

Nationella riktlinjer för vård vid multipel skleros (MS)

**Hälsoekonomiskt underlag
Bilaga**

Innehåll

Inledning	3
Läkemedelsbehandling vid svåra akuta skov	4
Läkemedelsbehandling vid skovvis MS/CIS	8
Läkemedelsbehandling vid skovvis MS	19
Insättning av sjukdomsmodifierande behandling vid klinisk isolerat syndrom (CIS)/första MS-skovet	40
Botulinumtoxininjektion vid svår överaktiv blåsdysfunktion vid MS	44

Inledning

Institutet för hälso- och sjukvårdsekonomi (IHE) har på uppdrag av Socialstyrelsen tagit fram det hälsoekonomiska underlaget tillsammans med Socialstyrelsens experter. I bilagan finns ytterligare information om hur det hälsoekonomiska underlaget tagits fram.

Läkemedelsbehandling vid svåra akuta skov

Bedömd rad: MS 8

Tillstånd: MS, svåra akuta skov

Åtgärd: Behandling med plasmaferes

Jämförelsealternativ: Bästa omvårdnad

Sammanfattande bedömning

Beräkningar visar att kostnaden per vunnet QALY är måttlig eller till och med kan vara kostnadsbesparande. Beräkningarna bygger dock på en mycket liten klinisk prövning och en extrapolering av effekten över hela skovsdurationen.

Arbetsmetod

Den hälsoekonomiska litteratursökningen gav inte tillräckliga underlag för att dra slutsatser kring kostnadseffektiviteten av plasmaferes vid svåra akuta skov jämfört med bästa omvårdnad (utan aktiv intervention).

I den medicinska granskningen av plasmaferes jämfört med placebo visas att det finns begränsat vetenskapligt underlag som indikerar att behandling med plasmaferes mot svåra akuta skov leder till en förbättring på effektmåttan TND (Target neurologic deficit) och EDSS [1–3].

Eftersom det finns vetenskapligt underlag för att plasmaferes har en positiv effekt på sjukdomsförloppet vid svåra akuta skov genomfördes en enkel hälsoekonomisk kalkyl för att belysa betydelsen för kostnader och patientnytta av en sådan åtgärd. I analysen jämfördes förväntad effekt på sjukdomens svårighetsgrad mätt i EDSS, resursanvändning i sjukvården, samhällskostnader och patientnytta i två scenarier. I det första scenariot erhöll patienterna behandling med plasmaferes och i det andra scenariot erhöll patienterna ingen aktiv behandling, utan bästa omhändertagande.

Kostnadseffektivitet av plasmaferes

Antaganden för analysen

Effekt

Effekten av behandling med plasmaferes på kort sikt beskrivs i den kliniska studien av Weinshenker m.fl. [3] där 11 patienter (varav 6 med MS och 5 med andra demyeliniserande sjukdomar) randomiserades till behandling med plasmaferes i 14 dagar, och 11 patienter (varav 6 med MS och 5 med andra demyeliniserande sjukdomar) erhöll ”låtsas-plasmaferes” varav en lämnade studien.

Som visas i tabell 1 så svarar 4 av 11 patienter i behandlingsarmen på behandling med plasmaferes och dessa patienter får en genomsnittlig förbätt-

ring av EDSS på 0,55 på 14 dagar. Patienterna i placeboarmen erhåller en motsvarande förbättring av EDSS på 0,05 då endast 1 av 10 patienter förbättras med 0,5 EDSS. Baserat på klinisk erfarenhet så uppskattas att ett svårt skov pågår i genomsnitt 6 månader. Om man antar att effekten av behandling är linjär så förbättras patienterna i behandlingsarmen i genomsnitt 6,6 i EDSS ($0,55 \cdot 2 \cdot 6$) och 0,6 i placeboarmen ($0,05 \cdot 2 \cdot 6$) över 6 månader, vilket leder till en placebojusterad effekt på EDSS på 6,0. Patienterna i studien hade i genomsnitt en EDSS-nivå på 7,5 när de påbörjade behandling och de skulle därför enligt dessa antaganden gå ner till en EDSS-nivå på 1,5 under en 6-månadersperiod efter behandling med plasmaferes.

Tabell 1. Behandlingseffekt plasmaferes

	Plasmaferes	Placebo	p-värde
Antal patienter	11	10	
Förändring i EDSS (medel +/- SD)	-0,55 +/- 0,85	-0,05 +/- 0,158	0,066
Förbättring i EDSS efter 14 dagar			
0,0	7	9	
0,5	0	1	
1,0	2	0	
1,5	1	0	
2,0	0	0	
2,5	1	0	

Livskvalitet

I en studie av Kobelt m.fl. [4] skattas den genomsnittliga livskvaliteten mätt i EQ-5D till 0,373 för EDSS-nivå 7 och till 0,047 för EDSS-nivå 8–9 utifrån en svensk kohort. Ett genomsnitt av dessa värden antas motsvara livskvalitetsvikten för EDSS 7,5, se tabell 2. På samma sätt antas ett genomsnitt av livskvaliteten för EDSS 0 till 1 och för EDSS 2 motsvara EDSS-nivån 1,5 samt att genomsnittet för EDSS 4 och 5 motsvarar livskvaliteten för EDSS 4,5. Om plasmaferesbehandlade patienter går från EDSS 7,5 till 1,5 skulle detta innebära en förbättring av livskvaliteten från 0,21 till 0,761, det vill säga med 0,551.

Kostnader

Kobelt m.fl. [4] har även skattat den årliga kostnaden för direkta kostnader (såsom övriga behandlingskostnader utöver kostnaden för behandling med plasmaferes), informell vård och indirekta kostnader (produktionsbortfall) som föreligger vid olika EDSS-nivåer. Kostnaderna angavs i euro och har räknats om till kronor med den då använda växelkursen (2005 euro: €1 = 9,25 SEK) samt inflationsjusterats till nuvarande penningvärde (KPI=114,1). Tabellen nedan redovisar dessa kostnader för olika EDSS-nivåer. Motsvarande genomsnittsberäkningar som gjordes för att erhålla livskvaliteten för EDSS 1,5, 4,5 och 7,5 har även tillämpats för kostnader.

Tabell 2. Kostnader per patient och år och livskvalitet i EQ-5D vid olika EDSS-nivåer

EDSS-nivå	Direkta kostnader	Informell vård	Indirekta kostnader	Totala kostnader	Nytta
1,5	54 196	7 763	87 215	149 174	0,761
4,5	145 232	26 560	178 757	350 549	0,597
7,5	607 540	101 184	318 691	1 027 415	0,210

Resultat

Se tabell 3 för en resultatöversikt. Den direkta behandlingsskostnaden för plasmaferes uppskattas till 125 000 kronor per patient och behandling (fem plasmafereser, sju dagar ineliggande, en central venkateter (CVK), baserat på klinisk erfarenhet¹. I fall man antar att det relevanta behandlingsalternativet inte innebär någon plasmaferesbehandling men en lika lång sjukhusvistelse (sju dagar ineliggande), så blir den direkta kostnaden för behandlingsalternativet 29 875 kronor per patient (intagning på vårdavdelning: 1 511 kr + kostnad för sju omvårdnadsdagar: 7*4 052 kr). Den totala genomsnittliga kostnaden under sex månader för en patient behandlad med plasmaferes som förbättras från EDSS 7,5 till EDSS 1,5 blir enligt dessa uppskattningar 419 147 kronor ($125\,000\text{ kr} + ((1\,027\,415\text{ kr} + 149\,174\text{ kr})/2)*6/12$). På samma sätt blir den totala genomsnittliga kostnaden under sex månader 543 583 kronor per patient ($29\,875\text{ kr} + (1\,027\,415\text{ kr}*6/12)$) som inte behandlas med plasmaferes och stannar kvar på EDSS 7,5. Att behandla med plasmaferes kostar således 124 436 kronor mindre per patient sett över sex månader jämfört med ingen aktiv behandling. Mätt i livskvalitetsjusterade levnadsår resulterar behandling med plasmaferes i en genomsnittlig livskvalitetsvikt på 0,486 ($(0,761+0,21)/2$) och därmed en vinst på 0,138 QALY ($(0,486-0,21)*6/12$) sett över ett sexmånadersperspektiv. Behandling med plasmaferes är således kostnadsbesparande jämfört med ingen aktiv behandling då man antar att patienterna erhåller en förbättrad återhämtning av ett svårt skov under sex månader.

Ifall man i stället antar att skovdurationen är tre månader och att effekten av behandling fortfarande är linjär så förbättras patienterna i behandlingsarmen i genomsnitt 3,3 i EDSS ($0,55*2*3$) och 0,3 i placeboarmen ($0,05*2*3$), vilket leder till en placebojusterad förbättring av EDSS på 3. Patienterna i studien hade i genomsnitt en EDSS-nivå på 7,5 när de påbörjade behandling och de skulle därför enligt dessa antaganden gå ner till en EDSS-nivå på 4,5 efter behandling med plasmaferes. Detta innebär en förbättring av livskvaliteten från 0,21 till 0,597 och således en genomsnittlig livskvalitetsvikt på 0,404 ($(0,597+0,21)/2$). Detta innebär en vinst på 0,05 QALY ($(0,404-0,21)*3/12$) för plasmaferesbehandling sett över tre månader. Med samma antaganden som tidigare blir den totala genomsnittliga kostnaden under tre månader för en patient behandlad med plasmaferes som förbättras från EDSS 7,5 till EDSS 4,5 297 246 kronor ($125\,000\text{ kr} + ((1\,027\,415\text{ kr} + 350\,549\text{ kr})/2)*3/12$). På samma sätt blir kostnaden under tre månader 286 729 kro-

¹ Uppskattning gjord av Håkan Widner, Neurologiska kliniken SUS Lund.

nor per patient (29 875 kr + (1 027 415 kr*3/12)) som inte behandlas med plasmaferes och stannar kvar på EDSS 7,5. Att behandla med plasmaferes kostar således 10 517 kronor mer per patient sett över 3 månader jämfört med ingen aktiv behandling. Kostnaden per QALY under antagandet att patienterna som behandlas med plasmaferes erhåller en förbättrad återhämtning av ett svårt skov under 3 månader är 210 340 kronor (10 517 kr/0,05).

Då man extrapolerar effekten över hela skovsdurationen resulterar dessa beräkningar i en ICER på 210 340 kronor eller i en kostnadsbesparing då man jämför behandling med plasmaferes mot ingen aktiv behandling beroende på om skovsdurationen är tre eller sex månader. Styrkan i dessa beräkningar är att de utgår ifrån signifikanta effekter hämtade från en klinisk prövning, medan svagheten är att de bygger på antaganden om att effekten av plasmaferesbehandling kan extrapoleras över tid.

Tabell 3. Resultat

	Plasmaferes	Placebo
Livskvalitet i EQ-5D		
Vid behandlingsstart (årlig)	0,210	0,210
Vid 3 månader	$((0,597+0,21)/2)*3/12=0,101$	$0,210*3/12=0,053$
Vid 6 månader	$((0,761+0,21)/2)*6/12=0,243$	$0,210*6/12=0,105$
Kostnader (SEK)		
För skovbehandling	125 000	29 875
För 3 månaders vård	$125\ 000+(((1\ 027\ 415+350\ 549)/2)*3/12)=297\ 246$	$29\ 875+(1\ 027\ 415\text{ kr}*3/12)=286\ 729$
För 6 månaders vård	$125\ 000+(((1\ 027\ 415+149\ 174)/2)*6/12))=419\ 147$	$29\ 875+(1\ 027\ 415*6/12))=543\ 583$
ICER		
Vid 3 månader	10 517 kr/0,05=210 340 kr	
Vid 6 månader	Lägre kostnad, högre QALY	124 436 kr/0,138=901 710 kr

Referenser

1. Cortese, I, Chaudhry, V, So, YT, Cantor, F, Cornblath, DR, Rae-Grant, A. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2011; 76(3):294-300.
2. Weiner, HL, Dau, PC, Khatri, BO, Petajan, JH, Birnbaum, G, McQuillen, MP, et al. Double-blind study of true vs. sham plasma exchange in patients treated with immunosuppression for acute attacks of multiple sclerosis. *Neurology*. 1989; 39(9):1143-9.
3. Weinshenker, BG, O'Brien, PC, Petterson, TM, Noseworthy, JH, Lucchinetti, CF, Dodick, DW, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Annals of neurology*. 1999; 46(6):878-86.
4. Kobelt, G, Berg, J, Lindgren, P, Jonsson, B, Stawiarz, L, Hillert, J. Modeling the cost-effectiveness of a new treatment for MS (natalizumab) compared with current standard practice in Sweden. *Multiple sclerosis*. 2008; 14(5):679-90.

