på patienternas livskvalitet.

Eftersom patientpopulationen i SALT-studierna förutom att inkludera patienter med SIADH även inkluderar patienter med andra diagnoser har TLV bett företaget göra analyser med data från post hoc-analysen, som enbart inkluderade SIADH-patienter. Resultatet av den analysen visar en mycket liten livskvalitetsförbättring med Samsca jämfört med ingen aktiv behandling. Skillnaden i effekt var dock inte signifikant. Antalet observationer var dessutom få, vilket gör det svårt att dra några slutsatser av resultatet.

Även om sättet att modellera och de data som företaget baserar sin analys på kan ifrågasättas, så framstår inte skillnaden i livskvalitet som modellen genererar mellan Samsca och ingen aktiv behandling som orimliga. TLV bedömer att de data som företaget presenterar är de bästa som finns att tillgå. Vi godkänner därför dem i analysen.

2.1.3 Mortalitet

I modellen har behandling med Samsca inte någon påverkan på patienternas livslängd.

I modellen har patienterna en risk att dö, antingen under sjukhusvistelsen eller efter att de blivit utskrivna till hemmet.

Mortaliteten hos patienter som är inneliggande på sjukhus hämtas från ART och presenteras i Tabell 4. Patienterna i Samsca-armen upplever samma mortalitet som patienterna som inte får någon aktiv behandling.

Tabell 4. Mortalitet hos patienter inneliggande på sjukhus enligt ART

	Alla SIADH	SCLC	Lunginflammation
Risk att dö	2,2 %	6,2 %	4,4 %

Vad gäller långtidsöverlevnaden antas patientgruppen som inkluderar alla SIADH-diagnoser samt subgruppen som har lunginflammation ha samma långtidsöverlevnad som den generella populationen, oavsett behandlingsarm. Data för dessa patientgrupper hämtas från Statistiska Centralbyrån. Patienterna som har småcellig lungcancer antas däremot uppleva en ökad mortalitet. För dessa patienter hämtar företaget data från ART och skattar överlevnaden med modellanalys.

2.2 Kostnader och resursutnyttjande

2.2.1 Kostnader för läkemedlet

Samsca finns i styrkorna 15 mg och 30 mg och båda styrkorna har samma pris, 10 147 kronor (AUP) per förpackning om 10 tabletter. I modellen antas att en tablett om antingen 15 mg eller 30 mg ges dagligen. Behandlingskostnaden per dag för patienter som behandlas med Samsca uppgår därmed till 1 015 kronor.

TLV:s bedömning: Enligt Fass får upp till 60 mg Samsca användas per dag. I modellen antar alltså företaget att den doseringen inte används alls. Företaget styrker detta med data från PASS, där under 3 procent av patienterna förskrevs dagliga doser som översteg 30 mg och under 1 procent av patienterna förskrevs 60 mg dagligen.

TLV:s kliniska experters uppfattning om hur Samsca används i praktiken går i linje med företagets antaganden. Experterna anger att det förekommer att man delar tabletterna, både 15 mg (vilket ger 7,5 mg) och 30 mg, vilket halverar kostnaden för varje tablett och därmed den totala läkemedelskostnaden. TLV vill dock betona att delande av tabletter inte är något som företaget rekommenderar eftersom det inte ligger i linje med vad som anges i produktresumén.

2.2.2 Behandlingslängd

För att beräkna hur lång tid patienterna i gruppen som inkluderar alla SIADH-patienter behandlas med Samsca hämtar företaget data från HN-registret. Ur registret har företaget valt ut de patienter som hade en SIADH-diagnos[23]. Totalt inkluderades 54 patienter i analysen.

I modellen behandlas patienterna med Samsca i medeltal 2,6 dagar under den första sjukhusinläggningen. Totalt behandlas patienterna i genomsnitt 3,2 dagar under en 30-dagarsperiod.

