

# **Xiapex (kollagenas, Clostridium histo- lyticum)**

## **Hälsoekonomiskt kunskapsunderlag**

Utvärderad indikation

Xiapex är indicerat för behandling av Dupuytrens kontraktur hos vuxna patienter med palpabel sträng.

# Klinikläkemedelsprojektet

---

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

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

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

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



Anna Märta Stenberg  
t.f. Generaldirektör, TLV

Projektgrupp:  
Ylva Kalin (hälsoekonom), Björn Södergård (medicinsk utredare) och Johanna Mörnefält (jurist).

Vetenskapliga experter:  
Vetenskaplig expert i ärendet har varit Peter Scherman (överläkare). Experten har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av expertens ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Företag:  
Pfizer AB marknadsförde Xiapex fram till mitten av april. Auxilium Pharmaceuticals Inc övertog marknadsföringen därefter. Slutavstämning har skett med Auxilium Pharmaceuticals Inc.

Diarienummer: 2893/2011

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

## TLV:s bedömning och sammanfattning

---

- Dupuytrens kontraktur är en kronisk bindvävssjukdom som innebär att bindvävshinnan i handen förtjockas och förkortas med tiden. Detta kan så småningom leda till en försämrad förmåga att sträcka ut fingrarna.
- Xiapex är ett läkemedel som används för behandling av Dupuytrens kontraktur hos vuxna patienter med palpabel sträng.
- TLV bedömer att Xiapex är ett av flera behandlingsalternativ vid Dupuytrens kontraktur. I den hälsoekonomiska utvärderingen har TLV jämfört Xiapex med partiell fasciectomi och perkutan nålfasciotomi.
- I de kliniska studier som genomförts jämförs Xiapex endast med placebo. Studierna kom bland annat fram till följande:
  - 64 procent av lederna uppnådde en minskning i kontraktur till 0-5 grader (0 grader motsvarar full extension) 30 dagar efter senaste injektion. Detta resultat uppnådde man efter 1,5 injektioner Xiapex i medeltal. Motsvarande andel var 6,8 procent vid placebobehandling.
  - Man fann även att leder med högre grad av kontraktur svarade sämre på Xiapexbehandlingen än leder med lägre kontraktursgrad.
- TLV:s hälsoekonomiska utvärdering bygger på antagandet att effekten och recidivfrekvensen vid samtliga behandlingsalternativ är likvärdiga. Detta antagande är förknippat med stor osäkerhet på grund av brist på evidens på området.
- Priset för Xiapex som används i den hälsoekonomiska analysen är 6 640 kronor per injektion.
- TLV bedömer att den bästa uppskattningen av kostnaden för Xiapexbehandling är cirka 26 000 kronor per behandlad led. Det kan jämföras med cirka 42 000 kronor per behandlad led med kirurgi och cirka 12 000 kronor per behandlad led med nål.
- En patient som är lämplig för nålbehandling kan behandlas två gånger med nål till samma kostnad som en Xiapexbehandling.
- När mer evidens gällande direkt effekt och recidivfrekvens hos de olika behandlingsalternativen finns tillgänglig bör analysen uppdateras.

# Innehåll

---

<b>1</b>	<b>Klinisk sammanfattning</b> .....	<b>1</b>
1.1	Sjukdom och behandling .....	1
1.2	Läkemedlet.....	2
1.2.1	Indikation.....	2
1.2.2	Verkningsmekanism.....	2
1.2.3	Dosering/administrering .....	2
1.2.4	Biverkningar .....	2
1.3	Klinisk dokumentation som ligger till grund för den hälsoekonomiska modellen .....	2
1.3.1	Recidiv vid Dupuytrens kontraktur .....	3
1.4	Aktuella behandlingsrekommendationer och jämförelsealternativ .....	4
1.4.1	Aktuella behandlingsrekommendationer .....	4
1.4.2	Jämförelsealternativ.....	4
<b>2</b>	<b>Hälsoekonomisk analys</b> .....	<b>6</b>
2.1	Effektmått .....	6
2.1.1	Klinisk effekt .....	6
2.1.2	Biverkningar .....	7
2.1.3	Kostnader för läkemedlet .....	7
2.1.4	Vårdkostnader och resursförbrukning .....	7
2.1.5	Indirekta kostnader .....	11
<b>3</b>	<b>Resultat – Kostnad per behandlad led</b> .....	<b>12</b>
3.1	TLV:s grundscenario.....	12
3.2	TLV:s känslighetsanalyser .....	13
3.3	Företagets grundscenario .....	13
3.4	Företagets känslighetsanalyser .....	14
3.5	Samlad bedömning av resultaten.....	15
3.6	Osäkerhet i resultaten.....	16
<b>4</b>	<b>Kommentarer från vetenskapliga experter och myndigheter</b> .....	<b>17</b>
<b>5</b>	<b>Referensförteckning</b> .....	<b>18</b>
	<b>Bilaga 1 Introduktion till hälsoekonomisk utvärdering</b> .....	<b>19</b>

# 1 Klinisk sammanfattning

---

## 1.1 Sjukdom och behandling

Dupuytrens kontraktur är en kronisk bindvävssjukdom. Sjukdomen är långsamt fortskridande och leder till att fascian (bindvävshinnan) i handen förtjockas och förkortas med tiden. I det första stadiet av sjukdomen bildas knölar i handflatan och för många av patienterna utvecklas inte sjukdomen vidare. I detta skede behöver sjukdomen oftast inte behandlas. I nästa stadium av sjukdomen bildas kännbara strängar på grund av onormala inlagringar av kollagen (fiberprotein). Strängarna kan göra att fingret låser sig i en viss position mot handflatan och patienten kan därför inte räta ut fingret. I detta stadium kan sjukdomen behöva behandlas. I det sista stadiet ser man en tilltagande kontraktur.

Dupuytrens kontraktur är vanligare i Nordeuropa än övriga delar av världen. I Sverige är prevalensen runt 6 procent. Sjukdomen kan debutera i olika åldrar men är vanligast hos patienter över 60 år. Sjukdomen kan variera mycket i aggressivitet och risk för recidiv (återfall av symptomen). Sjukdomen är sex gånger vanligare hos män än hos kvinnor och män drabbas generellt av sjukdomen tidigare och får mer uttalade symptom.

I Sverige behandlas vanligtvis Dupuytrens kontraktur med någon form av kirurgisk behandling. Oftast används så kallad partiell fasciectomi (som i återstoden av denna rapport kommer benämnas *kirurgisk behandling*). Vid en sådan behandling gör man ett snitt i huden i handflatan och fingrarna och avlägsnar kirurgiskt delar av strängen. Vid andra typer av kirurgisk behandling avlägsnas all påverkad vävnad och även en del av den till synes normala vävnaden vid stora z-formade snitt (radikal fasciectomi), eller så tar man bort den överliggande huden tillsammans med bindvävshinnan (dermofasciectomi). Enligt en avhandling av Van Rijssen (1) används dermofasciectomi främst vid aggressiva former av sjukdomen hos patienter som är yngre än 40 år.

Dupuytrens kontraktur kan också behandlas med så kallad fasciotomi. Öppen fasciotomi innebär att man med en skalpell frilägger strängen och skär av den, medan perkutan nålfasciotomi betyder att man via ett nålstick klyver strängen med kanylspetsen. Perkutan nålfasciotomi kommer vi i återstoden av denna rapport att benämna *nålbehandling*.