Läkemedelsbehandling vid skovvis MS/CIS

Bedömd rad: MS 9-12

Tillstånd: MS, skovvis eller kliniskt isolerat syndrom (CIS)

Åtgärd: Behandling med interferon beta (rad MS 9), behandling med glatirameracetat (rad MS 10), behandling med dimetylfumarat (rad MS 11), behandling med teriflunomid (rad MS 12).

Jämförelsealternativ: Ingen läkemedelsbehandling

Sammanfattande bedömning

Underlaget från den hälsoekonomiska litteraturgenomgången är otillräckligt för att kunna dra några säkra slutsatser avseende kostnadseffektiviteten förknippad med läkemedelsbehandling med interferon beta och glatirameracetat vid skovvis MS.

TLV:s beslutsunderlag för interferon beta, teriflunomid och dimetylfumarat visar att TLV inte kan skilja dessa preparat åt avseende effekternas storlek, och de små prisskillnader som finns kan motiveras för att tillhandahålla en önskvärd sortimentsbredd. Dessa läkemedel ingår i läkemedelsförmånerna, glatirameracetat med villkoret att interferon beta inte anses vara ett lämpligt behandlingsalternativ.

Socialstyrelsens modellanalys använder en och samma kostnadseffektivitetsmodell för alla behandlingar och antar att patientkaraktäristika är lika för första linjens behandlingar. Modellresultaten visar att interferon beta är mer effektivt och mindre kostsamt jämfört med ingen behandling, och att glatirameracetat, dimetylfumarat och teriflunomid har en hög kostnad per vunnet QALY.

Arbetsmetod

Litteraturgenomgång

Socialstyrelsen har genomfört en litteratursökning i Pubmed samt Cochrane Library avseende hälsoekonomiska studier för att bedöma kostnader och effekter av läkemedelsbehandling vid skovvis MS/CIS. Sökstrategin använde samma sökord för att identifiera tillstånd och åtgärd som den medicinska litteraturgenomgången, samt sökord för att fånga hälsoekonomiska utvärderingar (dokumentation för litteratursökning sidan 11). Litteratursökningen genererade 212 referenser. Baserat på granskning av titel och abstrakt för dessa referenser bedömdes tre studier vara relevanta för fullständig genomgång.

I underlaget ingår också gällande beslutsunderlag från Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV [1]. Dessa underlag kan begäras ut från TLV eller Socialstyrelsen.

Modellanalys

Enligt den medicinska litteraturgenomgången finns det ett måttligt till starkt vetenskapligt underlag för att behandling med interferon beta, glatirameracetat, dimetylfumarat och teriflunomid medför en minskad skovfrekvens hos patienter med skovvis MS. Litteratursökningen visar också att det finns ett måttligt till starkt vetenskapligt underlag för att behandling med dimetylfumarat och teriflunomid leder till en minskad andel patienter med bestående 12 veckors progression jämfört med placebo. Mot bakgrund av detta genomfördes en hälsoekonomisk modellanalys för att belysa betydelsen för kostnader och patientnytta av dessa åtgärder jämfört mot ingen behandling.

För analysen användes en hälsoekonomisk modell för MS, ”The IHE Multiple Sclerosis Health-Economic Model”. Modellen simulerar kostnader (för behandling och kostnader till följd av MS ur ett samhällsperspektiv), levnadsår, sjukdomsprogression, skov och livskvalitet för olika behandlingar för en tjugofemårsperiod. Levnadsår och livskvalitet vägs ihop till QALY, ett mått på patientnytta. Kostnader och QALY jämförs mellan behandlingsalternativen för att dra slutsatser kring kostnadseffektiviteten. En mer detaljerad beskrivning av modellen samt en redovisning av kostnader och livskvalitetsdata som modellen laddats med för simuleringar inom ramen för Socialstyrelsens nationella riktlinjer återfinns som bilaga sist i det hälsoekonomiska underlaget.

Resultat

Resultat från granskning av artiklar

Granskningen av de publicerade artiklarna visar att det finns resultat från hälsoekonomiska utvärderingar med relevanta jämförelser för Socialstyrelsens nationella riktlinjer. Tabell 1 sammanfattar metod och resultat för de granskade artiklarna.

Tabell 1. Översikt över granskade studier

Studie	Frågeställning/design	Kostnader	Effektmått	Resultat	Kommentar
Förf Årtal [Ref]	Utvärdering a) Intervention b) Jämförelse Design Tidsperspektiv Diskontering Datakällor	Valuta Direkta/indirekta Hur kostnaden rapporteras Kostnader a) Intervention b) Jämförelse	Effektmått Utfall a) Intervention b) Jämförelse	ICER? Kostnad per vunnen QALY etc	Ej samhällsperspektiv? Priser från Avgränsningar som kan ha betydelse för tolk- ning av resultat Studiefinansiär
Kobelt m. fl. 2003 [2] MS rad 9	Utvärdering av kostnadseffektiviteten vid behandling med a) interferon-beta 1b b) ingen behandling. Modellstudie (Markov modell) som inkluderar både patienter med skovvis och progressiv MS. Tidshorisont 10 år. Diskontering 3% Patientdata är hämtad från två kliniska studier med uppföljningstid på 3 respektive 5 år. Hälso- och sjukvårdsperspektiv	Svenska kronor översatta till euro (1999 års priser). Kostnad för a) jämfört med b) 1500 euro (13 700 kronor)	Kvalitetsjusterade levnadsår, QALY Hälsovinsten för a) jämfört med b) var 0,192 QALY	Inkrementell kostnadseffektkvot. Kostnaden per vunnen QALY var 7800 euro (71 400 kronor).	Inkluderar en irrelevant patientpopulation för dessa tillståndsrader (patienter med progressiv MS). Svårare målpopulation i RCT:n och därmed i underlaget än i klinisk praxis Studien är mer än 10 år gammal, resursförbrukningen kan vara anorlunda idag Studien finansierades delvis av Schering AG

Studie	Frågeställning/design	Kostnader	Effektmått	Resultat	Kommentar
Chilcott m.fl. 2003 [3]	Utvärdering av kostnadseffektiviteten vid behandling med a) interferon-beta 1a,	Brittiska pund. Inkrementell kostnad	QALY. Hälsövinst	Inkrementell kostnadseffektkvot.	Brittisk studie.
MS rad 9 rad 10	b) interferon-beta 1b, c) glatirameracetat alla jämfört med d) ingen behandling. Modellstudie av patienter med skovvis MS samt en analys av sekundärprogressiva MS-patienter. Tidshorisont 20 år. Diskontering Kostnader 6 % Hälsoeffekter 1,5% Patientdata är hämtad från fem kliniska studier med uppföljningstid på 2 till 3 år. Hälso- och sjukvårdsperspektiv	Kostnad per behandlingsalternativ redovisas ej i studien	QALY per behandlingsalternativ redovisas ej i studien	Kostnaden per vunnen QALY för a) interferon-beta 1a jämfört med d) varierade mellan 42 041 pund och 71732 pund beroende på vilken studie och dos som användes. Kostnaden per vunnen QALY för b) interferon-beta 1b vs d) var 49 664 pund c) glatirameracetat vs d) var 97 636 pund.	Resultaten är mer än 10 år gamla. Studiefinansiär: National Institute for Clinical Excellence

Studie	Frågeställning/design	Kostnader	Effektmått	Resultat	Kommentar
Darba m.fl. 2014 [4] MS rad 9, rad 10	<p>Utvärdering av kostnadseffektiviteten vid behandling med</p> <p>a) glatirameracetat b) interferon-beta c) kombination glatirameracetat och interferon-beta.</p> <p>Modelleringsstudie (Markov modell) för patienter med skovvis MS.</p> <p>Tidshorisont 10 år</p> <p>Diskontering med 3%.</p> <p>Effektdata hämtades från en klinisk prövning.</p> <p>Hälsa- och sjukvårdsperspektiv</p>	<p>Euro</p> <p>Kostnader presenteras ur ett sjukvårdsperspektiv; behandling-kostnad som inkluderar kostnader för läkemedel och administrering. Sedan modelleras behandlingsalternativen så att kostnader beroende på EDSS-stadie och skov tillkommer för varje behandlingsalternativ.</p> <p>Kostnad för behandling</p> <p>a) 13 834 euro b) 15 589 euro c) 21 539 euro</p>	<p>Antal undvikna skov.</p> <p>Behandling a) leder till flest undvikna skov.</p>	<p>Glatirameracetat i monoterapi är mer effektiv på att reducera skov och därmed mindre kostsam jämfört med interferon beta och en kombination av interferon beta och glatirameracetat.</p>	<p>Spanska priser och data som kan var mindre överförbara till svenska förhållanden.</p> <p>Effektmått antal skov medför att</p> <ul style="list-style-type: none"> • andra aspekter av patientnytta inte fångas. • Jämförbarhet med andra åtgärder inom riktlinjen begränsas. <p>Studiefinansiär: TEVA Pharmaceuticals Corporation</p>

Det hälsoekonomiska underlaget består av studier som jämför interferon beta och glatirameracetat mot ingen behandling samt interferon beta mot glatirameracetat i monoterapi och i kombination. Studieresultaten avser svenska, brittiska och spanska förhållanden. Samtliga artiklar redovisar resultat från modellstudier ur ett hälso- och sjukvårdsperspektiv. Modellanalyserna utgår från kliniska prövningar där behandlingarna visat god effekt på skovfrekvens. Av de tre granskade studierna använde två av dem effektmåttet kostnad per vunnet QALY och en av dem jämförde endast kostnader och antal undvikna skov.

I jämförelsen interferon beta mot ingen behandling redovisade den svenska studien ett resultat på 71 400 kronor per vunnet QALY medan resultatet i den brittiska studien varierade mellan 42 041 pund och 71 732 pund beroende på vilken dos och klinisk studie som användes. I jämförelsen glatirameracetat mot ingen behandling redovisade den brittiska studien ett resultat på 97 636 pund per vunnet QALY. Den spanska studien kom fram till att glatirameracetat i monoterapi är mindre kostsam och ger färre skov jämfört med behandling med interferon beta i monoterapi och jämfört mot en kombination av interferon beta och glatirameracetat.

TLV:s beslutsunderlag

Socialstyrelsen inkluderar TLV:s promemorior (pm) som ligger till grund för verkets beslut om produkten ska ingå i läkemedelsförmånen. I dessa underlag sammanställer TLV kunskapsläget avseende behandlingseffekt baserat på kliniska prövningar samt redogör för metod för och resultat från kostnads-effektsberäkningar som inkommit från företagen i deras ansökningar samt TLV:s hälsoekonomiska bedömning. Nedan presenteras slutsatser från följande pm:

- Interferon beta (Avonex, Betaferon, Extavia och Rebif) och glatirameracetat (Copaxone) (TLV pm beslut dnr 623/2014)
- Dimetylfumarat (Tecfidera) (TLV pm beslut dnr 2879/2013)
- Teriflunomid (Aubagio) (TLV pm beslut dnr 3235/2013, dnr 2023/2014 och dnr 4048/2015).