För subgrupperna småcellig lungcancer och lunginflammation fanns enligt företaget inte tillräckligt många observationer i varken HN-registret eller PASS för att kunna göra motsvarande analys. För cancerpatienter hämtar därför företaget data från en studie av tio patienter som hade småcellig lungcancer och SIADH [7]. I studien behandlades patienternas i median i fyra dagar. Två av patienterna behandlades längre än tio dagar. I modellen antar företaget att patienter med småcellig lungcancer behandlas i fyra dagar.

Företaget antar att patienter med lunginflammation behandlas i tre dagar, vilket baseras på ett expertutlåtande.

I företagets grundanalys antas att behandlande läkare kan avgöra om patienterna kommer nå behandlingsmålet dag fyra genom att mäta natriumhalten i blodet dag två. De patienter som inte bedöms kunna nå behandlingsmålet dag fyra antas avsluta samscabehandlingen redan behandlingsdag två. Modelltekniskt så innebär det att modellen räknar ut vilken natriumnivå patienten har behandlingsdag fyra. Om patienten har en natriumnivå under 135 mmol/L dag fyra så stoppas behandlingen dag två. Företaget har också gjort en känslighetsanalys där denna regel inte appliceras. Känslighetsanalysen visar att antagandet har mycket liten inverkan på resultatet.

TLV:s bedömning: Kostnaden för Samsca är en drivande faktor i modellen och därför har längden på behandlingen stor betydelse för läkemedlets kostnadseffektivitet.

Hur lång tid patienterna behandlas med Samsca varierar stort mellan olika patientgrupper. Vad gäller behandlingslängden för subgruppen småcellig lungcancer så bedömer TLV att företagets anatagande är rimligt för patienter som behandlas episodiskt. Det förekommer dock även att patienter behandlas kontinuerligt under längre tid. Företaget uppger att det inte finns data tillgänglig för att göra en analys på den patientpopulationen. Det är också osäkert hur många patienter som behandlas kontiunerligt under längre tid.

2.2.3 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Sjukhusvistelsens längd

Ett viktigt antagande i företagets modell är att behandling med Samsca förkortar tiden som patienterna behöver vistas på sjukhus.

Tiden som patienterna antas vara inlagda på sjukhus under varje SIADH-period hämtar företaget från post hoc-analysen [4] av SALT-studierna. Företaget har valt ur de patienter

[23] Det var dock inte möjligt att urskilja de som tidigare hade provat vätskerestriktion, eller inte var lämpliga för en sådan.

som har uttalad SIADH, det vill säga en natriumnivå på <130 mml/L. Analysen som baseras på 25 patienter i samscaarmen och 20 patienter i placeboarmen visar att de patienter som behandlades med Samsca hade i genomsnitt 20 procent kortare sjukhusvistelse än patienter som fick placebo. I genomsnitt vistades de patienter som fick Samsca 6,4 dagar på sjukhus, vilket kan jämföras med 8 dagar för de patienter som fick placebo. Skillnaden var inte statistiskt signifikant, och analysen innehöll för få observationer för att kunna visa en statistiskt signifikant skillnad.

Företaget, har för TLV, även presenterat opublicerade data från HN-registret, som även de tyder på att behandling med Samsca är förknippad med förkortad sjukhusvistelse. Eftersom det är opublicerade data kan dessa uppgifter inte prestenaras i detta kunskapsunderlag.

Tabell 5 Skillnader i sjukhusvistelsens längd

	Antal patien-ter	**Medel-längd sjukhus-vistelse (dagar)**	**Stan-dard-avvikelse**	**Min.sjukhus-vistelse (dagar)**	**Max sjuk-hus-vistelse (dagar)**	**95% konfi-densin-tervall**		**p-värde**
Samsca	25	6,40	8,39	2	43	-6,18	3,87	0,5759
Ingen aktiv behand-ling	20	8,00	9,31	2	33			

TLV:s bedömning: TLV bedömer att de data som används i modellen är mycket osäkra. Analysen baseras på få observationer med mycket stor spridning, vilket gör att det är svårt att dra någon säker slutsats om skillnader i vårdtid mellan de båda grupperna.