Sedan 2011 finns i Sverige även ett läkemedel, Xiapex, som kan användas för att behandla Dupuytrens kontraktur.

De olika behandlingsmetodernas popularitet har varierat över tid. Generellt kan sägas att behandlingsvalet är beroende av faktorer som behandlingstradition på den aktuella kliniken, hur aggressiv sjukdomen är hos den enskilda patienten, vilken led som drabbats samt av patientpreferenser. Xiapexbehandling och nålbehandling kräver dessutom att det finns en definierbar palpabel sträng att injicera i/dela. Det är inte nödvändigt vid kirurgisk behandling.

## **1.2 Läkemedlet**

Xiapex består av en blandning av clostridiekollagenaser.

### **1.2.1 Indikation**

Xiapex är indicerat för behandling av Dupuytrens kontraktur hos vuxna patienter med palpabel sträng.

### **1.2.2 Verkningsmekanism**

Xiapex består av en blandning av clostridiekollagenaser. Injektion av Xiapex i en Dupuytrensträng orsakar en enzymatisk rupturering (det vill säga man åstadkommer en bristning) av strängen.

### **1.2.3 Dosering/administrering**

Enligt Fass ska Xiapex administreras av läkare som har fått lämplig träning i att korrekt administrera produkten och som även har erfarenhet av diagnos och behandling av Dupuytrens kontraktur.

Dosen som rekommenderas är 0,58 mg Xiapex per injektion.

Man kan upprepa injektionen efter omkring fyra veckor och behandlingen kan upprepas totalt upp till tre gånger per sträng. Enbart en sträng ska behandlas åt gången.

### **1.2.4 Biverkningar**

I de kliniska studierna har framförallt lokala reaktioner vid injektionsstället rapporterats som biverkningar. Exempelvis har fall av perifert ödem (lokalt vid injektionsstället) samt blödning och smärta vid injektionsstället rapporterats. De allra flesta av patienterna i de kliniska studierna drabbades av någon form av sådan biverkan. Dessa biverkningar var lindriga till medelsvåra och 1-2 veckor efter injektionen hade de i allmänhet avtagit.

Allvarliga biverkningar som rapporterades i de kliniska studierna var senruptur (3 fall), tendonit (1 fall), annan ligamentskada (1 fall) och komplexa regionala smärtsyndrom (CRPS) (1 fall).

## **1.3 Klinisk dokumentation som ligger till grund för den hälsoekonomiska modellen**

Läkemedlet Xiapex har studerats i ett antal kliniska studier och har i dessa endast jämförts med placebo.

Enligt företaget finns det tre randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade fas 3-studier som utvärderar effekt och säkerhet av Xiapex: Dupy-303 (2), CORD I (3) och CORD II (4). Företaget har använt sig av resultat från CORD I-studien (3) i den hälsoekonomiska analysen med hänvisning till att den är störst av fas 3-studierna.

I CORD I (3) deltog 308 patienter. Patienterna hade en ledkontraktur på 20 grader eller mer för att inkluderas. Efter randomisering kunde patienterna behandlas med antingen 0,58 mg Xiapex (204 patienter) eller placebo (104 patienter). Om inte patienterna uppnådde behandlingsmålet med den första injektionen kunde de få upp till två ytterligare injektioner. Varje injektion togs med 30 dagars mellanrum. En dag efter injektion fick patienterna komma tillbaka till läkaren där man rupturerade strängen och leden rätades ut.

Det primära effektmåttet i studien var en minskning i kontraktur till 0-5 grader av full extension 30 dagar efter senaste injektion. Man utvärderade även 26 sekundära effektmått i studien.

64 procent av lederna uppnådde det primära effektmåttet. Motsvarande siffra var 6,8 procent hos de leder som behandlades med placebo. Mediantiden det tog för att uppnå det primära effektmåttet var i studien 56 dagar.

Mer än hälften av de Xiapexbehandlade lederna som inte uppnådde det primära effektmåttet kunde inte behandlas med maximalt antal injektioner (tre per led). Den vanligaste orsaken till detta var att den behandlande läkaren inte längre kunde känna en sträng som gick att injicera i eller att patienten var nöjd med det uppnådda resultatet och ville därför inte fortsätta behandlingen.

Man fann även att leder som hade högre grad av kontraktur svarade sämre på Xiapexbehandlingen än de leder som hade mindre kontraktur.

**TLV:s bedömning:** Xiapex har studerats i ett antal kliniska studier men det finns ingen studie där man jämför Xiapex mot något annat än placebo, trots att det finns etablerade behandlingsalternativ vid Dupuytrens kontraktur (olika kirurgiska metoder). Enligt TLV:s "Handbok för företag vid ansökan om subvention och pris" är direkt jämförande studier att föredra framför analyser som baseras på indirekta jämförelser.

Att direkt jämförande studier med relevanta jämförelsealternativ saknas medför en osäkerhet i resultaten.

### 1.3.1 Recidiv vid Dupuytrens kontraktur

Inget av behandlingsalternativen vid Dupuytrens kontraktur botar sjukdomen. Detta innebär att symptomen kan komma tillbaka, det vill säga patienten drabbas av ett recidiv.

Sjukdomen kan variera mycket i aggressivitet och risk för recidiv. Risken för recidiv verkar påverkas av faktorer som till exempel ärftlighet, eller att patienten är yngre än 50 år när han eller hon får sjukdomen (5).

Enligt en översiktsartikel (6) där 48 studier som jämförde kirurgisk behandling och nålbehandling analyserades var recidivfrekvensen 39 procent fyra år efter att kirurgisk behandling genomfördes och motsvarande andel var 62 procent efter nålbehandling. De studier som ingick i översikten hade dock olika inklusionskriterier och olika recidivdefinitioner användes, vilket gör det svårt att jämföra resultaten av de olika studierna. Mot bakgrund av detta framhåller författarna vikten av att standardisera bland annat definitionen av recidiv och mätmetoder för kontraktur.

I en systematisk översiktsartikel (7) som identifierade 277 artiklar fann man att kirurgisk behandling ledde till en recidivfrekvens på 12-39 procent med en uppföljningstid som var mellan 1,5 och 7,3 år. Vid nålbehandling var recidivfrekvensen 50-58 procent med en uppföljningstid som var mellan 3 och 5 år. När det gällde Xiapexbehandling var recidivfrekvensen 10-31 procent med en uppföljningstid på 120 dagar till 4 år. Författarna till översiktsartikeln sammanfattar att recidivfrekvenserna skiljer sig åt mellan ingreppen och att långtidseffekterna inte har blivit väl rapporterade.

Företaget har lämnat in preliminära analyser av data från en ännu inte slutförd långtidsuppföljningsstudie (8). Recidivfrekvensen var tre år efter Xiapexingreppet 35 procent enligt denna analys.

**TLV:s bedömning:** Det förefaller enligt studierna ovan som att nålbehandling är förknippad med högre recidivfrekvens än både Xiapex och kirurgisk behandling.

Skillnader i recidivfrekvensen mellan kirurgisk behandling och Xiapexbehandling är svåra att avgöra eftersom uppföljningstiderna är väldigt olika.

Det behandlingsalternativ som har längst uppföljningstid är kirurgisk behandling och mot bakgrund av det tyder den data som i dagsläget finns på att kirurgisk behandling har lägst recidivfrekvens av behandlingsalternativen.