Interferon beta och glatirameracetat

TLV genomförde en omprövning av samtliga interferon beta-preparat (Avonex, Betaferon, Extavia och Rebif) och glatirameracetat (Copaxone) i syfte att utvärdera effekt och säkerhet av dessa preparat i relation till rådande prisbild [5]. Enligt denna omprövning bedömer TLV preparatens effekter på skovreduktion och sjukdomsprogression som huvudsakligen likvärdiga. Man understryker dock att behandling med glatirameracetat, som innehåller en annan verksamt substans och har en annan biverkningsprofil än interferon beta, inte leder till utveckling av antikroppar som påverkar läkemedlets effekt. Samtliga interferon beta-preparat ingår idag i läkemedelsförmånen. Glatirameracetat kvarstod inom subventionssystemet med villkoret att patienten inte uppnått behandlingsmålen med interferon beta eller när behandling med interferon beta inte anses vara ett lämpligt alternativ.

Dimetylfumarat

I TLV:s underlag bedömde man att dimetylfumarat kommer in som första linjens behandling av patienter med skovvis MS och att interferon beta är det mest relevanta jämförelsealternativet [6]. TLV bedömde att dimetylfumarat (Tecfidera) har en bättre effekt på skovfrekvensen jämfört med interferon beta (Extavia) baserat på det medicinska underlaget, och resultaten från det ansökande läkemedelsföretagets hälsoekonomiska modell visar att behandling med dimetylfumarat i jämförelse med interferon beta är kostnadsbesparande. TLV beslutade att dimetylfumarat ska ingå i läkemedelsförmånerna med villkoret att företaget ska inkomma med en uppdaterad hälsoekonomisk analys under 2016.

Teriflunomid

Teriflunomid är indicerat för behandling av patienter med skovvis MS och ingår i första linjens behandling. I TLV:s beslutsunderlag från maj 2014 [7] bedömer man att teriflunomid (Aubagio) har likvärdig effekt som övriga tillgängliga läkemedel för första linjens behandling och att interferon beta (Extavia) är det mest relevanta jämförelsealternativet. Teriflunomid är dyrare än interferon beta och TLV ansåg att denna prisskillnad var omotiverad, varför de valde att avslå ansökan om att teriflunomid ska ingå i läkemedelsförmånerna. Teriflunomid har dock precis som glatirameracetat en annan verkningsmekanism och en annan biverkningsprofil jämfört med interferon beta-preparaten. Efter en överklagan från företaget beslutar TLV i juni 2014 [8] att teriflunomid beviljas begränsad subvention, med villkoret att patienten inte uppnått behandlingsmålen med interferon beta eller när behandling med interferon beta inte anses vara ett lämpligt alternativ. Efter att företaget sänkt priset på Aubagio beslutade TLV i juni 2016 att läkemedlet ingår i högkostnadsskyddet utan begränsning [9].

Resultat från modellanalysen

Antaganden för analysen

Modellen tillämpar ett tjuugoårsperspektiv för att fånga långtidseffekter av behandling med sjukdomsmodifierande läkemedel. För att underlätta jämförelse mellan enskilda läkemedel så modelleras ingen behandlingstrappa, utan alla patienter som avslutar ett läkemedel antas gå över till samma grundbehandling (där 30 procent får interferon beta och resten är obehandlade) [10]. Ett behandlingsavslut antas ske vid inträffandet av ett andra skov. De behandlingar som modelleras, interferon beta, glatirameracetat, dimetylfumarat och teriflunomid, jämförs alla mot ingen behandling. Ytterligare en analys utfördes där glatirameracetat, dimetylfumarat och teriflunomid jämförs mot interferon beta, se modellrapporten i bilagan.

Resultat

Alla resultat avser skillnader i kostnader och QALY diskonterade med 3 procent diskonteringsränta. Resultatet från modellanalysen indikerar att behandling med interferon beta (Extavia) är mer effektivt och mindre kostsamt jämfört med ingen behandling. De andra behandlingarna är också mer effektiva än ingen behandling men kostar mer. Glatirameracetat (Copaxone) får en hög kostnad per vunnet QALY jämfört med ingen behandling och skattas till

1 miljon kronor. Resultatet för dimetylfumarat (Tecfidera) jämfört med ingen behandling är en hög kostnad per vunnet QALY på 550 000 kronor, medan motsvarande resultat för teriflunomid (Aubagio) skattas till 533 000 kronor per vunnet QALY.

Slutsatser

Underlaget från den hälsoekonomiska litteraturgenomgången är otillräckligt för att kunna dra några säkra slutsatser avseende kostnadseffektiviteten förknippad med läkemedelsbehandling med interferon beta och glatirameracetat vid skovvis MS. Den enda inkluderade studien som gjorts på svenska förhållanden indikerade dock att behandling med interferon beta är kostnadseffektivt jämfört med ingen behandling [2]. En av de inkluderade studierna kom fram till att glatirameracetat (Copaxone) är mer kostnadseffektivt än interferon beta [4], men studien är gjord på spanska förhållanden.

TLV:s beslutsunderlag för interferon beta, teriflunomid och dimetylfumarat visar att TLV inte kan skilja dessa preparat åt avseende effekternas storlek, och de små prisskillnader som finns kan motiveras för att tillhandahålla en önskvärd sortimentsbredd. Dessa läkemedel ingår i läkemedelsförmånerna, glatirameracetat med villkoret att interferon beta inte anses vara ett lämpligt behandlingsalternativ.

Socialstyrelsens modellanalys använder en och samma kostnadseffektivitetsmodell för alla behandlingar och antar att patientkaraktäristika är lika för första linjens behandlingar. Modellresultaten visar att interferon beta är mer effektivt och mindre kostsamt jämfört med ingen behandling, och att glatirameracetat, dimetylfumarat och teriflunomid har en hög kostnad per vunnet QALY jämfört med ingen behandling.

Referenser

1. TLV. Läkemedelsförmånsnämndens allmänna råd om ekonomiska utvärderingar 2003:LFNAR 2003:2
2. Kobelt, G., L. Jonsson, and S. Fredrikson, Cost-utility of interferon beta1b in the treatment of patients with active relapsing-remitting or secondary progressive multiple sclerosis. *Eur J Health Econ*, 2003. 4(1): p. 50-9.
3. Chilcott, J., et al., Modelling the cost effectiveness of interferon beta and glatiramer acetate in the management of multiple sclerosis. *Commentary: evaluating disease modifying treatments in multiple sclerosis. BMJ*, 2003. 326(7388): p. 522; discussion 522.
4. Darba, J., L. Kaskens, and R. Sanchez-de la Rosa, Cost-effectiveness of glatiramer acetate and interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis, based on the CombiRx study. *J Med Econ*, 2014. 17(3): p. 215-22.
5. TLV. PM Beslut. Dnr 623/2014
6. TLV. PM Beslut. Dnr 2879/2013
7. TLV. PM Beslut. Dnr 3235/2013
8. TLV. PM Beslut. Dnr 2023/2014
9. TLV. PM Beslut. Dnr 4048/2015

10. Kobelt, G., et al., Modeling the cost-effectiveness of a new treatment for MS (natalizumab) compared with current standard practice in Sweden. *Mult Scler*, 2008. 14(5): p. 679-90.

Dokumentation av informationsökning

Databas: PubMed **Databasleverantör:** NLM **Datum:** 2014-12-05, 2014-11-14 - **Hälsoekonomi:** 2015-02-25

Ämne: Skovvis MS/CIS- Behandling med interferon beta (rad 9, NR MS/Parkinsons sjukdom)

Ämne: Skovvis MS/CIS- Behandling med glatirameracetat (rad 10, NR MS/Parkinsons sjukdom)

Ämne: Skovvis MS/CIS - Behandling med dimetylfumarat (rad 11, NR MS/Parkinsons sjukdom)

Ämne: Skovvis MS/CIS - Behandling med teriflunomide (rad 12, NR MS/Parkinsons sjukdom)

Sökning gjord av: Maja Kärrman Fredriksson - Edith Orem

På uppdrag av: Martin Gunnarsson/Jan Lycke - Johanna Svensson, Katarina Steen Carlsson, Emelie Andersson

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	MeSH	"Multiple Sclerosis"[Mesh] OR "Demyelinating Diseases" [MeSH] OR "Myelitis, Transverse" [MeSH]	79252
2.	FT/SB	(multiple scleros*[tiab] OR MS[tiab] OR disseminated scleros*[tiab] OR encephalomyelitis disseminata[tiab] OR demyelinating syndrom*[tiab] OR demyelinating disease*[tiab] OR transverse myelitis[tiab] OR optic neuritis[tiab] OR multiple scleros*[ot] OR MS[ot] OR disseminated scleros*[ot] OR encephalomyelitis disseminata[ot] OR demyelinating syndrom*[ot] OR demyelinating disease*[ot] OR transverse myelitis[ot] OR optic neuritis[ot]) NOT medline[sb]	32683
3.	FT	clinically isolated syndrome[tiab] OR clinical isolated syndrome[tiab] OR first acute clinical demyelinating event[tiab] OR first demyelinating event[tiab] OR first clinical event[tiab] OR clinically isolated syndrome[ot] OR clinical isolated syndrome[ot] OR first acute clinical demyelinating event[ot] OR first demyelinating event[ot] OR first clinical event[ot]	821
4.		1. OR 2. OR 3.	111924
5.	MeSH	"interferon beta-1b" [Supplementary Concept] OR "interferon beta 1a" [Supplementary Concept] OR "Interferon-beta/therapeutic use"[Majr]	2903
6.	FT/SB	(interferon β[tiab] OR interferon beta[tiab] OR IFNβ[tiab] OR IFN β[tiab] OR IFN beta[tiab]) NOT medline[sb]	714
7.	MeSH	"copolymer 1" [Supplementary Concept]	998
8.	FT	glatiramer acetate[ti] OR glatiramer acetate[ot] OR copaxone	1204
9.	MeSH	"Fumarates"[Mesh] OR "dimethyl fumarate" [Supplementary Concept]	3521
10.		fumaric[tiab] OR fumarate[tiab] OR dimethylfumarate[tiab] OR BG-12[tiab] OR BG 12[tiab] OR BG12[tiab] OR BG 00012[tiab] OR BG00012[tiab] OR BG-00012[tiab] OR tecfidera[tiab] OR fumaric[ot] OR fumarate[ot] OR dimethylfumarate[ot] OR BG-12[ot] OR BG 12[ot] OR BG12[ot] OR BG 00012[ot] OR BG00012[ot] OR BG-00012[ot] OR tecfidera[ot] OR fumaderm	7173
11.	MeSH	"teriflunomide" [Supplementary Concept]	76
12.	FT	aubagio OR teriflunomide OR HMR1726[tiab] OR HMR1726[ot] OR leflunomide OR arava	2104

13.		5. OR 6. OR 7. OR 8. OR 9. OR 10. OR 11. OR 12.	15575
14.		4. AND 13.	3465
Ekonomi			
15.	MeSH	"Cost and Cost Analysis" OR "economics"[Subheading] OR "Markov Chains"[Mesh] OR "Computer Simulation"[Mesh] OR "Quality-Adjusted Life Years"[Mesh]	505345
16.	FT	cost*[ti] OR financ*[ti] OR economic*[ti] OR pharmacoeconom*[ti] OR pric*[ti] OR qol[tiab] OR QALY[tiab] OR quality adjusted*[tiab] OR willingness to pay[tiab] OR resource utilisation[tiab] OR resource utilization[tiab] OR cost[ot] OR costs[ot] OR financ*[ot] OR economic*[ot] OR pharmacoeconom*[ot] OR price[ot] OR pricing[ot] OR qol[ot] OR QALY[ot] OR quality adjusted*[ot] OR willingness to pay[ot] OR resource utilisation[ot] OR resource utilization[ot]	193368
17.		15. OR 16.	610360
18.		14. AND 17.	185
19.		18. AND Filters: Danish, English, Finnish, German, Norwegian, Swedish	176