TLV:s experter bedömer i likhet med företaget att det är rimligt att anta att samscabehandling generellt innebär förkortad sjukhusvistelse, men att det är svårt att säga hur mycket kortare.

Företaget har gjort en känslighetsanalys där behandling med Samsca inte ger upphov till någon förkortning av sjukhusvistelsens längd. Kostnaden per QALY för samscabehandling uppgår då till cirka 1,5 miljoner kronor.

Gränsen (”break-even”) för när kostnaden för behandlingen med Samsca inte längre uppvägs av lägre sjukvårdkostnader är då skillnaden i sjukhuslängd mellan behandling med Samsca och ingen aktiv behandling uppgår till cirka en halv dag.

Återinläggningar på sjukhus

I modellen antas vissa patienter drabbas av fler än en episod av SIADH under de 30 dagar som modellen löper. De patienterna blir återinlagda på sjukhus. Företaget hämtar data från ART-studien och använder modellanalys för att skatta tiden till återinläggning. 26 procent av patienterna återinläggs någon gång under den 30 dagar långa tidshorisonten.

Under hela modelleringen (det vill säga 30 dagar) vistas patienterna som inte får någon aktiv behandling i medeltal 9,2 dagar på sjukhus. Motsvarande siffra för patienter som behandlas med Samsca är 7,7 dagar.

Kostnader för sjukhusvistelse

Samtliga kostnader för resursutnyttjande inom sjukvården i modellen hämtar företaget från Södra sjukvårdsregionens utomlänsprislista från 2013.

Kostnaderna för sjukhusvård består av en inläggningskostnad samt en kostnad för vård på avdelning.

För patientgruppen som inkluderar alla SIADH-patienter hämtas kostnaden från akutkliniken. För patientgruppen som har småcellig lungcancer hämtas motsvarande kostnad från onkologiska kliniken och för patientgruppen som har lunginflammation hämtas den från lung- och allergikliniken. Företaget har räknat upp samtliga priser med 3,85 procent på grund av ett tillägg (så kallad ”mark-up”) som sjukhusen använder för patienter som inte tillhör Södra sjukvårdsregionen.

Kostnaderna presenteras i Tabell 6.

Tabell 6 Kostnader för sjukhusvistelse

	Kostnad för inläggning	Kostnad för vård/dag	Total kostnad dag 1	Total kostnad dag 2 och framåt
Akutkliniken (Alla SIADH)	1 706	5 483	7 190	5 483
Lung- och allergikliniken (lunginflammation)	2 581	3 351	5 932	3 351
Skånes onkologiska klinik (småcellig lungcancer)	1 652	5 028	6 681	5 028

I modellen inkluderas även kostnader för provtagning av natriumvärdet (13 kronor per provtagning) vid ett antal tillfällen då patienten befinner sig på sjukhuset.

I subgruppsanalysen av cancerpatienter tillkommer läkemedelskostnader för kemoterapi och palliativ vård. Behandlingen för cancerpatienter följer Skånes samt Stockholm/Gotlands vårdprogram. Både de patienter som får Samsca och de patienter som inte får någon aktiv behandling får dessa läkemedel. De här kostnaderna har liten effekt på resultatet och har därför inte granskats i detalj av TLV.

TLV:s bedömning: Vi bedömer att företaget inhämtat kostnadsuppgifter från källor som är representativa ur ett svenskt perspektiv.

Eftersom de flesta patienter troligtvis kommer från det egna landstinget räknar TLV dock inte med kostnadstillägget på 3,85 procent i vårt grundscenario.