Den europeiska läkemedelsmyndigheten, EMA, skriver i sin Assessment Report (utredningsprotokoll) att recidivfrekvensen för Xiapex förefaller fördelaktig i jämförelse med nålbehandling men att den är jämförbar med övriga kirurgiska ingrepp. EMA slår dock samtidigt fast att mer långtidsdata behövs. EMA har ställt krav på fortsatta årliga rapporter av recidivfrekvenser i pågående uppföljningsstudier av Xiapex. Uppföljningsstudierna kan ge ett bättre underlag för att bedöma den långsiktiga recidivfrekvensen vid Xiapex injektioner upp till 5 år.

TLV:s kliniska expert framhåller problematiken med att olika definitioner av recidiv används i olika studier. Experten anser att definitionen främst bör fokusera på kontraktursgrad, istället för på exempelvis förekomst av palpabel sträng, vilket förekommer som ett kriterium för recidiv i vissa studier. Han framhåller också problemet med att inklusionskriterierna i studierna ofta skiljer sig åt vilket ytterligare komplicerar bedömningen. Därför anser han att det utifrån de studier som finns tillgängliga idag inte är möjligt att uttala sig om recidivfrekvensen för Xiapex i förhållande till såväl kirurgisk behandling som nålbehandling.

Sammantaget bedömer TLV att det är svårt att uttala sig om recidivfrekvensen för Xiapex i förhållande till såväl kirurgisk behandling som nålbehandling eftersom tillgängliga studier varken använder samma definition av recidiv eller samma inklusionskriterier. De data som finns tillgängliga idag ger dock en indikation om att kirurgi kan vara förknippat med något lägre recidivfrekvens än övriga behandlingsalternativ. Mer forskning är dock nödvändig för att säkert fastställa detta.

## **1.4 Aktuella behandlingsrekommendationer och jämförelsealternativ**

### **1.4.1 Aktuella behandlingsrekommendationer**

Vi har inte hittat några nationella behandlingsrekommendationer gällande Dupuytrens kontraktur, men däremot lokala vårdprogram från olika kliniker/landsting. Flertalet vårdprogram nämner endast kirurgi som behandlingsform, men några nämner även Xiapex. Endast Region Skåne nämner nålbehandling som behandlingsalternativ.

Vi har även hittat information från enskilda landsting och kliniker som specifikt riktar sig till patienter som ska behandlas för Dupuytrens kontraktur.

Det förefaller som att det finns skillnader i landet gällande val av behandlingsmetod för patienter med Dupuytrens kontraktur.

### **1.4.2 Jämförelsealternativ**

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

Företaget bedömer att kirurgisk behandling är det mest relevanta jämförelsealternativet till Xiapex. Detta motiverar företaget med att det är den vanligaste metoden i Sverige. Som stöd för detta har företaget data från Socialstyrelsens statistikdatabas där kirurgisk behandling (operationskod NDM19) utfördes vid 2 690 tillfällen år 2010. Företaget menar att patienter



endast i undantagsfall behandlas med nål. Data från Socialstyrelsens statistikdatabas visar att nålbehandling (operationskod NDMo9) utfördes vid 146 tillfällen år 2010.

**TLV:s bedömning:** TLV:s kliniska expert i ärendet anser att det mest relevanta jämförelsealternativet till Xiapex är nålbehandling. Experten framhåller att nålbehandling och Xiapex liknar varandra eftersom man delar strängen lokalt i båda fallen, antingen genom att strängarna klyvs med kanylspetsen (nålbehandling) eller att strängen delas efter enzymatisk försvagning (Xiapexbehandling). Vid kirurgisk behandling är metoden en annan eftersom man avlägsnar mer eller mindre stora delar av strängarna. Dessutom kräver Xiapex och nålbehandling att en tydlig palpabel sträng finns för att man ska kunna utföra ingreppet. Det behövs inte vid kirurgisk behandling.

TLV anser att kirurgisk behandling är ett relevant behandlingsalternativ men instämmer inte med företaget om att kirurgisk behandling är det enda relevanta jämförelsealternativet. TLV anser att även om nålbehandling används i mindre utsträckning än kirurgisk behandling är det ett relevant behandlingsalternativ till Xiapex.

## 2 Hälsoekonomisk analys

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

Företaget har lämnat in en hälsoekonomisk analys som jämför Xiapex med kirurgisk behandling.

TLV har bett företaget att göra en kompletterande hälsoekonomisk analys där nålbehandling är ett av jämförelsealternativen (i enlighet med resonemanget i avsnitt 1.4.2.), men företaget har avböjt med motiveringen att de inte anser att nålbehandling är ett relevant jämförelsealternativ. Företaget menar att nålbehandling i huvudsak tillämpas i en annan patientgrupp än de grupper som får Xiapexbehandling och kirurgisk behandling.

Företagets analys är gjord ur ett samhällsperspektiv, vilket innebär att samtliga kostnader som förväntas uppkomma vid behandling med Xiapex respektive kirurgi inkluderas i analysen, oavsett vem de berör (till exempel patient, stat eller landsting).

**TLV:s bedömning:** TLV anser (i enlighet med resonemanget i avsnitt 1.4.2.) att Xiapex bör jämföras med både kirurgisk behandling och nålbehandling vid en hälsoekonomisk utvärdering.

Då företaget inte inkommit med någon jämförande analys mot nålbehandling har TLV gjort en egen sådan analys. Resultatet av den analysen presenteras nedan.

### 2.1 Effektmått

#### 2.1.1 Klinisk effekt

Vid behandling av Dupuytrens kontraktur finns två faktorer som inverkar på behandlingens effekt. Den ena är den direkta effekten, det vill säga resultatet vad gäller uträtande effekt i samband med ingreppet. Den andra faktorn är recidivfrekvensen efter lyckad behandling, det vill säga att patienterna kan vara i behov av ytterligare behandling eftersom kontrakturen har återkommit trots lyckat resultat vid den initiala behandlingen.

Företaget antar i sin analys att både den direkta effekten och recidivfrekvensen är lika för kirurgisk behandling och Xiapexbehandling. Det antagandet bygger på en indirekt jämförelse mellan kirurgisk behandling och Xiapexbehandling eftersom det inte finns några studier som jämför de båda behandlingarna med varandra. Vad gäller påverkan på livskvalitet vid de olika behandlingsalternativen vid Dupuytrens kontraktur hänvisar företaget till två publikationer som tagit fram nyttovikter för Dupuytrens kontraktur (9), (10). Företaget menar dock att studierna är behäftade med ett antal metodologiska problem, vilket gör att de inte går att använda i analysen.

Mot bakgrund av ovan resonemang antar företaget att effekten är lika mellan behandlingsalternativen och begränsar därmed analysen till en kostnadsjämförelse.

I företagets grundanalys beräknas kostnaderna per behandlad led. I känslighetsanalyser görs även beräkningar baserade på kostnad per framgångsrikt behandlad led och kostnad per framgångsrikt behandlad hand.

**TLV:s bedömning:** TLV anser att bristen på direkt jämförande studier mellan de olika behandlingsalternativen för Dupuytrens kontraktur medför hög osäkerhet gällande såväl direkt effekt som recidivfrekvens. Bristen på långtidsstudier av recidivfrekvensen och en allmänt vedertagen definition av recidiv medför ytterligare osäkerhet (se avsnitt 1.3).

Vad gäller den direkta effekten har dock den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA i sin Assessment Report (utredningsprotokoll) för Xiapex gjort bedömningen att effekten vid Xiapexbehandling är jämförbar med den vid kirurgisk behandling och nålbehandling.