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)
Exp = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade
MAJR = MeSH Major Topic (termen beskriver det huvudsakliga innehållet i artikeln)
SB = PubMeds filter för alla MeSH-indexerade artiklar (medline[sb])
FT = Fritextterm/er
tiab= sökning i title- och abstractfälten
ot = other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term
**)

De fetmarkerade referenserna finns nedspårade

Databas: Cochrane Library Databasleverantör: Wiley Datum: 2014-11-14, 2014-12-18, 2014-12-19 – Hälsoekonomi: 2015-03-27

Ämne: Skovvis MS/CIS- Behandling med interferon beta (rad 9, NR MS/Parkinsons sjukdom)
Ämne: Skovvis MS/CIS- Behandling med glatirameracetat (rad 10, NR MS/Parkinsons sjukdom)
Ämne: Skovvis MS/CIS - Behandling med dimetylfumarat (rad 11, NR MS/Parkinsons sjukdom)
Ämne: Skovvis MS/CIS - Behandling med teriflunomide (rad 12, NR MS/Parkinsons sjukdom)
Sökning gjord av: Maja Kärrman Fredriksson –Edith Orem
På uppdrag av: Martin Gunnarsson/Jan Lycke – Johanna Svensson, Katarina Steen Carlsson, Emelie Andersson

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees	1877
2.	MeSH	MeSH descriptor: [Demyelinating Diseases] explode all trees	2094
3.	MeSH	MeSH descriptor: [Myelitis, Transverse] explode all trees	11
4.	FT FT/TI	multiple next scleros* or disseminated next scleros* or "encephalomyelitis disseminata" or demyelinating next syndrom* or demyelinating next disease* or "transverse myelitis" or "optic neuritis" or "clinically isolated syndrome" or "clinical isolated syndrome" or "first acute clinical demyelinating event" or "first demyelinating event" or "first clinical event" or MS:ti (Word variations have been searched)	4875
5.		1. OR 2 OR 3. OR 4.	5040

6.	MeSH/ Qualifier	MeSH descriptor: [Interferon-beta] explode all trees and with qualifier(s): [Therapeutic use - TU]	355
7.	FT/TI, AB, KW	"interferon β" or "interferon beta" or IFNβ or "IFN β" or "IFN beta":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1024
8.	FT/TI	"glatiramer acetate" or copaxone:ti (Word variations have been searched)	136
9.	MeSH	MeSH descriptor: [Fumarates] explode all trees	195
10.	FT	fumaric or fumarate or dimethylfumarate or "BG-12" or "BG 12" or BG12 or "BG 00012" or BG00012 or "BG-00012" or tecfidera or fumaderm (Word variations have been searched)	1042
11.	FT	aubagio or teriflunomide or HMR1726 or leflunomide or arava (Word variations have been searched)	312
12.		6. OR 7. OR 8. OR 9. OR 10. OR 11.	2616
13.		5. AND 12.	997

Ekonomi

14.	MeSH	MeSH descriptor: [Costs and Cost Analysis] explode all trees	23270
15.	Qualifier	Any MeSH descriptor with qualifier(s): [Economics - EC]	21580
16.	MeSH	MeSH descriptor: [Markov Chains] explode all trees	2023
17.	MeSH	MeSH descriptor: [Computer Simulation] explode all trees	1501
18.	MeSH	MeSH descriptor: [Quality-Adjusted Life Years] explode all trees	3773
19.	FT/TI FT	cost* or financ* or economic* or pharmacoconom* or pric*:ti or qol or QALY or "quality adjusted*" or "willingness to pay" or "resource utilisation" or "resource utilization" (Word variations have been searched)	30500
20.		14. OR 15. OR 16. OR 17. OR 18. OR 19.	40058
21.		13. AND 20.	80:

**CDSR/11
DARE/1
HTA/8
EED/34
Central/25**

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)

Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

Qualifier = aspekt av ämnet

FT = fritextterm/er – sökning i alla fält

FT/TI = Fritextterm/er – sökning i fältet för titel

FT/TI, AB, KW = Fritextterm/er – sökning i fälten för titel, abstract, keywords

**)

CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews

DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects

HTA = Health Technology Assessment Database

EED = NHS Economic Evaluation Database

Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

De fetmarkerade referenserna finns nedsparade

Läkemedelsbehandling vid skovvis MS

Bedömda rader: MS rad 13–16

Tillstånd: MS, aktiv skovvis

Åtgärd: Behandling med fingolimod (MS rad 13),
behandling med natalizumab (MS rad 14),
behandling med alemtuzumab (MS rad 15),
behandling med anti-cd20-antikroppar (MS rad 16).

Jämförelsealternativ: Fingolimod, natalizumab,
alemtuzumab och anti-cd20-antikroppar bedöms
vara relevanta att jämföra med varandra.

Sammanfattande bedömning

Den hälsoekonomiska litteraturgenomgången visar att det saknas publicerade utvärderingar av alemtuzumab och anti-cd20-antikroppar. Underlaget från den hälsoekonomiska litteraturgenomgången är otillräckligt för att man ska kunna dra några säkra slutsatser avseende kostnadseffektiviteten förknippad med läkemedelsbehandling med fingolimod jämfört med natalizumab, men två studier antar att preparaten har likvärdig effekt och att behandling med fingolimod innebär en lägre kostnad jämfört med natalizumab.

Även Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) bedömer att effekten är likvärdig för behandling med fingolimod och natalizumab, och att fingolimod är kostnadseffektivt i jämförelse. I ett hälsoekonomiskt kunskapsunderlag från TLV redovisas en modellanalys som visar att alemtuzumab är ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ jämfört med natalizumab.

Resultatet från modellanalysen indikerar att alemtuzumab är en kostnadseffektiv behandling jämfört med natalizumab, fingolimod och anti-cd20-antikroppen ocrelizumab, och har en hög kostnad per QALY (ca 700 000 kronor per QALY) jämfört med anti-cd20-antikroppen rituximab. Natalizumab har en hög kostnad per QALY jämfört med fingolimod och en mycket hög kostnad per QALY jämfört med ocrelizumab och rituximab.

Arbetsmetod

Litteraturgenomgång

Socialstyrelsen har genomfört en litteratursökning i Pubmed samt Cochrane Library avseende hälsoekonomiska studier för att bedöma kostnader och effekter av läkemedelsbehandling vid skovvis MS. Sökstrategin använde samma sökord för att identifiera tillstånd och åtgärd som den medicinska litteraturgenomgången, samt sökord för att fånga hälsoekonomiska ut-

värderingar (dokumentation för litteratursökning sidan 17). Litteratursökningen genererade 108 referenser. Baserat på granskning av titel och abstrakt för dessa referenser bedömdes 11 studier vara relevanta för fullständig genomgång.

I underlaget ingår också gällande beslutsunderlag från TLV [1]. Dessa underlag kan begäras ut från TLV eller Socialstyrelsen.

Modellanalys

Enligt den medicinska litteraturgenomgången finns det ett starkt vetenskapligt underlag för att behandling med fingolimod, natalizumab, alemtuzumab och anti-cd20-antikroppar medför en minskad skovfrekvens hos patienter med skovvis MS. Litteratursökningen visar också att det finns ett måttligt till starkt vetenskapligt underlag för att behandling med natalizumab och alemtuzumab leder till en minskad andel patienter med bestående progression jämfört med placebo respektive interferon beta. Mot bakgrund av detta genomfördes en hälsoekonomisk modellanalys för att belysa betydelsen för kostnader och patientnytta av behandling med fingolimod, natalizumab, alemtuzumab och anti-cd20-antikroppar jämfört mot varandra. Det vetenskapliga underlaget identifierade två olika preparat för anti-cd20-antikroppar, rituximab och ocrelizumab. Rituximab är dock inte indicerat för behandling av MS.

För analysen användes en hälsoekonomisk modell för MS, ”The IHE Multiple Sclerosis Health-Economic Model”. Modellen simulerar kostnader (för behandling och kostnader till följd av MS ur ett samhällsperspektiv), levnadsår, sjukdomsprogression, skov och livskvalitet för olika behandlingar för en tjugooårsperiod. Levnadsår och livskvalitet vägs ihop till QALY, ett mått på patientnytta. Kostnader och QALY jämförs mellan behandlingsalternativen för att dra slutsatser kring kostnadseffektiviteten. En mer detaljerad beskrivning av modellen samt en redovisning av kostnader och livskvalitetsdata som modellen laddats med för simuleringar inom ramen för Socialstyrelsens nationella riktlinjer återfinns som bilaga sist i det hälsoekonomiska underlaget.

Resultat

Litteraturgenomgång

Granskningen av de publicerade artiklarna visar att det finns resultat från hälsoekonomiska utvärderingar med relevanta jämförelser för Socialstyrelsens nationella riktlinjer. Tabell 1 sammanfattar metod och resultat för de granskade artiklarna.

Tabell 1. Översikt över granskade studier

Studie	Frågeställning/design	Kostnader	Effektmått	Resultat	Kommentar
Förf Årtal [Ref]	Utvärdering a) Intervention b) Jämförelse Design Tidsperspektiv Diskontering Datakällor	Valuta Direkta/indirekta Hur kostnaden rapporteras Kostnader a) Intervention b) Jämförelse	Effektmått Utfall a) Intervention b) Jämförelse	ICER? Kostnad per vunnen QALY etc	Ej samhällsperspektiv? Priser från Avgränsningar som kan ha betydelse för tolk- ning av resultat Studiefinansiär
Bergvall m.fl. 2013 [2] MS rad 13	Utvärdering av kostnadseffektivitet vid behandling med a) fingolimod b) interferon beta 1a. Modellstudie (Markov modell) av patienter med skovvis MS. Tidshorisont 30 år. Diskontering 3% Patientdata är hämtad från en klinisk studie med uppföljningstid på 1 år. Svenskt samhällsperspektiv.	Kostnader i svenska kronor. Inkrementell kostnad a) mindre kostsam än b) – 13 600 kronor	QALYs. Hälsovinsten med a) var 0.24 QALYs jämfört med b).	Behandling med fingoli- mod var mindre kostsam och mer effektiv än be- handling med interferon beta 1a.	Poster

Studie	Frågeställning/design	Kostnader	Effektmått	Resultat	Kommentar
Zhang m.f. 2015 [3]	Utvärdering av kostnadseffektiviteten vid behandling med a) fingolimod b) dimetylfumarat c) teriflunomid d) interferon beta 1a	Amerikanska dollar. Inkrementell kostnad a) vs d) 16 341 b) vs d) -23 461 c) vs d) 2 479 dollar a) vs c) 13 862	Kvalitetsjusterade levnadsår, QALY. Hälsovinsten var a) vs d) 0,35 b) vs d) 0,38 c) vs d) 0,34 a) vs c) 0,01	Kostnaden per vunnen QALY a) vs d) 46 328 dollar c) vs d) 7 115 dollar b) var både mindre kostsam och hade bättre effekt än d) Kostnaden per vunnen QALY för a) vs c) 3 201 672 dollar.	Studien baserades på amerikanska förhållanden och resultaten har begränsad överförbarhet till svenska förhållanden.
MS rad 13, rad 11, rad 12, rad 9,	Följande parvis jämförelser gjordes a) vs d) a) vs c) b) vs d) c) vs d) Modellstudie (Markov modell) av patienter med skovvis MS. Tidshorisont 5 år. Diskontering 3% Patientdata är hämtad från fyra kliniska studier samt kostnader från tidigare publicerad studie Kobelt m.fl. 2006 [4] Amerikanskt samhällsperspektiv.				