2.2.4 Indirekta kostnader

Företaget räknar med mindre produktivitetsförändringar till följd av sjukskrivningar för patienterna med SIADH för patientgruppen som inkluderar alla SIADH-patienter samt patientgruppen som har lunginflammation. Patienterna med småcellig lungcancer antas inte arbeta.

Det påverkar resultatet med cirka 500 kronor till Samscas fördel.

3 Resultat – Kostnad per vunnet QALY

TLV:s grundscenario redovisas i stycke 3.1 och känslighetsanalyserna redovisas i stycke 3.1.1.

Företagets grundscenario redovisas i stycke 3.2.

3.1 TLV:s grundscenario

Enligt företagets modell leder behandling med Samsca till ökad livskvalitetet till en lägre kostnad än ingen aktiv behandling. Samsca framstår därmed som ett dominant behandlingsalternativ. TLV bedömer att det på grund av brist på tillförlitliga data är ett osäkert resultat, men att det i dagsläget inte finns tillgång till någon bättre information än den företaget har presenterat.

Här presenteras resultaten för patientgruppen som inkluderar alla typer av SIADH. Resultaten för subgrupperna småcellig lungcancer respektive lunginflammation är snarlika och presenteras i sin helhet i bilaga 1 och 2.

Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario:

- Tidshorisonten i modellen är 30 dagar
- Behandling med Samsca förkortar sjukhusvistelsen för SIADH-patienter med 20 procent
- Patienterna behandlas med Samsca i genomsnitt 2,6 dagar per SIADH-episod
- Samscabehandling leder till en livskvalitetsförbättring jämfört med ingen aktiv behandling

Tabell 7 Resultat i TLV:s grundscenario

	Samsca	Ingen behandling	Differens
Läkemedelskostnad	*3 234 kr*	-	*3 234 kr*
Övriga sjukvårdskostnader	*32 019 kr*	*37 438 kr*	*-5 419 kr*
Indirekta kostnader	*- 7 977 kr*	*-7 417 kr*	*-560 kr*
Kostnader, totalt	27 276 kr	30 021 kr	-2 745 kr
Levnadsår (LY)	0,08	0,08	0,00
QALYs	0,0557	0,0538	0,0019
Kostnad per vunnet QALY för Samsca			**Dominant**

3.1.1 Känslighetsanalyser

Eftersom resultatet är osäkert så är det viktigt att göra känslighetsanalyser som belyser hur resultatet förändras då olika modellparametrar varieras. Både företaget och TLV har gjort ett antal känslighetsanalyser. De som TLV bedömer som mest relevanta redovisas i Tabell 8.

Siffror i Tabell 8 gäller för patientgruppen som inkluderar alla SIADH-patienter.

Tabell 8 Känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Modellens tidshori-sont	60 dagar	-7 319	0,0021	Dominant
	90 dagar	-9 478	0,0027	Dominant
	1 år	-15 238	0,0042	Dominant
Ingen skillnad i tid sjukhusvistelse		2 941	0,0020	1 490 024
Behandlingstid med Samsca*	5 dagar	-2 598	0,0019	Dominant
	7 dagar	-354	0,0019	Dominant
	10 dagar	2 631	0,0019	1 481 113

*i dessa känslighetsanalyser appliceras inte regeln om att behandlingen avbryts redan dag två om patienten inte förväntas nå behandlingsmålet dag fyra. Det innebär att samtliga patienter i modellen behandlas i 5, 7, respektive 10 dagar.

Känslighetsanalyserna visar att resultatet är känsligt för antagandet om huruvida behandling med Samsca förkortar patienternas sjukhusvistelse. Vid antagandet att Samsca inte leder till någon förkortning av sjukhusvistelsen blir kostnaden per QALY cirka 1,5 miljoner kronor.

Resultatet är även känsligt för hur lång tid patienterna antas behandlas med Samsca under varje SIADH-episod. Vid behandling med Samsca upp till cirka sju dagar är behandlingen kostnadsbesparande jämfört med ingen aktiv behandling, vid längre behandlingar leder Samsca till ökade kostnader.