Vad gäller nyttovinster för de olika behandlingsalternativen delar TLV företags bedömning om att de studier som företaget presenterat inte håller tillräcklig kvalitet för att användas. TLV har inte funnit några ytterligare studier som undersöker livskvalitetsförändringar i samband med behandling av Dupuytrens kontraktur.

I väntan på att mer evidens, gällande såväl den direkta effekten som recidivfrekvensen för Xiapex i förhållande till jämförelsealternativen ska bli tillgänglig, bedömer TLV att det är godtagbart att begränsa analysen till en kostnadsjämförelse. När mer evidens blir tillgänglig bör dock analysen uppdateras.

### 2.1.2 Biverkningar

Företaget anger att cirka var fjärde patient upplever komplikationer eller biverkningar vid kirurgisk behandling. Enligt företaget är behandling med Xiapex förknippat med färre komplikationer än kirurgisk behandling, eftersom Xiapex är ett lindrigare ingrepp. Företaget inkluderar dock inga kostnader för biverkningar i analysen.

**TLV:s bedömning:** Utifrån den evidens som finns tillgänglig är TLV:s bedömning att det förefaller som det förekommer något färre komplikationer vid nål- och Xiapexbehandling än vid kirurgisk behandling. Eftersom det inte finns studier som direkt jämför de olika behandlingsalternativen är det dock svårt att dra några säkra slutsatser om eventuella skillnader i biverkningsfrekvens.

TLV bedömer dock att det inte verkar finnas några stora skillnader i kostnader för biverkningar mellan de olika behandlingsalternativen och vi anser därför att det är godtagbart att inte inkludera kostnader för biverkningar i analysen.

### 2.1.3 Kostnader för läkemedlet

Läkemedelskostnaden för Xiapex är 6 640 kronor per injektion.

### 2.1.4 Vårdkostnader och resursförbrukning

Företaget har identifierat den resursförbrukning som sker vid kirurgisk behandling respektive Xiapexbehandling.

Företaget uppger att de har konsulterat ett antal handkirurgiska kliniker; Akademiska Sjukhuset, Skånes Universitetssjukhus och Södersjukhuset, haft möte med rådgivande kommitté (Advisory Board) samt använt vårdprogrammet Viss ([www.viss.nu](http://www.viss.nu)) från Stockholms läns landsting för att uppskatta behandlingsflöden över patientens väg genom vårdkedjan, samt få information om sjukskrivningslängd efter ingreppet (vilket behandlas i avsnitt 2.1.5 nedan).

#### Behandlingsflöde Xiapexbehandling

I företags analys är den första vårdkontakten för patienten ett besök hos allmänläkare i primärvården. Om läkaren bedömer att patienten ska behandlas så skrivs en remiss till en specialistläkare. Därefter görs en undersökning inför behandling av specialisten.

Patienten ska göra ett återbesök hos specialistläkaren 24 timmar efter att Xiapex injicerats och vid besöket rätar läkaren ut fingret för att rupturera strängen. Vid det besöket träffar patienten även en arbetsterapeut som tar fram en nattskena och ger instruktioner om

rörelseträning. Efter avslutad behandling antas patienten besöka specialistläkaren ytterligare en gång för en slutkontroll.

Det är inte säkert att en injektion av Xiapex räcker för att räta ut fingret i tillräcklig grad. Patienten behöver då upprepa injektionen med Xiapex, vilket kan ske tidigast 30 dagar efter den första injektionen. I dessa fall rör det sig alltså inte om något recidiv, utan om att patienten inte uppnått tillfredställande direkt uträtande effekt av behandlingen. Detta leder till fler vårdbesök än om endast en injicering behövs.

**TLV:s bedömning:** TLV har bett den kliniska experten som är knuten till ärendet att uppskatta resursåtgång och sjukskrivningslängd för de olika behandlingsalternativen. För att få ytterligare experters syn på behandlingen har vi i enlighet med TLV:s rutiner för rekrytering av experter identifierat ett antal ytterligare experter på området. Vi har även fått kontaktuppgifter till de experter som ingår i företagets rådgivande kommitté (Advisory Board). Som del av utredningen har vi kontaktat samtliga dessa experter för att få deras syn på resursåtgång och sjukskrivningslängd vid de olika behandlingsalternativen.

Med utgångspunkt i experternas svar bedömer TLV att behandlingsflödet som företaget tagit fram för Xiapexbehandlade patienter förefaller rimligt, dock med tillägget att det är troligt att patienten besöker en arbetsterapeut både under behandlingscykel ett och två, i de fall en andra behandlingscykel är aktuell.

Tabell 1 visar TLV:s antaganden om behandlingsflödet för Xiapex. De patienter som endast behöver en injektion antas avsluta behandlingen efter behandlingscykel 1, medan de patienter som behöver fler än en injektion antas genomgå även ytterligare behandlingscykler.

Tabell 1 Behandlingsflöde Xiapex (TLV:s antaganden)

Behandlingsflöde Xiapex
Behandlingscykel 1
1. Besök hos allmänläkare
2. Besök hos specialistläkare för undersökning
3. Besök hos specialistläkare för injektion
4. Besök hos specialistläkare för att räta ut fingret
5. Besök hos arbetsterapeut
6. Besök hos specialistläkare för slutkontroll
Behandlingscykel 2-3
1. Besök hos specialistläkare för injektion
2. Besök hos specialistläkare för att räta ut fingret
3. Besök hos arbetsterapeut
4. Besök hos specialistläkare för slutkontroll

### Behandlingsflöde kirurgibehandling

För patienter som genomgår kirurgisk behandling beräknar företaget att de inledande besöken hos allmänläkare och specialistläkare görs på samma sätt som för patienter som får Xiapexbehandling. Därefter sker operationen. Efter operationen antas patienten göra ett återbesök hos specialistläkaren inom en till två veckor. Patienten gör även ett besök hos en sjuksköterska som byter förbandet och tar bort stygnen. Därutöver beräknas patienten träffa en arbetsterapeut för rehabilitering och framtagande av en nattskena. I genomsnitt antas patienten träffa en arbetsterapeut tre gånger. Efter avslutad behandling antas patienten besöka specialistläkaren ytterligare en gång för en slutkontroll.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer, med utgångspunkt från de tillfrågade experternas svar, att företags antaganden om behandlingsflöde för kirurgipatienter är rimliga.

Behandlingsflöden kan dock skilja sig åt mellan olika landsting.

Behandlingsflödet för kirurgipatienter sammanfattas i Tabell 2 nedan.

Tabell 2 Behandlingsflöde kirurgi

Behandlingsflöde kirurgi
1. Besök hos allmänläkare
2. Besök hos specialistläkare för undersökning
3. Operation
4. Besök hos sjuksköterska för byte av förband/sårömläggning
5. Återbesök hos specialistläkare inom en till två veckor
6. Besök hos sjuksköterska för stygnborttagning och byte av förband
7. Besök hos arbetsterapeut
8. Besök hos arbetsterapeut
9. Besök hos arbetsterapeut
10. Besök hos specialistläkare för slutkontroll

### Vårdkostnader

Kostnaderna för respektive vårdingrepp har företaget hämtat från Västra Götalandsregionens (VGR) prislista. Nedan tabell visar enhetskostnaderna och koder för de aktuella vårdingreppen.