Studie	Frågeställning/design	Kostnader	Effektmått	Resultat	Kommentar
Kobelt m.fl. 2008 [5] MS rad 14	<p>Utvärdering av kostnadseffektiviteten vid behandling med</p> <p>a) natalizumab b) ett viktat genomsnitt av interferon-beta preparat och glatirameracetat utifrån dåvarande användning i Sverige.</p> <p>Modellstudie (Markov modell) av patienter med skovvis MS.</p> <p>Tidshorisont 20 år.</p> <p>Diskontering 3%</p> <p>Patientdata och effekt är hämtad från en 2 år lång klinisk studie för natalizumab och från svenska MS-registret för övriga behandlingar.</p> <p>Samhällsperspektiv</p>	<p>Euro baserat på svenska priser</p> <p>Inkrementell kostnad för a) vs b) -3 830 Euro</p>	<p>Kvalitetsjusterade levnadsår, QALY.</p> <p>Hälsovinsten för a) vs b) 0,34 QALY</p>	<p>Inkrementell kostnadseffektivitet.</p> <p>a) både mindre kostsam och ger bättre effekt än b)</p>	

Studie	Frågeställning/design	Kostnader	Effektått	Resultat	Kommentar
Bergvall m.fl. 2013 [6] MS rad 13, rad 14	En kostnadsminimeringsstudie som jämförde behandling med a) fingolimod b) natalizumab hos patienter med skovvis MS. Behandlingarna antogs ha liknande effekt och därför beräknades endast kostnaderna för respektive behandling. Tidshorisont 3 år. Diskontering 3% Svenskt samhällsperspektiv.	Svenska kronor år 2010. Total kostnaden/patient under 3 år a) 566 718 kronor b) 691 542 kronor	Behandling a) och b) antogs likvärdiga.	Inkrementell kostnad. Behandling a) var mindre kostsam än b)	Resultaten bygger på antagandet att det två behandlingsalternativen har likvärdig effekt

Studie	Frågeställning/design	Kostnader	Effektmått	Resultat	Kommentar
Chiao och Meyer 2009 [7] Ms rad 14, rad 9, rad 10	Utvärdering av kostnad per undviket skov vid behandling med a) natalizumab b) interferon beta-preparat c) glatirameracetat för patienter med skovvis MS. Parvis jämförelse a) vs b) a) vs c) Modellanalys. Tidshorisont 2 år. Effekt baserades på poolad data från fem kliniska prövningar. Hälsa- och sjukvårdsperspektiv (tredjepartsfinansier).	Amerikanska dollar.	Undvikna skov.	Den inkrementella kostnaden per undviket skov var för a) vs c) 20 671 dollar a vs b) varierade mellan 20 403 dollar och 24 452 dollar.	Amerikansk studie med begränsad överförbarhet till svenska förhållanden. Effektmått antal skov medför att <ul style="list-style-type: none"> • andra aspekter av patientnytta inte fångas. • Jämförbarhet med andra åtgärder inom riktlinjen begränsas.

Studie	Frågeställning/design	Kostnader	Effektmått	Resultat	Kommentar
Gani m.fl. 2008 [8] MS rad 14, rad 9, rad 10	Utvärdering av kostnadseffektiviteten vid behandling med a) natalizumab b) interferon-beta preparat c) glatirameracetat d) bästa omvårdnad. Modellstudie (Markov modell) av patienter med mycket aktiv skovvis MS. Tidshorisont 30 år. Diskontering 3,5% Patientdata är hämtad från en brittisk MS-undersökning från 2005 och från en klinisk studie med uppföljningstid på 2 år.	Brittiska pund i 2006 års värde.	Kvalitetsjusterade levnadsår, QALY	Inkrementell kostnadseffektivitet. Kostnaden per vunnen QALY var för a) vs b) 2 300 pund a) vs c) 2 000 pund a) vs d) 8 200 pund	
Olofsson m.fl. 2011 [9] MS rad 14	Hälsa- och sjukvårdsperspektiv. En utvärdering av det ekonomiska värdet av behandling med natalizumab i termer av arbetsförmåga för svenska MS-patienter. Baserat på data från svenska MS-registret. Uppgifter om arbetskapacitet samlades in från en postenkät.	Euro baserade på svenska kronor.	Antal arbetade timmar per vecka.	Arbetsförmågan ökade med i genomsnitt med 3.3 timmar per vecka per person efter 50 veckors behandling med natalizumab. Detta motsvarar ett ekonomiskt värde på 3216 euro per person och år.	Studien beaktar endast effekter på arbetsförmåga men inte resursanvändning och kostnader med och utan behandling med läkemedlet. Studien gör inte en full ekonomisk utvärdering.

Studie	Frågeställning/design	Kostnader	Effektått	Resultat	Kommentar
Campbell m.fl. 2013 [10] MS rad 14, rad 9, rad 10, rad 13	Utvärdering av den långsiktiga effekten av behandling med a) natalizumab b) glatirameracetat c) fingolimod Parvis jämförelse a) vs b) a) vs c) En modellskattning (Markov modell) av den långsiktiga effekten för patienter med skovvis MS. Tidshorisont 20 år Effektdata baseras på kliniska prövningar.	-	Kvalitetsjusterade levnadsår, QALY, och antal skov.	Hälsovinster mätt som QALY respektive undvikna skov. <u>a) vs b)</u> 4,6 färre skov 1,2 QALY <u>a) vs c)</u> 1,7 färre skov 0,4 QALY	Studien saknar beräkning av kostnader.

Studie	Frågeställning/design	Kostnader	Effektmått	Resultat	Kommentar
Crespo m.fl. 2014 [11] MS rad 13, rad 14	<p>En utvärdering av kostnadseffektiviteten av behandling med</p> <p>a) fingolimod b) natalizumab som andra linjens behandling för patienter med skovvis MS.</p> <p>Hänvisar till andra studier som pekat på likvärdig behandlingseffekt vid indirekt jämförelse mellan behandlingarna. Studien redovisade därför resultaten från en kostnadsminimeringsanalys.</p> <p>Tidshorisont 2 år.</p> <p>Diskontering 3%</p> <p>Spanskt hälso- och sjukvårdsperspektiv</p>	<p>Spanska kostnader i euro, 2012 års värde.</p> <p>Den totala behandlingskosten under 2 år var</p> <p>a) 40 915 euro b) 45 891 euro</p>	<p>Indirekt jämförelse visade ingen signifikant skillnad mellan a) och b)</p>	<p>Under antagandet att a) och b) har likvärdig effekt och a) hade lägre kostnader blir beslutsrekommendationen att välja det billigare alternativet (a).</p>	<p>Spansk studie med begränsad överförbarhet till svenska förhållanden.</p>

Studie	Frågeställning/design	Kostnader	Effektmått	Resultat	Kommentar
Agashivala och Kim 2012 [12] MS rad 13	<p>En utvärdering av kostnad per undviket skov vid</p> <p>a) tidig behandling med fingolimod</p> <p>b) initial behandling med interferon beta-1a under 1 år och därefter fingolimod</p> <p>c) endast IM interferon beta 1a (referensalternativ)</p> <p>för patienter med skovvis MS.</p> <p>Modellbaserad analys utifrån studiedata från en klinisk prövning.</p> <p>Tidshorisont 2 år.</p> <p>Hälsa- och sjukvårdsperspektiv (tredjepartsfinansier).</p>	<p>Amerikanska dollar</p> <p>Kostnad per behandlingsarm under 2 år</p> <p>a) 108 063 dollar</p> <p>b) 103 624 dollar</p>	<p>Antal skov</p> <p>Antal undvikna skov per 2 år jämfört med c)</p> <p>a) 1,3</p> <p>b) 1</p>	<p>Kostnad per undviket skov</p> <p>a) vs b) 20 499 dollar</p>	<p>Amerikansk studie med begränsad överförbarhet till svenska förhållanden.</p> <p>Effektmått antal skov medför att</p> <ul style="list-style-type: none"> • andra aspekter av patientnytta inte fångas. • Jämförbarhet med andra åtgärder inom riktlinjen begränsas.

Studie	Frågeställning/design	Kostnader	Effektmått	Resultat	Kommentar
Earnshaw m.fl. 2009 [13] MS rad 14, rad 10	En utvärdering av kostnadseffektiviteten för a) natalizumab + symtombehandling b) glatirameracetat + symtombehandling c) endast symtombehandling för personer med skovvis MS. Parvis jämförelse a) vs c) b) vs c) Modellanalys (Markovmodell) där effekterna av behandling hämtades från kliniska prövningar. Livstidsperspektiv Diskontering 3% Amerikanskt samhällsperspektiv. Rapporterar även resultat för hälso- och sjukvårdsperspektiv.	Amerikanska dollar. Direkta och indirekta kostnader. Kostnader a) vs c) 1 130 690 b) vs c) 1 106 218	Kvalitetsjusterade levnadsår, QALY. Hälsovinster a) vs c) 0,133 b) vs c) 0,134	Inkrementell kostnadseffektivitet. Både behandling a) och behandling b) hade lägre kostnader och större hälsovinster än c)	Amerikansk studie med begränsad överförbarhet till svenska förhållanden. Studien redovisade resultat beräkande både då värdering av produktionsförluster ingick (samhällsperspektiv) och inte (hälso- och sjukvårdsperspektiv). Värdering av produktionsförluster hade avgörande betydelse för analysen. Kostnaden per vunnen QALY med ett snävt hälso- och sjukvårdsperspektiv var a) vs c) 606 228 dollar b) vs c) 496 222 dollar

Metod i granskade artiklar

Det hälsoekonomiska underlaget består av studier som jämför fingolimod och natalizumab mot interferon beta, natalizumab mot glatirameracetat och bästa omvårdnad, fingolimod mot teriflunomid samt fingolimod mot natalizumab. En studie jämför behandling med fingolimod under två år mot initial behandling med interferon beta under ett år och därefter behandling med fingolimod under resterande år. Studieresultaten avser svenska, brittiska, amerikanska och spanska förhållanden. Fyra artiklar redovisar resultaten ur ett hälso- och sjukvårdsperspektiv, fyra ur ett samhällsperspektiv och en studie redovisar resultat både ur ett hälso- och sjukvårdsperspektiv och ur ett samhällsperspektiv.

Bland de inkluderade studierna är nio modellstudier, och analyserna utgår från kliniska prövningar där behandlingarna visat god effekt på skovfrekvens. Av artiklarna från det hälsoekonomiska underlaget återfinns två kostnadsminimeringsstudier, en artikel som endast studerar behandlingseffekt och inte kostnader samt en studie som utvärderar det ekonomiska värdet av en behandling i termer av arbetsförmåga. Sex av de granskade studierna använder effektmåttet kostnad per vunnet QALY och två studier jämför endast kostnaden per undvikt skov.

Resultat i granskade artiklar

I jämförelsen fingolimod mot interferon beta redovisade en amerikansk studie en kostnad på 46 328 dollar per vunnet QALY, medan en svensk studie kom fram till att fingolimod är både mindre kostsamt och mer effektivt i termerna av QALY jämfört med interferon beta [3, 2]. En annan amerikansk studie jämförde behandling med fingolimod under två år mot ett års initial behandling med interferon beta och sedan ett års behandling med fingolimod, där resultatet blev en kostnad på 20 499 dollar per undvikt skov [12]. En amerikansk studie jämförde fingolimod mot teriflunomid och kom fram till en kostnad på 3 201 672 dollar per vunnet QALY [3].