Känslighetsanalyserna indikerar också att längre tidshorisonter ökar Samscas kostnadseffektivitet, eftersom både besparingen inom sjukvården och livskvalitetsvinsten ackumuleras över tid.

3.2 Företagets grundscenario

Företagets grundscenario skiljer sig endast marginellt från TLV:s grundscenario, genom att vi inte räknar med kostnadstillägget för utomlänspatienter då kostnaden för sjukhusvistelser beräknas (se avsnitt 2.2.3). Här presenteras resultaten för patientgruppen som inkluderar alla SIADH-patienter.

Tabell 9 Resultat i företagets grundscenario

	Samsca	Ingen behandling	Differens
Läkemedelskostnad	*3 234 kr*	-	*3 234 kr*
Övriga sjukvårdskostnader	*44 426 kr*	*52 879 kr*	*-8 453 kr*
Indirekta kostnader	*- 7 977 kr*	*- 7 417 kr*	*-560 kr*
Kostnader, totalt	39 683 kr	45 462 kr	- 5 779 kr
Levnadsår (LY)	0,08	0,08	0,00
QALYs	0,0557	0,0538	0,0019
Kostnad per vunnet QALY för Samsca			**Dominant**

3.3 Osäkerhet i resultaten

TLV bedömer att osäkerheten i underlaget som företaget kommit in med är hög. Osäkerheten ligger främst i hur behandling med Samsca påverkar längden på patienternas sjukhusvistelse, samt Samscas påverkan på livskvalitet. TLV bedömer dock att de data som företaget använder i modellen är de bästa som för närvarande finns att tillgå. Bättre data är önskvärt för att i framtiden mer tillförlitligt kunna bedöma Samscas kostnadseffektivitet.

3.4 Samlad bedömning av resultaten

Resultaten är endast gällande för episodisk behandling av SIADH för patienter som är inneliggande på sjukhus. Vad gäller långtidsbehandling med Samsca så gör bristen på data att det är svårt att uttala sig om effekter och kostnader av sådan behandling.

Samsca är den enda tillgängliga behandling som angriper själva sjukdomsmekanismen (patofysiologin) vid SIADH. Utöver att behandla och eliminera eventuellt underliggande orsaker kan Samsca anses vara det enda tillgängliga behandlingsalternativet.
TLV bedömer därför att Samsca kan vara till nytta för den grupp patienter som inte har några andra behandlingsalternativ, det vill säga de som inte svarar på eller kan behandlas med vätskerestriktion. Hos de patienter där Samsca förkortar sjukhusvistelsen kan behandlingen dessutom leda till en besparing.

TLV bedömer dock att kostnadseffektiviteten av Samsca är osäker, på grund av bristen på data.

TLV bedömer att sjukdomens svårighetsgrad är medelhög[24].

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

- Människovärde: Alla människor har lika värde och samma rätt oberoende av personliga egenskaper och funktioner i samhället.
- Behov och solidaritet: Resurserna bör i första hand fördelas till de områden där behoven är störst.
- Kostnadseffektivitet: Vid val mellan olika verksamhetsområden eller åtgärder bör man eftersträva en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och höjd livskvalitet.

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

[24] Skala: låg-medelhög-hög

Referensförteckning

[1] A.D.A.M. Medical Encyclopedia.. (2013-04-14, 2014-05-23). *Hyponatremia, Dilutional hyponatremia; Euvolemic hyponatremia; Hypervolemic hyponatremia; Hypovolemic hyponatremia*. Available: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0001431/

[2] Svensk förening för anestesi och intensivvård och endokrinologföreningen, "Svensk vårdprogram hyponatremi," 2012.

[3] R. W. Schrier, P. Gross, M. Gheorghiade, T. Berl, J. G. Verbalis, F. S. Czerwiec*, et al.*, "Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia," *N Engl J Med,* vol. 355, pp. 2099-112, Nov 16 2006.