Tabell 3 Kostnader för vårdingrepp

Kostnader	Kod VGR	Enhetskostnad
Allmänläkare, primärvårdsbesök	Bilaga 3A	1 360 kr
Specialistläkare	E200	1 728 kr
Operation	E2001	13 488 kr
Sjuksköterska	F800A	1 153 kr
Arbetsterapeut	F800A	1 153 kr

**TLV:s bedömning:** Beräkningarna är baserade på kostnader från Västra Götalandsregionen. Kostnaderna kan variera mellan olika landsting.

## Beräkningar vårdkostnader och resursförbrukning

Nedan presenteras TLV:s respektive företagets resultat av beräkningar av vårdkostnader och resursförbrukning.

För de patienter som beräknas behöva mer än en injektion av Xiapex för att räta ut fingret används uppgifter från CORD I-studien, där i genomsnitt 1,5 injektioner behövdes per behandlad led för att uppnå fullgott behandlingsresultat. Därför multipliceras kostnaden för Xiapex och kostnaden för det inledande besöket hos specialistläkare samt de läkarbesök som görs i samband med injektion och uträtande av finger med 1,5.

I Tabell 4 presenteras resultatet av TLV:s beräkningar av resursutnyttjande för Xiapex-behandling, kirurgi, samt behandling med nål.

Tabell 4 TLV:s beräkningar av resursanvändning

	Xiapex		Kirurgi		Nål	
	Antal	Total kostnad	Antal	Total kostnad	Antal	Total kostnad
Allmänläkare (antal besök)	1	1 360 kr	1	1 360 kr	1	1 360 kr
Specialistläkare (antal besök)	5,5	9 504 kr	3	5 184 kr	3	5 184 kr
Operation			1	13 488 kr	1	1 728 kr
Injektion Xiapex	1,5	9 960 kr				
Sjuksköterska (antal besök)			2	2 306 kr		
Arbetsterapeut (antal besök)	1,5	1 730 kr	3	3 459 kr	1	1 153 kr
<b>TOTALT</b>		<b>22 554 kr</b>		<b>25 797 kr</b>		<b>9 425 kr</b>

I Tabell 5 presenteras resultatet av företagets beräkningar av resursåtgång för behandling med Xiapex respektive kirurgi.

Tabell 5 Företagets beräkningar av resursanvändning

	Xiapex		Kirurgi	
	Antal	Total kostnad	Antal	Total kostnad
Allmänläkare (antal besök)	1	1 360 kr	1	1 360 kr
Specialistläkare (antal besök)	5,5	9 504 kr	3	5 184 kr
Operation			1	13 488 kr
Injektion Xiapex	1,5	9 960 kr		
Sjuksköterska (antal besök)			2	2 306 kr
Arbetsterapeut (antal besök)	1	1 153 kr	3	3 459 kr
<b>TOTALT</b>		<b>21 977 kr</b>		<b>25 797 kr</b>

## Vårdkostnader och resursutnyttjande vid behandling av flera leder i samma hand

Det finns patienter som kan behöva åtgärda fler leder i samma hand. Om de behandlas med kirurgisk behandling eller nålbehandling kan flera leder behandlas vid ett och samma ingrepp, vilket inte gäller vid Xiapexbehandling eftersom endast en sträng ska behandlas åtgången med Xiapex. Detta leder till att en patient som behöver åtgärda två leder i samma hand ger upphov till näst intill dubbelt resursutnyttjande jämfört med en patient som bara

har en led som är aktuell för behandling. Kirurgisk behandling, som framstår som mest kostsam av behandlingsalternativen, är därmed inte lika kostsam om fler än en led behöver behandlas. Man fann även i CORD-I att leder som hade högre grad av kontraktur svarade sämre på Xiapexbehandlingen. Detta skulle kunna leda till att fler injektioner av Xiapex kan behövas och därmed stiger kostnaderna för Xiapexbehandlingen.

### 2.1.5 Indirekta kostnader

Vissa patienter som behandlats för Dupuytrens kontraktur behöver sjukskrivas från sitt arbete en tid efter ingreppet.

För att beräkna produktivitetsförlusten i samband med sjukskrivning utgår företaget från lönestatistik från Statistiska centralbyrån (SCB). Statistiken redovisas separat för män och kvinnor och företaget beräknar en genomsnittslön för patientgruppen som är viktad utifrån andelen män (80 procent) respektive kvinnor (20 procent) som förväntas drabbas av Dupuytrens kontraktur.

Företaget räknar med att patienter som behandlats med kirurgi i genomsnitt är sjukskrivna i 32 dagar vilket resulterar i en kostnad på cirka 16 800 kronor. Patienter som behandlas med Xiapex beräknas i företagens analys vara sjukskrivna i genomsnitt fyra dagar per injektionstillfälle (vilket i medeltal ger sex dagars sjukskrivning om man antar att det behövs i genomsnitt 1,5 injektioner per patient). Kostnaderna för sjukskrivning i samband med Xiapexbehandling uppgår enligt företagens beräkning i genomsnitt till cirka 3 200 kronor.

**TLV:s bedömning:** De experter som TLV kontaktat i utredningen framhåller att sjukskrivningsperioden varierar mycket beroende på individuella förutsättningar såsom sjukdomens svårighetsgrad och typen av arbete som patienten utför. Detta framgår också i patientinformationen från landsting och kliniker som TLV tagit del av.

Generellt kan dock sägas att sjukskrivningsperioden förefaller vara längre för patienter som genomgår kirurgisk behandling än för dem som genomgår behandling med Xiapex eller nålbehandling. Detta beror delvis på att kirurgisk behandling är ett större ingrepp, och delvis på att de patienter som har en aggressivare form av sjukdomen oftare behandlas med kirurgi.

De experter som TLV varit i kontakt med har uppskattat liknande genomsnittliga sjukskrivningsperioder för Xiapexbehandling respektive kirurgisk behandling som företaget. Dessa är också i linje med vad som uppges i patientinformationen från landsting och kliniker. Experterna anser att den genomsnittliga sjukskrivningsperioden vid nålbehandling är fem dagar.

TLV anser inte att det går att dra slutsatsen att den observerade skillnaden mellan mäns och kvinnors genomsnittliga lön som företaget lyft fram återspeglar faktiska skillnader i produktivitet. TLV anser att beräkningen bör göras utifrån ett genomsnitt för båda grupperna.

I Tabell 6 redovisas TLV:s beräkningar av kostnader för sjukskrivning vid de olika behandlingsalternativen.

Tabell 6 Beräkningar av indirekta kostnader

	<b>Xiapex</b>	<b>Kirurgi</b>	<b>Nål</b>
Antal sjukskrivningsdagar	6	32	5
Total kostnad	3 019 kr	16 099 kr	2 515 kr

### 3 Resultat – Kostnad per behandlad led

I detta kapitel presenteras resultaten av TLV:s respektive företagets kostnadsberäkningar. TLV:s grundscenario, det vill säga den skattning av kostnaderna för de olika behandlingsalternativen som TLV bedömer som mest trolig, redovisas i stycke 3.1. och en känslighetsanalys redovisas i stycke 3.2.

Företagets grundscenario redovisas i stycke 3.3 och företagets känslighetsanalyser redovisas i stycke 3.4.

#### 3.1 TLV:s grundscenario

I Tabell 7 presenteras resultatet av analysen med de antaganden som TLV bedömer som mest troliga.

Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario:

- den direkta effekten antas vara lika för samtliga behandlingsalternativ,
- analysen tar inte hänsyn till eventuella skillnader i recidivfrekvens mellan de tre olika behandlingsalternativen (Xiapexbehandling, kirurgisk behandling och nålbehandling),
- beräkningen av kostnader för sjukfrånvaro är ett uppskattat genomsnitt och varierar mycket från patient till patient i klinisk vardag,
- sjukvårdens kostnader baseras på kostnader i Västra Götalandsregionen, och kan variera mellan olika landsting.

Tabell 7 Resultat i TLV:s grundscenario

	Xiapex	Kirurgi	Nål
Läkemedelskostnad	9 960 kr		
Övriga sjukvårdskostnader	12 594 kr	25 797 kr	9 425 kr
<b>Sjukvårdskostnader, totalt</b>	<b>22 554 kr</b>	<b>25 797 kr</b>	<b>9 425 kr</b>
Indirekta kostnader (kostnader för sjukfrånvaro)	3 019 kr	16 099 kr	2 515 kr
<b>TOTALT</b>	<b>25 573 kr</b>	<b>41 896 kr</b>	<b>11 940 kr</b>

TLV bedömer att den bästa uppskattningen av kostnaden för Xiapexbehandling per behandlad led är 25 573 kronor. Det kan jämföras med 41 896 kronor per behandlad led med kirurgi och 11 940 kronor per behandlad led med nål.

**TLV:s bedömning:** Resultatet av analysen visar att behandling med Xiapex är förknippad med lägre kostnader för samhället än kirurgisk behandling, men högre kostnader än nålbehandling.

Nålbehandling är tydligt billigare än behandling med Xiapex eller kirurgi. Detta beror på att ingreppet i sig är mycket billigt, samtidigt som sjukskrivningsperioden vid nålbehandling generellt är kort.

Resultatet av analysen indikerar att 2,14 nålbehandlingar kan göras innan kostnaden blir lika hög som för en Xiapexbehandling, vilket innebär att patienten kan behandlas två gånger med nålbehandling för samma kostnad som en Xiapexbehandling.



Både nålbehandling och Xiapexbehandling är förknippade med förhållandevis kort sjukskrivningsperiod. Görs analysen ur ett sjukvårdsperspektiv, det vill säga utan att räkna med kostnader för sjukfrånvaro, så framstår fortfarande nålbehandling som det klart billigaste behandlingsalternativet (cirka 16 000 kronor billigare än kirurgisk behandling och cirka 13 000 kronor billigare än Xiapexbehandling).

Sjukskrivningsperioden är mycket individuell och beror förutom på vilken typ av behandling som väljs, på typ av arbete och sjukdomens svårighetsgrad hos patienten.

### 3.2 TLV:s känslighetsanalyser

I CORD-I behövdes i genomsnitt 1,5 injektioner Xiapex för att uppnå tillräckligt behandlingsresultat. Det är dock troligt att det finns en inlärningskurva för behandlande läkare och att färre injektioner krävs per behandlad led i takt med att de blir skickligare på att använda läkemedlet.

De experter som TLV tillfrågat och som i dagsläget använder Xiapex uppskattar att de i genomsnitt behöver 1,2 injektioner per behandlad led.

I Tabell 8 presenteras en känslighetsanalys där 1,2 injektioner per led behövs istället för 1,5 som används i grundanalysen.

Tabell 8 Resultat av känslighetsanalys där 1,2 injektioner Xiapex behövs per behandlad led

	Xiapex	Kirurgi	Nål
Läkemedelskostnad	7 968 kr		
Övriga sjukvårdskostnader	10 692 kr	25 797 kr	9 425 kr
<b>Sjukvårdskostnader, totalt</b>	<b>18 660 kr</b>	<b>25 797 kr</b>	<b>9 425 kr</b>
Indirekta kostnader (kostnader för sjukfrånvaro)	2 415 kr	16 099 kr	2 515 kr
<b>TOTALT</b>	<b>21 075 kr</b>	<b>41 896 kr</b>	<b>11 940 kr</b>

Företaget anser också att antalet injektioner som behövs för att uppnå effekt i dagsläget är färre än det som ursprungligen rapporterades i CORD I. Enligt CORD I som publicerades 2009 behövdes 1,5 injektioner. Företaget menar att det i dagsläget behövs färre injektioner nämligen 1,08. Som stöd för detta anför företaget att det finns två nyligen genomförda journalstudier på användningen i klinisk vardag. Dessa två journalstudier har presenterats som poster respektive som Powerpoint presentation på två konferenser (11) (12). Enligt företaget beror den minskade mängden injektioner på att man i dagsläget använder anestesi när man rupturerar strängen och leden rätas ut och att detta inte var möjligt i CORD I-studien. Att använda anestesi vid procedurer ökar chanserna för lyckad uträtning av fingret menar företaget.

**TLV:s bedömning:** Eftersom de två journalstudierna inte har publicerats som vetenskapliga artiklar utan som poster respektive presentation innebär det att dessa inte har granskats på samma sätt som publicerade artiklar. Det är även svårt för TLV att granska studierna pga den begränsade information som finns tillgänglig. TLV beaktar därför inte dessa studier.

### 3.3 Företagets grundscenario

I Tabell 9 redovisas resultatet av företagets analys. Företaget har inte gjort någon analys där de jämför Xiapex med nålbehandling, utan jämför endast Xiapex med kirurgisk behandling.

Tabell 9 Resultat av företagets grundscenario

	Xiapex	Kirurgi
Läkemedelskostnad	9 960 kr	
Övriga sjukvårdskostnader	12 017 kr	25 797 kr
<b>Sjukvårdskostnader, totalt</b>	<b>21 977 kr</b>	<b>25 797 kr</b>
Indirekta kostnader (kostnader för sjukfrånvaro)	3 159 kr	16 847 kr
<b>TOTALT</b>	<b>25 136 kr</b>	<b>42 644 kr</b>

**TLV:s bedömning:** TLV:s beräkning av kostnader i samband med behandling med Xiapex respektive kirurgi skiljer sig endast marginellt åt från företagets.

TLV bedömer att vid de tillfällen som patienten behöver mer än en injektion Xiapex vid varje behandlingscykel så är det troligt att patienten gör besöket hos arbetsterapeut innan man kan göra bedömningen att patienten behöver ytterligare en injektion. Därför är sjukvårdskostnaderna som uppkommer i samband med Xiapexbehandling något högre i TLV:s analys än i företagets. Vidare är kostnaderna för sjukskrivningar i samband med behandling något högre i företagets analys eftersom deras beräkning baseras på olika löner för män och kvinnor medan TLV baserar sin beräkning på en genomsnittlig lön för båda grupperna.

### 3.4 Företagets känslighetsanalyser

Företaget har gjort ett antal känslighetsanalyser.

Bland annat presenterar företaget en analys av kostnad per *framgångsrikt* behandlad led, där de använder resultatet från CORD I-studien vad gäller lyckandefrekvensen av behandlade leder. I CORD-I behandlades 203 patienter, varav 130 patienter nådde det primära effektmåttet om fem graders kontraktur eller mindre, vilket ger en lyckandefrekvens på cirka 64 procent. Företaget antar att lyckandefrekvensen är lika för kirurgibehandling.