I jämförelsen natalizumab mot interferon beta blev resultatet i en brittisk studie 2 300 pund per vunnet QALY, och en amerikansk studie kom fram till en kostnad per undvikt skov på mellan 20 403 och 24 452 dollar beroende på interferon beta-preparat [8, 7]. En uppföljningsstudie till den amerikanska studien påträffades i litteraturgenomgången, men den bidrog inte med några nya resultat avseende MS-patienter [14]. I jämförelsen natalizumab mot glatirameracetat blev resultatet i en brittisk studie 2 000 pund per vunnet QALY, och en amerikansk studie kom fram till en kostnad per undvikt skov på 20 671 dollar [8, 7]. En svensk studie jämförde behandling med natalizumab mot ett viktat genomsnitt av behandling med interferon beta och glatirameracetat utifrån dåvarande behandlingsmönster i Sverige. Denna studie kom fram till att behandling med natalizumab är mindre kostsamt och mer effektivt än jämförelsealternativet [5]. Natalizumab har även jämförts mot behandling med bästa omvårdnad, där en brittisk studie redovisade en kostnad på 8 200 pund per vunnet QALY, och en amerikansk studie visade att behandling med natalizumab leder till lägre kostnader och en större hälsovinst [8, 13].

Två kostnadsminimeringsstudier, en svensk och en spansk, har jämfört fingolimod med natalizumab, där man hänvisar till tidigare studier för antagandet om att behandlingarna har likvärdig effekt. Båda studierna kommer

fram till att behandling med fingolimod är mindre kostsamt än behandling med natalizumab, och därmed mer kostnadseffektivt under antagandet om likvärdig effekt [6, 11].

Slutsats från litteraturgenomgången

De flesta studier från det hälsoekonomiska underlaget pekar på att både fingolimod och natalizumab är kostnadseffektiva jämfört med första linjens behandlingar vid skovvis MS. Underlaget är otillräckligt för att kunna dra några säkra slutsatser avseende kostnadseffektiviteten förknippad med läkemedelsbehandling med fingolimod jämfört med natalizumab. Dessutom saknas underlag för att bedöma kostnadseffektiviteten hos alemtuzumab och anti-cd20-antikroppar jämfört med första eller andra linjens behandling.

TLV:s beslutsunderlag

Socialstyrelsen inkluderar TLV:s promemorior (pm) som ligger till grund för verkets beslut om produkten ska ingå i läkemedelsförmånen. I dessa underlag sammanställer TLV kunskapsläget avseende behandlingseffekt baserat på kliniska prövningar samt redogör för metod för och resultat från kostnadseffektsberäkningar som inkommit från de ansökande företagen samt TLV:s hälsoekonomiska bedömning. Nedan presenteras slutsatser från följande pm:

- Natalizumab (Tysabri) (TLV pm beslut dnr 991/2006)
- Fingolimod (Gilenya) (TLV pm beslut dnr 1103/2011).

Utöver detta redovisas slutsatserna från TLV:s hälsoekonomiska kunskapsunderlag för alemtuzumab (Lemtrada). Anti-cd20-antikroppar (Mabthera) ingår i läkemedelsförmånen men är inte indicerad för MS-patienter.

Natalizumab

År 2006 tog TLV beslut om att inkludera natalizumab (Tysabri) i läkemedelsförmånen [15]. Substansen var den första i en ny läkemedelsklass och indicerad för patienter med mycket aktiv skovvis MS. TLV bedömde att behandling med natalizumab leder till lägre kostnader och förbättrad livskvalitet jämfört med dåvarande befintliga sjukdomsmodifierande läkemedel (interferon beta och glatirameracetat).

Fingolimod

Fingolimod var den andra substansen efter natalizumab som fick en godkänd subvention av TLV för ”behandling i monoterapi vid mycket aktiv skovvis MS för patienter med hög sjukdomsaktivitet trots behandling med interferon beta samt patienter med snabb utveckling av svår skovvis MS” [16]. Det saknades direkta jämförelser mellan fingolimod och natalizumab, men utifrån indirekta jämförelser kunde effekterna från de två behandlingarna antas vara huvudsakligen likvärdiga. I en kostnadsminimeringsanalys där fingolimod jämfördes med natalizumab bedömde TLV att fingolimod är ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ.

Alemtuzumab

TLV har inom ramen för klinikläkemedelsprojektet tagit fram ett hälsoekonomiskt underlag för behandling med alemtuzumab [17]. Klinikläkemedelsprojektet syftar till att TLV genomför hälsoekonomiska bedömningar av utvalda läkemedel som används inom slutenvården. Vilka läkemedel som ingår i uppdraget beslutas av NLT-gruppen (Nya läkemedelsterapier), och underlagen ligger till grund för behandlingsrekommendationer till landstingen.

Alemtuzumab är indicerat för patienter med skovvis aktiv MS, och även om det fortfarande är oklart bedöms alemtuzumab i första hand bli aktuellt för patienter som uppvisat behandlingssvikt på första linjens behandlingar. Goda effekter på skovreduktion och funktionsnedsättning har observerats i kliniska studier vid behandling med alemtuzumab för behandlingsnaiva patienter och för patienter som tidigare behandlats med interferon beta eller glatirameracetat. TLV bedömer att behandling med alemtuzumab och natalizumab ger likvärdig effekt på skovfrekvens och sjukdomsprogression. En modellanalys framtagen av företaget visar att behandling med alemtuzumab ger upphov till en liten QALY-vinst samt en lägre kostnad jämfört med natalizumab.

Resultat från modellanalysen

Antaganden för analysen

Modellen tillämpar ett tjugooårsperspektiv för att fånga långtidseffekter av behandling med sjukdomsmodifierande läkemedel. För att underlätta jämförelse mellan enskilda läkemedel så modelleras ingen behandlingstrappa, utan alla patienter som avslutar ett läkemedel antas gå över till samma grundbehandling (där 30 procent får interferon beta och resten är obehandlade) [5]. Ett behandlingsavslut antas ske vid inträffandet av ett andra skov. I modelleringen jämförs behandling med fingolimod, natalizumab, alemtuzumab och anti-cd20-antikroppar mot varandra.

Resultat

Alla resultat avser skillnader i kostnader och QALY diskonterade med 3 procenters diskonteringsränta. Resultatet från modellanalysen indikerar att alemtuzumab är mer effektivt och mindre kostsamt jämfört med natalizumab, fingolimod och anti-cd20-antikroppen ocrelizumab, och har en hög kostnad per QALY (ca 700 000 kronor per QALY) jämfört med anti-cd20-antikroppen rituximab. Natalizumab har en hög kostnad per QALY jämfört med fingolimod (667 000 kronor per QALY) och en mycket hög kostnad per QALY jämfört med ocrelizumab och rituximab. Observera dock att det ännu inte finns något pris på ocrelizumab, och att denna kostnadseffektkvot baseras på ett antagande om att årlig läkemedelskostnad med ocrelizumab motsvarar den för natalizumab eller fingolimod. Se modellbeskrivningen i bilagan sist i det hälsoekonomiska underlaget för mer information om vilka effektskattningar som modellerats.

Slutsatser

Underlaget från den hälsoekonomiska litteraturgenomgången är otillräckligt för att kunna dra några säkra slutsatser avseende kostnadseffektiviteten för-

knippad med läkemedelsbehandling med fingolimod jämfört med natalizumab, men två studier antar att preparaten har likvärdig effekt. Dessa studier kommer fram till att behandling med fingolimod är mer kostnadseffektivt eftersom det innebär en lägre kostnad jämfört med natalizumab.

Även TLV bedömer att effekten är likvärdig för behandling med fingolimod och natalizumab, och att fingolimod är kostnadseffektivt i jämförelse. I ett hälsoekonomiskt kunskapsunderlag från TLV redovisas en modellanalys som visar att alemtuzumab är ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ jämfört med natalizumab.

Resultatet från modellanalysen indikerar att alemtuzumab är kostnadseffektivt jämfört mot natalizumab, fingolimod och ocrelizumab, och har en hög kostnad per QALY jämfört med rituximab. Till skillnad från slutsatserna från litteraturgenomgången och från TLV:s beslutsunderlag så skattar modellanalysen inte likvärdig effekt mellan behandling med natalizumab och fingolimod då behandlingseffekt hämtas från kliniska studier. Resultatet indikerar att natalizumab är mer effektivt men också mer kostsamt än fingolimod, och resulterar i en kostnad på 667 000 kronor per vunnet QALY.

Referenser

11. TLV. Läkemedelsförmånsnämndens allmänna råd om ekonomiska utvärderingar 2003:LFNAR 2003:2
12. Bergvall, N., et al., Cost-effectiveness of fingolimod compared to interferon β 1a based on patient transitions in TRANSFORMS. *Multiple Sclerosis Journal*, 2013. 19: (S1): p. 74–558.
13. Zhang, X., J.W. Hay, and X. Niu, Cost effectiveness of fingolimod, teriflunomide, dimethyl fumarate and intramuscular interferon-beta 1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *CNS Drugs*, 2015. 29(1): p. 71-81.
14. Kobelt, G., et al., Costs and quality of life in multiple sclerosis: a cross-sectional study in the United States. *Neurology*, 2006. 66(11): p. 1696-702.
15. Kobelt, G., et al., Modeling the cost-effectiveness of a new treatment for MS (natalizumab) compared with current standard practice in Sweden. *Mult Scler*, 2008. 14(5): p. 679-90.
16. Bergvall, N., et al., Cost-minimization analysis of fingolimod compared with natalizumab for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis in Sweden. *J Med Econ*, 2013. 16(3): p. 349-57.
17. Chiao, E. and K. Meyer, Cost effectiveness and budget impact of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin*, 2009. 25(6): p. 1445-54.
18. Gani, R., et al., Cost-effectiveness analyses of natalizumab (Tysabri) compared with other disease-modifying therapies for people with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis in the UK. *Pharmacoeconomics*, 2008. 26(7): p. 617-27.
19. Olofsson, S., et al., Effect of treatment with natalizumab on ability to work in people with multiple sclerosis: productivity gain based on di-

- rect measurement of work capacity before and after 1 year of treatment. *BioDrugs*, 2011. 25(5): p. 299-306.
20. Campbell, J.D., et al., Comparative effectiveness of early natalizumab treatment in JC virus-negative relapsing-remitting multiple sclerosis. *Am J Manag Care*, 2013. 19(4): p. 278-85.
 21. Crespo, C., et al., Cost minimisation analysis of fingolimod vs natalizumab as a second line of treatment for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurologia*, 2014. 29(4): p. 210-7.
 22. Agashivala, N. and E. Kim, Cost-effectiveness of early initiation of fingolimod versus delayed initiation after 1 year of intramuscular interferon beta-1a in patients with multiple sclerosis. *Clin Ther*, 2012. 34(7): p. 1583-90.
 23. Earnshaw, S.R., et al., Cost effectiveness of glatiramer acetate and natalizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Appl Health Econ Health Policy*, 2009. 7(2): p. 91-108.
 24. Bakhshai, J., et al., *The cost effectiveness and budget impact of natalizumab for formulary inclusion*. *J Med Econ*, 2010. 13(1): p. 63-9.
 25. TLV. PM Beslut. Dnr 991/2006
 26. TLV. PM Beslut. Dnr 1103/2011
 27. TLV. Hälsoekonomiskt kunskapsunderlag. Dnr 3739/2012

Dokumentation av informationssökning

Databas: PubMed Databasleverantör: NLM Datum: 2014-11-14 – Hälsoekonomi 2015-04-13

Ämne: Aktiv MS - Behandling med fingolimod (MS rad 13)

Ämne: Aktiv MS – Behandling med natalizumab (MS rad 14)

Ämne: Aktiv MS - Behandling med alemtuzumab (MS rad 15)

Ämne: Aktiv MS – Behandling med anti-cd20 antikroppar (MS rad 16)

Ämne: Aktiv MS - Behandling med HSCT (MS rad 17)

Ämne: Aktiv MS – Behandling med metylprednisolon pulsbehandling (MS rad 18)