[4] J. G. Verbalis, S. Adler, R. W. Schrier, T. Berl, Q. Zhao, F. S. Czerwiec*, et al.*, "Efficacy and safety of oral tolvaptan therapy in patients with the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion," *Eur J Endocrinol,* vol. 164, pp. 725-32, May 2011.

[5] A. M. Gary, O. Rivero-Arias, and P. M. Clarke, "Estimating the association between SF-12 responses and EQ-5D utility values by response mapping " *Medical decision making,* vol. 26, pp. 18-29, 2006.

[6] P. Dolan, "Modeling valuations for EuroQol health states," *Med Care,* vol. 35, pp. 1095-108, Nov 1997.

[7] C. Petereit, O. Zaba, I. Teber, H. Luders, and C. Grohe, "A rapid and efficient way to manage hyponatremia in patients with SIADH and small cell lung cancer: treatment with tolvaptan," *BMC Pulm Med,* vol. 13, p. 55, 2013.

Bilagor

Bilaga 1 Resultat för subgruppsanalysen småcellig lungcancer

Analysen avser episodisk behandling med Samsca för patienter med småcellig lungcancer. TLV bedömer att det finns en patientgrupp inom subgruppen med småcellig lungcancer som är aktuella för långtidsbehandling utanför sjukhus, men på grund av bristen på data så har en sådan analys inte kunnat göras.

Tabell 10 Resultat för subgruppsanalysen småcellig lungcancer

	Samsca	Ingen behandling	Differens
Läkemedelskostnad	*6 947 kr*	-	*6 947 kr*
Övriga sjukvårdskostnader	*357 359 kr*	*372 717 kr*	*-15 358 kr*
Indirekta kostnader	-	-	*0 kr*
Kostnader, totalt	364 306 kr	372 717 kr	- 8 411 kr
Levnadsår (LY)	0,314	0,315	0,00
QALYs	0,2210	0,2182	0,0028
Kostnad per vunnet QALY för Samsca			**Dominant**

Viktiga antaganden i analysen:

- Tidshorisonten i modellen är 180 dagar
- Behandling med Samsca förkortar sjukhusvistelsen för SIADH-patienter med 20 procent
- Samscabehandling leder till en livskvalitetsförbättring jämfört med ingen aktiv behandling
- I genomsnitt behandlas patienterna med Samsca i 3,3 dagar per SIADH-episod
- Kostnadsposten ”övriga sjukvårdskostnader” inkluderar kostnader för kemoterapi
- Då dessa patienter är mycket sjuka förväntas de inte kunna återgå till arbetet

Företaget har också gjort en känslighetsanalys på långtidsbehandling (30 dagar) med Samsca för patientgruppen med småcellig lungcancer. Analysen är tänkt att reflektera en situation där Samsca används för att höja livskvaliteten hos patienter som genomgår palliativ vård för sin cancer och samtidigt har SIADH. Den analysen resulterar i en kostnad per QALY på cirka 2,9 miljoner kronor. Företaget påpekar att resultatet är mycket osäkert eftersom analysen bygger på mycket osäkra data.

Bilaga 2 Resultat för subgruppsanalysen lunginflammation

Tabell 11 Resultat för subgruppsanalysen lunginflammation

	Samsca	Ingen behandling	Differens
Läkemedelskostnad	*3 109 kr*	*-*	*3 109 kr*
Övriga sjukvårdskostnader	*28 582 kr*	*33 813 kr*	*-5 231 kr*
Indirekta kostnader	*- 7 828 kr*	*- 7 272 kr*	*-556 kr*
Kostnader, totalt	23 863 kr	26 541 kr	- 2 678 kr
Levnadsår (LY)	0,08	0,08	0,00
QALYs	0,0587	0,0569	0,0018
Kostnad per vunnet QALY för Samsca			**Dominant**

Viktiga antaganden i analysen:

- Tidshorisonten i modellen är 30 dagar
- Behandling med Samsca förkortar sjukhusvistelsen för SIADH-patienter med 20 procent
- Samscabehandling leder till en livskvalitetsförbättring jämfört med ingen aktiv behandling
- I genomsnitt behandlas patienterna med Samsca i 2,5 dagar per SIADH-episod

Bilaga 3 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.