Eftersom man kan behandla flera leder i samma hand vid en och samma operation, men endast en led vid varje ingrepp med Xiapex, menar företaget att det är av intresse att göra analyser också på kostnader per behandlad hand. Företaget presenterar därför beräkningar för kostnaden per behandlad hand och kostnad per framgångsrikt behandlad hand. Uppgifter om antalet injektioner som används per behandlad hand finns dock inte i CORD-I och för att beräkna antalet behandlande händer och antalet framgångsrikt behandlade händer använder företaget därför uppgifter från en retrospektiv studie (13) på amerikanska kliniker som är publicerad som poster vid en konferens. Studien hade dock inte kravet om reduktion till 0-5 graders kontraktur för att definiera lyckad behandling, utan det räckte att patienten och den behandlande läkaren uppgav att de var nöjda med resultatet för att det skulle klassas som en lyckad behandling.

I Tabell 10 presenteras företagets känslighetsanalyser. Siffrorna baseras på resultatet av TLV:s grundanalys, där även en jämförelse mot nålbehandling ingår.

Tabell 10 Resultat av känslighetsanalyser

	Xiapex	Kirurgi	Nål
Kostnad per led	25 572 kr	41 896 kr	11 940 kr
Kostnad per framgångsrikt behandlad led	39 932 kr	65 422 kr	18 646 kr
Kostnad per hand	30 686 kr	41 896 kr	11 940 kr
Kostnad per framgångsrikt behandlad hand	47 918 kr	65 422 kr	18 646 kr

**TLV:s bedömning:** TLV anser att det är intressant att studera kostnader per framgångsrikt behandlad led. Att applicera lyckandefrekvensen från CORD-I på andra behandlingsmetoder än Xiapex medför dock ytterligare osäkerhet till analysen, eftersom CORD-I endast studerade Xiapexbehandling.

Analysen för kostnad per behandlad hand är också behäftad med stora osäkerheter. Blazar (13) är inte en publicerad vetenskaplig artikel utan är endast en poster, vilket innebär att den inte har granskats på samma sätt som publicerade artiklar. Dessutom har den inte någon tydlig definition av en lyckad behandling och den speglar heller inte svenska förhållanden.

Studien har därför lågt bevisvärde och TLV anser att en analys som baseras på Blazar (13) innebär stora ytterligare osäkerheter.

### 3.5 Samlad bedömning av resultaten

Det är svårt att på gruppnivå avgöra vilket behandlingsalternativ som är det mest relevanta jämförelsealternativet till Xiapex, eftersom de olika alternativens lämplighet varierar med egenskaper hos den enskilda patienten (till exempel grad av kontraktur, sjukdomens aggressivitet, ålder och behov av sjukskrivning).

En annan faktor som påverkar valet av jämförelsealternativ är recidivfrekvensen för de olika behandlingsalternativen. EMA har bedömt att recidivfrekvenserna är liknande för Xiapex och kirurgisk behandling. Mot bakgrund av den evidens som finns tillgänglig idag bedömer dock TLV att det är svårt att uttala sig om recidivfrekvensen för Xiapex i förhållande till såväl kirurgisk behandling som nålbehandling. Det saknas nämligen studier som direkt jämför de olika behandlingsalternativen med varandra. Dessutom finns inte en allmänt vedertagen definition av recidiv, vilket gör att olika definitioner används i olika studier.

TLV anser att den analys som företaget gjort är behäftad med stora osäkerheter. Företaget har endast jämfört Xiapex mot kirurgisk behandling och enbart lämnat in en kostnadsjämförelse. De har antagit likvärdig effekt mellan Xiapexbehandling och kirurgisk behandling. Då det inte finns några direkt jämförande studier mellan Xiapex och de andra behandlingsalternativen är ett sådant antagande förknippat med osäkerhet. EMA drar dock i sin Assessment report (utredningsprotokoll) slutsatsen att Xiapexbehandling, kirurgisk behandling och nålbehandling ger upphov till jämförbar medicinsk effekt. Givet den osäkerhet som finns gällande effekten så bedömer TLV att det i nuläget är godtagbart att begränsa analysen till att endast beakta kostnader som uppkommer i samband med de olika behandlingarna. När mer evidens finns tillgänglig gällande effekten bör analysen uppdateras.

Ett resultat av TLV:s utredning är att en patient som är lämplig för nålbehandling kan behandlas två gånger med nål för samma kostnad som en Xiapexbehandling.

För de patienter som har en mild form av sjukdomen men som ändå har besvär och dessutom har en palpabel sträng så förefaller nålbehandling vara det mest kostnadseffektiva alternativet. Detta beror på att ingreppet i sig är billigt, samtidigt som sjukskrivningsperioden generellt är kort.

Vid val av behandlingsmetod är det således viktigt att ta hänsyn till individuella förutsättningar för den enskilda patienten. Förutom medicinska aspekter bör man beakta patientens förväntade sjukskrivningsperiod. Nålbehandling och Xiapexbehandling är generellt förknippade med kortare sjukskrivningsperiod än kirurgisk behandling. För de patienter som saknar palpabel sträng är dock kirurgi den enda möjliga behandlingen. Kirurgisk behandling förefaller även vara mer lämplig än de andra behandlingsalternativen vid aggressivare former av sjukdomen.

### **3.6 Osäkerhet i resultaten**

TLV bedömer att resultaten i kunskapsunderlaget är behäftade med stora osäkerheter. Då det inte finns några studier som direkt jämför effekten mellan Xiapex och övriga behandlingsalternativ så vet vi mycket lite om hur de olika behandlingsalternativen förhåller sig till varandra vad gäller medicinsk effekt och biverkningsprofil. Analysen baseras därför på indirekta jämförelser vilket gör den osäker. Vi vet dessutom mycket lite om recidivfrekvenserna för de olika ingreppen vilket tillför ytterligare osäkerhet i analysen.

## 4 Kommentarer från vetenskapliga experter och myndigheter

---

Synpunkter från SBU:

”Generellt tycker vi att utvärderingen är bra. Vi håller med, såsom TLV framhåller, att kostnadsjämförelser mellan Xiapex och kirurgisk respektive nålbehandling blir osäker eftersom Xiapex i de tre randomiserade prövningarna bara jämförts med placebo. Jämförelse av recidivfrekvens ter sig speciellt osäker.

- Den hälsoekonomiska analys som företaget lämnat in jämför kostnader mellan Xiapex och kirurgisk behandling. Vi håller med de kliniska experterna att ett rimligare jämförelsealternativ är nålbehandling där patientgruppen i fråga blir mer jämförbar med lindrigare sjukdom men också palpabel sträng. TLV:s beräkning som jämför med nålbehandling ter sig därför rimligare.
- Som TLV skriver är siffrorna över antalet sjukskrivningsdagar osäkra vilket gör hela analysen osäker eftersom detta har relativt stor påverkan på analysen.
- Under 3.5 skriver man att ”för patienter med mild form av sjukdomen och palpabel sträng förefaller nålbehandling vara det mest kostnadseffektiva alternativet men att nålbehandling förefaller mindre lämpligt vid aggressivare sjukdom. SBU menar att Xiapex troligen inte heller är lämplig vid aggressivare sjukdom.”