Sökning gjord av: Maja Kärrman Fredriksson, Edith Orem

På uppdrag av: Jan Lycke, Peter Sundström, Fredrik Piehl, Jan Fagius, Oluf Andersen /Johanna Svensson, Katarina Steen Carlsson, Emelie Andersson

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Antal ref. **)
1.	MeSH	"Demyelinating Diseases" [MeSH] ⁱ	79468
2.	FT	multiple scleros*[tiab] OR multiple scleros*[ot] OR MS[tiab] OR MS[ot] OR disseminated scleros*[tiab] OR encephalomyelitis disseminata[tiab] OR demyelinating syndrom*[tiab] OR demyelinating disease*[tiab] OR disseminated scleros*[ot] OR encephalomyelitis disseminata[ot] OR demyelinating syndrom*[ot] OR demyelinating disease*[ot] OR transverse myelitis[tiab] OR optic neuritis[tiab] OR transverse myelitis[ot] OR optic neuritis[ot] OR neuromyelitis optica[tiab] OR neuromyelitis optica[ot] OR devics[tiab] OR devics[ot]	256560
3.		1. OR 2.	290677

4.	MeSH	"fingolimod"[Supplementary Concept] OR "Sphingosine/analogs and derivatives"[Mesh] OR "sphingosine 1-phosphate" [Supplementary Concept]	4943
5.	MeSH	"Sphingosine/agonists"[Mesh] OR "Sphingosine/antagonists and inhibitors"[Mesh]	126
6.	FT	fingolimod OR gilenya OR FTY720 OR FTY-720 OR FTY 720[tiab] OR FTY 720[ot] OR S1P compound[tiab] OR S1P compound[ot] OR sphingosine-1-phosphate[tiab] OR sphingosine-1-phosphate[ot]	5237
7.	MeSH	"natalizumab" [Supplementary Concept]	919
8.	FT	natalizumab[ti] OR Tysabri[tiab] OR natalizumab[ot] OR Tysabri[ot]	855
9.	MeSH	"alemtuzumab" [Supplementary Concept]	1465
10.	FT	alemtuzumab OR lemtrada OR mabcambath OR campath	2475
11.	MeSH	"Antigens, CD20"[Mesh] OR "ofatumumab" [Supplementary Concept] OR "ocrelizumab" [Supplementary Concept] OR "rituximab" [Supplementary Concept]	11062
12.	FT	CD20 antigen*[tiab] OR CD20 antigen*[ot] OR ofatumumab[tiab] OR ofatumumab[ot] OR ocrelizumab[tiab] OR ocrelizumab[ot] OR rituximab[tiab] OR rituximab[ot] OR Mabthera[tiab] OR Mabthera[ot] OR anti CD20[tiab] OR anti CD20[ot]	13305
13.	MeSH	"Hematopoietic Stem Cell Transplantation"[Mesh]	28824
14.	FT	HSCT[tiab] OR hematopoietic stem cell transplant*[tiab] OR haematopoietic stem cell transplant*[tiab] OR blood stem cell transplant*[tiab] OR bone marrow transplant*[tiab] OR peripheral blood stem cell transplant*[tiab] OR autologous stem cell transplant*[tiab] OR hematopoietic cell transplant*[tiab] OR haematopoietic cell transplant*[tiab] OR stem cell transplant*[tiab] OR HSCT[ot] OR hematopoietic stem cell transplant*[ot] OR haematopoietic stem cell transplant*[ot] OR blood stem cell transplant*[ot] OR bone marrow transplant*[ot] OR peripheral blood stem cell transplant*[ot] OR autologous stem cell transplant*[ot] OR hematopoietic cell transplant*[ot] OR haematopoietic cell transplant*[ot] OR stem cell transplant*[ot]	61690
15.	MeSH	"Prednisolone"[Mesh]	44887
16.	MeSH	"Pulse Therapy, Drug"[MeSH]	1292
17.		4. AND 5.	724
18.	FT	((prednisolon*[tiab] OR methylprednisolon*[tiab] OR urbason[tiab] OR medrol[tiab]) AND pulse*[tiab] AND (monthly[tiab] OR every month[tiab] OR repeat*[tiab] OR recurr*[tiab] OR regular*[tiab] OR periodical*[tiab]) OR MP pulse*[tiab] OR ((prednisolon*[ot] OR methylprednisolon*[ot] OR urbason[ot] OR medrol[ot]) AND pulse*[ot] AND (monthly[ot] OR every month[ot] OR repeat*[ot] OR recurr*[ot] OR regular*[ot] OR periodical*[ot]) OR MP pulse*[ot])	635
19.		4. OR 5. OR 6. OR 7. OR 8. OR 9. OR 10. OR 11. OR 12. OR 13. OR 14. OR 17. OR 18.	98333
20.		3. AND 19.	3538
Ekonomi			
21.	MeSH	"Cost and Cost Analysis" OR "economics"[Subheading] OR "Markov Chains"[Mesh] OR "Computer Simulation"[Mesh] OR	506944

"Quality-Adjusted Life Years"[Mesh]

22.	FT	cost*[ti] OR financ*[ti] OR economic*[ti] OR pharmacoconom*[ti] OR pric*[ti] OR qol[tiab] OR QALY[tiab] OR quality adjusted*[tiab] OR willingness to pay[tiab] OR resource utilisation[tiab] OR resource utilization[tiab] OR cost[ot] OR costs[ot] OR financ*[ot] OR economic*[ot] OR pharmacoconom*[ot] OR price[ot] OR pricing[ot] OR qol[ot] OR QALY[ot] OR quality adjusted*[ot] OR willingness to pay[ot] OR resource utilisation[ot] OR resource utilization[ot]	193995
23.		21. OR 22.	612295
24.		20. AND 23.	78
25.		24. AND Filters: Danish, English, Finnish, German, Norwegian, Swedish	77

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed)

FT = Fritextterm/er

tiab= sökning i title- och abstractfälten

ot = Other term: ämnesord (keyword) som oftast inte finns som MeSH-term Mostly

Databas: Cochrane library **Databasleverantör:** Wiley InterScience **Datum:** 2014-11-14 – **Hälsoekonomi** 2015-04-13

Ämne: Aktiv MS - Behandling med fingolimod (MS rad 13)

Ämne: Aktiv MS – Behandling med natalizumab (MS rad 14)

Ämne: Aktiv MS - Behandling med alemtuzumab (MS rad 15)

Ämne: Aktiv MS – Behandling med anti-cd20 antikroppar (MS rad 16)

Ämne: Aktiv MS - Behandling med HSCT (MS rad 17)

Ämne: Aktiv MS – Behandling med metylprednisolon pulsbehandling (MS rad 18)

Sökning gjord av: Maja Kärrman Fredriksson, Edith Orem

På uppdrag av: Jan Lycke, Peter Sundström, Fredrik Piehl, Jan Fagius, Oluf Andersen /Johanna Svensson, Katarina Steen Carlsson, Emelie Andersson

Söknr	Termtyp *)	Söktermer	Databas/ Antal ref. **)
1.	MeSH	MeSH descriptor: [Demyelinating Diseases] explode all trees ⁱⁱ	2094
2.	FT FT/TI	multiple next scleros* or disseminated next scleros* or "encephalomyelitis disseminata" or demyelinating next syndrom* or demyelinating next disease* or "transverse myelitis" or "optic neuritis" or "clinically isolated syndrome" or "clinical isolated syndrome" or "first acute clinical demyelinating event" or "first demyelinating event" or "first clinical event" or MS:ti (Word variations have been searched)	4903
3.		1. OR 2.	5067
4.	MeSH / Qualifier	MeSH descriptor: [Sphingosine] explode all trees and with qualifier(s): [Agonists - AG, Analogs & derivatives - AA, Antagonists & inhibitors - AI]	59
5.	FT	fingolimod or gilenya or FTY720 or "FTY-720" or "FTY 720" or "S1P compound" or "sphingosine-1 phosphate" (Word variations have been searched)	223
6.	FT	natalizumab (Word variations have been searched)	164
7.	FT	alemtuzumab or lemtrada or mabcombath or campath (Word variations have been searched)	324
8.	MeSH	MeSH descriptor: [Antigens, CD20] explode all trees	46
9.	FT	"CD20 antigen*" or CD20 or ofatumumab or ocrelizumab or rituximab or Mabthera or "anti CD20"	1403

(Word variations have been searched)			
10.	MeSH	MeSH descriptor: [Hematopoietic Stem Cell Transplantation] explode all trees	991
11.	FT	HSCT or "hematopoietic stem cell" next transplant* or "haematopoietic stem cell" next transplant* or "blood stem cell" next transplant* or "bone marrow" next transplant* or "peripheral blood stem cell" next transplant* or "autologous stem cell" next transplant* or "hematopoietic cell" next transplant* or "haematopoietic cell" next transplant* or "stem cell" next transplant* (Word variations have been searched)	5880
12.	MeSH	MeSH descriptor: [Prednisolone] explode all trees	3476
13.	MeSH	MeSH descriptor: [Pulse Therapy, Drug] explode all trees	105
14.		12. AND 13.	39
15.	FT	prednisolon* or methylprednisolon* or urbason or medrol and puls* (Word variations have been searched)	470
16.		4. OR 5. OR 6. OR 7. OR 8. OR 9. OR 10. OR 11. OR 14. OR 15.	8135
17.		3. AND 16.	424
Ekonomi			
18.	MeSH	MeSH descriptor: [Costs and Cost Analysis] explode all trees	23209
19.	Qualifier	Any MeSH descriptor with qualifier(s): [Economics - EC]	21608
20.	MeSH	MeSH descriptor: [Markov Chains] explode all trees	2023
21.	MeSH	MeSH descriptor: [Computer Simulation] explode all trees	1502
22.	MeSH	MeSH descriptor: [Quality-Adjusted Life Years] explode all trees	3775
23.	FT/TI FT	cost* or financ* or economic* or pharmacoeconom* or pric*:ti or qol or QALY or "quality adjusted*" or "willingness to pay" or "resource utilisation" or "resource utilization" (Word variations have been searched)	30679
24.		18. OR 19. OR 20. OR 21. OR 22. OR 23.	40256
25.		17. AND 24.	45: CDSR/20 DARE/ HTA/ EED/16 Central/9

*)

MeSH = Medical subject headings (fastställda ämnesord i Medline/PubMed, som även används i Cochrane library)

Explode = Termen söks inklusive de mer specifika termerna som finns underordnade

Qualifier = aspekt av ämnet

FT = Fritextterm/er – sökning i alla sökbara fält

FT/TI = Fritextterm/er – sökning i fältet för titel

**)

CDSR = The Cochrane Database of Systematic Reviews

DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects

HTA = Health Technology Assessment Database

Central = Cochrane Central Register of Controlled Trials

De fetmarkerade referenserna finns nedspårade

Insättning av sjukdomsmodifierande behandling vid klinisk isolerat syndrom (CIS)/första MS-skovet

Bedömd rad: MS 20

Tillstånd: Kliniskt isolerat syndrom (CIS) eller första MS-skovet

Åtgärd: Insättande av sjukdomsmodifierande behandling (här antars att det är interferon beta).

Jämförelsealternativ: Bästa omvårdnad

Sammanfattande bedömning

Modellberäkningar visar att sjukdomsmodifierande behandling vid CIS/första MS-skov sparar kostnader och ökar hälsovinsten, men osäkerheten är stor.

Metod

Den medicinska granskningen visar att det finns starkt vetenskapligt underlag som indikerar att behandling med interferon beta kan skjuta upp eller förhindra MS-diagnos hos patienter med hög risk att få MS under en uppföljningsperiod av 2 år [1]. I beräkningen används samma hälsoekonomiska modell som användes för raderna 9 till 18 för att skatta kostnader och livskvalitetsjusterade levnadsår (QALY) under tiden efter det att en patient har utvecklat MS. Till detta läggs behandlingskostnader för interferon beta i profylax-fasen innan MS-diagnos. Jämförelsealternativet är ingen sjukdomsmodifierande behandling (bästa omvårdnad), vilket enligt litteraturen [1] leder till att fler patienter får en MS-diagnos inom 2 år och att MS diagnostiseras tidigare än i profylax-gruppen.