Tolkning av ICER

Kostnaden per QALY för en ny behandling jämfört med befintlig behandling räknas ut genom en inkrementell kostnadseffektkvot (incremental cost-effectiveness ratio, ICER), vilken jämför kostnader och effekter för två behandlingar:

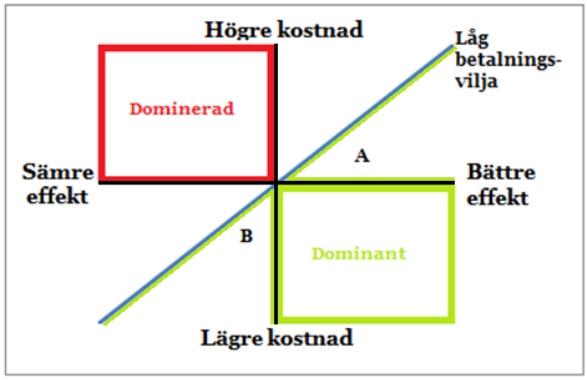
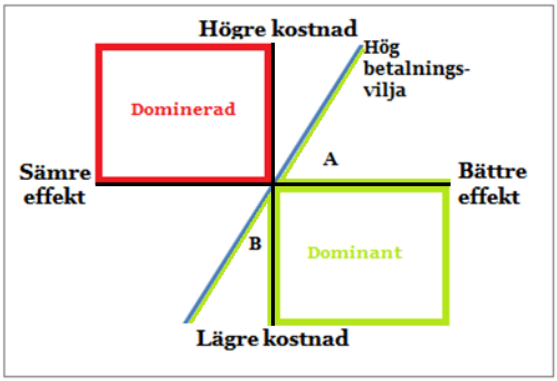
$$ICER = \frac{Kostnad_1 - Kostnad_0}{Effekt_1 - Effekt_0}$$

Tolkningen av ICER kan underlättas med hjälp av en kostnadseffektivitetsplan (se Graf 1 och 2).

I fall där en ny behandling har en lägre kostnad och en bättre effekt (sydöstra kvadranten) är den nya behandlingen dominant och kostnadseffektiv och i fall där den nya behandlingen har en högre kostnad och sämre effekt (nordvästra kvadranten) är behandlingen dominerad (ej kostnadseffektiv). Om ICER:n däremot hamnar i någon av de två återstående kvadranterna, antingen den nordöstra där ny behandlingen har bättre effekt till en högre kostnad eller den sydvästra med sämre effekt till en lägre kostnad, är kostnadseffektiviteten inte lika självklar. Den eventuella kostnadseffektiviteten beror då på betalningsviljan för behandling. I Graf 1 och 2 illustreras två olika betalningsviljor, vilket är de linjer som går igenom den sydvästra och den nordöstra kvadranten. Betalningsviljan i Figur 2 är högre än i figur 1 vilket resulterar i en skarpare lutning på kurvan.

Om ICER värdet hamnar i area A är den nya behandlingen ansedd kostnadseffektiv, men den eventuella kostnadseffektiviteten är inte lika uppenbar i area B eftersom den nya behandlingen då har en sämre effekt. Resultaten från ICER-ekvationen ska istället för att tolkas som kostnad per vunnet QALY tolkas som en besparing per förlorat QALY.

Graf 1 Kostnadseffektivitetsplan med låg betalningsvilja



Graf 2 Kostandseffektivitetsplan med hög betalningsvilja