Synpunkter från Socialstyrelsen:

”Ur TLV:s hälsoekonomiska underlag avseende Xiapex framgår att i kliniska studier är Xiapex endast jämfört mot placebo. Evidens angående effekt och förekomst av recidiv för Xiapex kontra andra behandlingsalternativ saknas. Tillförlitliga långtidsdata angående recidivfrekvensen efter behandling med Xiapex är begränsade. Direkta head-to-head studier med andra behandlingsalternativ (kirurgisk behandling, perkutan nålfasciotomi), med tydliga inklusionskriterier och mätmetoder för kontraktur samt standardiserade definitioner av recidiv, vore därför av väsentligt värde för att kunna bedöma Xiapex plats avseende behandlingen av Dupuytrens kontraktur. Analysen bygger på att effekten vid samtliga behandlingsalternativ är likvärdiga och om så är fallet vet vi ju inte idag eftersom jämförande studier saknas. Recidivfrekvensen kan ju skilja och påverka kostnadseffektiviteten. Vi håller därför med TLV att när mer evidens finns bör analysen uppdateras.”

Synpunkter från Läkemedelsverket:

”Läkemedelsverket instämmer med TLVs bedömning att både kirurgi och nålbehandling kan vara relevanta jämförelsealternativ för xiapexinjektionsbehandling och att den hälsoekonomiska analysen osäkerhet ökar i avsaknad av direkt jämförande studier. Den presenterade modellen bygger på ett antagande om likvärdig effekt, bieffekt och recidivprofil för de olika behandlingarna. Läkemedelsverket håller med om att den samlade bedömningen (3.5) att analysen bör uppdateras när mer evidens finns tillgängliga.

**TLV:s kommentar:** De kommentarer som inkommit från SBU, Socialstyrelsen och Läkemedelsverket stämmer överens med TLV:s bedömning.

## 5 Referensförteckning

1. **Rijssen, Annet Laura van.** *Percutaneous Needle Fasciotomy for Dupuytren's Disease: Report on a Randomized Clinical Trial and Related Research.* Groningen : RIJKSUNIVERSITEIT GRONINGEN, 2012.
2. **Badalamente MA, Hurst LC.** *Efficacy and safety of injectable mixed collagenase subtypes in the treatment of Dupuytren's contracture.* *J Hand Surg Am.* 2007 Jul-Aug;32(6):767-74.
3. **Hurst LC, Badalamente MA, Hentz VR, Hotchkiss RN, Kaplan FT, Meals RA, Smith TM, Rodzvilla J och Group., CORD I Study.** *Injectable collagenase clostridium histolyticum for Dupuytren's contracture.* *N Engl J Med.* 2009 Sep 3;361(10):968-79.
4. **Gilpin D, Coleman S, Hall S, Houston A, Karrasch J, Jones N.** *Injectable collagenase Clostridium histolyticum: a new nonsurgical treatment for Dupuytren's disease.* *J Hand Surg Am.* 2010 Dec;35(12):2027-38.
5. **Hindocha S, Stanley JK, Watson S, Bayat A.** *Dupuytren's diathesis revisited: Evaluation of prognostic indicators for risk of disease recurrence.* *J Hand Surg Am.* 2006 Dec;31(10):1626-34.
6. **Crean SM, Gerber RA, Le Graverand MP, Boyd DM, Cappelleri JC.** *The efficacy and safety of fasciectomy and fasciotomy for Dupuytren's contracture in European patients: a structured review of published studies.* *J Hand Surg Eur Vol.* 2011 Jun;36(5):396-407.
7. **Chen NC, Srinivasan RC, Shauver MJ, Chung KC.** *A systematic review of outcomes of fasciotomy, aponeurotomy, and collagenase treatments for Dupuytren's contracture.* *Hand (N Y).* 2011 Sep;6(3):250-5.
8. **Pharmaceuticals, Auxilium.** Studie AUX-CC-860 (CORDLESS). [Online] <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00954746>.
9. **Chen NC, Shauver MJ, Chung KC.** Cost-Effectiveness of Open Patial Fasciectomy, Needle Aponeurotomy, and Collagenase Injection for Dupuytren's Contracture. *J hand Surg Am.* 36 (11) 1826-1834, 2011.
10. **James, M, St Leger, S och Rowsell, K.** Prioritising elective care: a cost utility analysis of orthopaedics in the north west of England. *Epidemiol Community Health.* 50, 1996.
11. **Skodny P, Mackowiak JI, Peimer C.** *Efficacy and Effectiveness of Collagenase Clostridium Histolyticum for Dupuytren's Contracture.* *Value in Health.* 2011;14(7):A302. [Poster presenterad på International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, 2011]. Madrid
12. **Peimer C, Skodny P, Mackowiak J.** Presentation på 2012 Annual Meeting of the American Association for Hand Surgery (AAHS) som hölls samtidigt som 42nd Annual Meeting of the American Society for Reconstructive Microsurgery (ASRM) och 2012 Annual Meeting of the American Society for Peripheral Nerve (ASPN). Las Vegas
13. **Blazar PE et al.** *Resource use associated with collagenase clostridium histolyticum for dupuytren's contracture in actual practice.* Poster presenterad på konferensen American Society for surgery of the hand (ASSH), Las Vegas, USA : u.n., 2010.

# Bilagor

## Bilaga 1 Introduktion till hälsoekonomisk utvärdering

---

### Vad är hälsoekonomi?

Hälsoekonomi används för att analysera hälsa och sjukvård ur ett nationalekonomiskt perspektiv. Nationalekonomins utgångspunkt är att resurserna i samhället är begränsade och att man därför inte kan tillfredsställa alla behov och önskemål. Inom vården blir detta allt mer tydligt i takt med att medicinska teknologier blir mer avancerade och därmed också mer resurskrävande, samtidigt som efterfrågan på vård ökar. Med hjälp av ekonomiska metoder kan man utvärdera olika hälsoinsatser och på så sätt få ett bättre underlag för att prioritera mellan alternativen.

### Vad är hälsoekonomisk utvärdering?

Hälsoekonomisk utvärdering är ett verktyg för att bedöma kostnader och hälsoeffekter i samband med resursanvändning inom hälso- och sjukvården. Vanligtvis vill man genom hälsoekonomiska utvärderingar få reda på om en medicinsk behandling är kostnadseffektiv eller inte, det vill säga om behandlingen kostar en för samhället rimlig summa pengar i förhållande till de hälsovinster som den ger. Målet är dock inte att spara pengar, utan att använda de resurser som finns tillgängliga på ett sätt som ger så mycket hälsa som möjligt åt befolkningen. Detta brukar avgöras genom en så kallad kostnadseffektivitetsanalys, där kostnader som är förknippade med en insats vägs mot dess effekter.

Kostnadseffektivitet är ett relativt begrepp och för att kunna uttala sig om huruvida en behandling är kostnadseffektiv eller inte krävs ett alternativ att jämföra med. Jämförelsealternativet kan till exempel vara en läkemedelsbehandling, annan sjukvård eller ingen behandling alls. Med hjälp av en kostnadseffektivitetsanalys kan man på så sätt jämföra en ny, dyrare och effektivare behandlingsform med en traditionell behandling och därigenom få svar på frågan om den nya metoden är värd den ökade kostnaden jämfört med den traditionella behandlingen, och även jämfört med andra insatser i vården.

### Livskvalitet och överlevnad ställs mot kostnader

Vanligtvis skiljer man mellan fyra olika typer av hälsoekonomiska utvärderingar. Samtliga mäter kostnader i kronor och ören, medan hälsoeffekter kan mätas på olika sätt. Vilken metod som är lämpligast att använda styrs av frågeställningen för analysen och av tillgången på data.

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

De tre övriga analysmetoderna är egentligen varianter på samma metodik. I *kostnadseffektanalysen* värderas hälsoeffekter i till exempel antal 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.