Kostnadseffektivitet av interferon beta vid "Clinical Isolated Syndrom" (CIS)/första MS-skovet

Antaganden för analysen

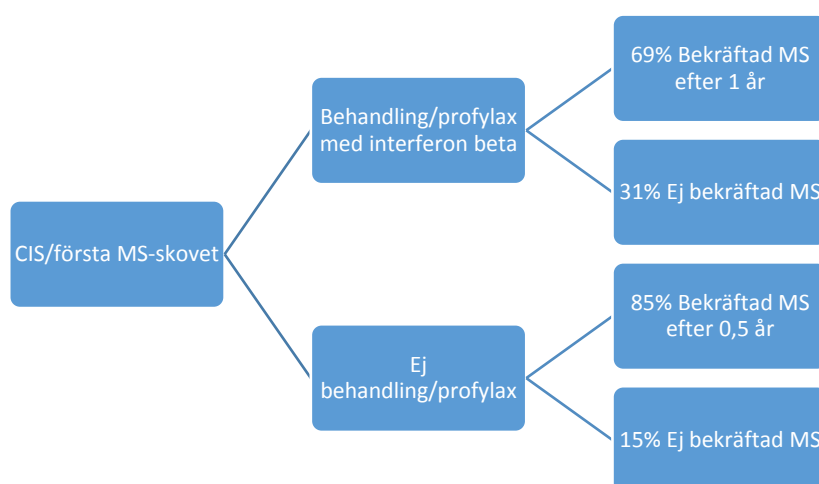
Läkemedel

Interferon beta (Extavia) valdes ut eftersom det var ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ för MS (rad 9) och det finns dessutom en klinisk studie i pre-MS-patientgruppen [1].

Här antas att när en patient utvecklar MS så behandlas han eller hon med interferon beta, oavsett om patienten redan fått interferon beta under profylax-tiden eller inte.

Effekt

Effekten av interferon beta för patienter med stor risk att utveckla MS har jämförts med placebo i en studie [1]. Studiens effektmått vardidiagnosen ”clinically definite MS” (CDMS) och MS definierades enligt McDonald-kriterierna. Studien hade en uppföljningstid på 2 år. Huvudresultatet var en hazardkvot på utvecklingen av MS (enligt McDonald-kriterierna) på 0,54 (d.v.s. en riskminskning med 46 procent). Under 2-års-perioden fastställdes MS hos 69 procent av patienterna som behandlades med interferon beta, jämfört med 85 procent i placebogruppen. Figur 3 i artikeln visar även att mediantiden till MS-diagnos är omkring 6 månader i placebogruppen, jämfört med omkring 1 år i profylaxgruppen. Studien ger tyvärr inga uppgifter om antal skov, men eftersom ett andra skov kan ge upphov till diagnosen MS, antas att hälften av patienterna som uppfyller McDonald-kriterierna fått ett andraskov under studiens uppföljningstid (oavsett profylax eller placebo).



Analys

Eftersom studiens uppföljningstid var 2 år och då det råder stor osäkerhet kring ett eventuellt påstående om att interferon beta kan förhindra utvecklandet av MS under lång sikt, valdes en tidshorisont på 2 år. Modellen extrapolerar alltså inte utöver studiensuppföljningstid. Kostnaderna och livskvalitet hos patienter som har utvecklat MS baserades på IHE:s MS-modell, som beskrivs närmare i underlaget till raderna 9–18.

Analysen tar inte hänsyn till möjliga biverkningar som kan uppstå under behandling med interferon beta.

Livskvalitet

Här antas att en patient med stor risk att utveckla MS har en livskvalitet enligt den som skattas för en MS-patient med låg EDSS (d.v.s. 0,825). Antaganden för patienter med MS beskrivs i detalj i den hälsoekonomiska rapport som finns som underlag till raderna 9–18.

Kostnader

Här antas att behandlingskosten för interferon beta hos patienter med stor risk att utveckla MS är samma som behandlingskosten för interferon beta hos patienter med MS. Antaganden om kostnaderna för patienter med MS beskrivs i detalj i den hälsoekonomiska rapport som finns som underlag till raderna 9–18.

Resultat

Se Tabell 1 för en resultatöversikt. I övre delen beräknas kostnader och QALY för fyra patientgrupper: profylaxpatienter som kommer att utveckla MS, profylaxpatienter som inte kommer att utveckla MS och motsvarande grupper för patienter utan profylax. I nedre delen beräknas ett viktat genomsnitt över kostnader och QALY i de två grupperna: profylaxpatienter och icke-profylax-patienter. Genomsnittet är viktat med uppgifterna om hur många patienter som utvecklar MS i profylax- och icke-profylax-gruppen.

På 2 års sikt skattas profylax med interferon beta ge bättre hälsoutfall och lägre totala kostnader. Förklaringen till detta är att kostnaderna för MS är betydligt högre än kostnaderna för profylaxbehandling, och även livskvalitet antas vara lägre redan i början av MS. Att undvika MS har därför stor påverkan på resultat.

I denna patientpopulation, som har mycket hög risk att utveckla MS (85 procent i icke-profylax-gruppen under 2 år), finns få patienter som behandlas med profylax ”i onödan”. I en sensitivitetanalys skattades hur låg risken att utveckla MS kan vara om profylax fortfarande ska vara kostnadseffektivt. Även om patientgruppen har en 2-års-risk att utveckla MS så låg som omkring 50 procent, så skattas behandling med profylax vara kostnadseffektivt med en inkrementell kostnadseffektkvot på under 500 000 SEK.

Analysen tar ingen hänsyn till möjliga biverkningar som uppstår under profylax med interferon beta. Analysen är däremot ”konservativ” i och med att tidshorizonten valdes till 2 år (som i den kliniska studien) även om det är sannolikt att effekten av profylax skulle kunna vara längre än 2 år.

Tabell 1. Översikt över resultat

	Profylax		Ingen profylax	
Patientgrupp efter 2 år	MS	Ingen MS	MS	Ingen MS
	69%	31%	85%	15%
<u>Kostnader</u>				
<u>Innan MS</u>				
- Profylax	77040	151836	0	0
- Skov	15780	0	16015	0
<u>Under MS</u>				
- Interferon beta*	53224	0	66852	0
- Skov*	26285	0	46878	0
- EDSS direkt*	47333	0	72213	0
- EDSS informell*	8943	0	13512	0
- EDSS indirekt*	98267	0	147232	0
Kostnader totalt	326872	151836	362702	0
<u>QALY</u>				

- Innan MS	0.83	1.63	0.41	1.63
- Skov innan MS	-0.04	0.00	-0.04	0.00
- EDSS under MS*	0.72	0.00	1.09	0.00
- Skov under MS*	-0.07	0.00	-0.13	0.00
QALY totalt	1.43	1.63	1.32	1.63

Genomsnitt över hela patientgruppen

Kostnader totalt	272611	308297
QALY totalt	1.489	1.370

Inkrementellt	Kostnader	-35686
	QALY	0.119

Referenser

1. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, et al. "Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes". *Neurology* 2006;67:1242-1249.

Botulinumtoxininjektion vid svår överaktiv blåsdysfunktion vid MS

Bedömd rad: MS 45

Tillstånd: MS, blåsdysfunktion, svårt överaktiv blåsa och ofullständig effekt av oral farmakologisk behandling

Åtgärd: Behandling med botulinumtoxininjektion.

Jämförelsealternativ: Bästa omvårdnad

Sammanfattande bedömning

Beräkningar visar att kostnaden per vunnet livskvalitetsjusterat levnadsår är måttlig till hög.

Arbetsmetod

Den medicinska granskningen visar att det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag som indikerar att behandling med botulinumtoxininjektion vid svår överaktiv blåsdysfunktion vid MS med ofullständig effekt av oral farmakologisk behandling leder till en förbättring på effektmåten frekvens av urininkontinensepisoder, ml blåskapacitet och livskvalitetsmättet I-QOL.

Det finns en studie [1] som mappar I-QOL till det generiska livskvalitetsinstrumentet EQ-5D. På detta sätt kan effekten översättas från I-QOL till livskvalitetsjusterade levnadsår (QALY). Kostnaden för botulinumtoxininjektion tas från landstingens prislistor.

Kostnadseffektivitet för botulinumtoxininjektion vid svår överaktiv blåsdysfunktion vid MS med ofullständig effekt av oral farmakologisk behandling

Antaganden för analysen

Effekt

Effekten på I-QOL av behandling med botulinumtoxininjektioner (200U eller 300U) har jämförts mot placebo i två studier [2, 3]. Tabell 1 visar en sammanställning av effekten på Social Embarrassment Subscale i de båda studierna.

Tabell 1 Resultat I-QOL, Social Embarrassment Subscore

Study	Arm	Baseline	12 weeks	Difference baseline - 12 weeks	Difference vs placebo
Sussmann et al 2013	ONA 200 U	28,2	27	-1,2	12,5
	ONA 300 U	27,2	28,8	1,6	15,3
	Placebo	24	10,3	-13,7	
Chancellor et al 2013	ONA 200 U	27,7	62,9	35,2	24,6
	ONA 300 U	23,7	58,6	34,9	24,3
	Placebo	26,2	36,8	10,6	

Livskvalitet

Kay m.fl. [1] har skattat en modell för att översätta I-QOL Social Embarrassment Subscore (från patienter med neurogen blåsdysfunktion) till EQ-5D (se nedan).

$$EQ - 5D = 1 - e^{B0+B1*Social\ embarrassment\ score}$$

Där $B0 = -0.6398901$ (95% CIs -0.823006 to -0.4567741)

Och $B1 = -0.0136533$ (95% CIs -0.0181242 to -0.0091823)

I-QOL översatt till EQ-5D-vikter redovisas i tabell 2. För att beräkna QALY viktas effekten enligt hur länge effekten antas vara: a) effekten gäller under hela studieperioden (12 veckor) och b) det går att extrapolera effekten från studierna till 9 månader då Svenska MS-sällskapet rekommenderar behandling var nionde månad. I båda scenarierna antas att effekten av behandlingen kommer direkt. I-QOL översatt till EQ-5D-vikter och effekten omräknat till vunna QALY visas i tabell 2.

Tabell 2 I-QOL översatt till EQ-5D-vikter och omräknat till QALY

Study	Arm	Mapped to EQ-5D			QALY gain	
		Baseline	12 weeks	Difference 12 weeks - baseline	12 weeks	9 months
Sussmann et al 2013	ONA 200 U	0,641	0,635	-0,006	0,017	0,054
	ONA 300 U	0,636	0,644	0,008	0,020	0,065
	Placebo	0,620	0,542	-0,078		
Chancellor et al 2013	ONA 200 U	0,639	0,777	0,138	0,020	0,066
	ONA 300 U	0,618	0,763	0,145	0,022	0,071
	Placebo	0,631	0,681	0,050		

På 12 veckors sikt skattas QALY-vinsten till mellan 0,017 och 0,022. På 9 månaders sikt (under antagandet att effekten kan extrapoleras så länge) skattas QALY-vinsten till mellan 0,054 och 0,071.

Kostnader

Två landsting redovisar specifikt kostnaden för botulinumtoxininjektion i urinblåsan i sina prislistor: Landstinget i Dalarna (12 618 kr)² och Västmanlands landsting (7 405 kr)³. Kostnaden för jämförelsealternativet i analysen antas vara 0.

Resultat

Se tabell 3 för en resultatöversikt. Kostnaden per livskvalitetsjusterat levnadsår (QALY) beräknas som merkostnad för behandling delat med vunna QALY och beror på vald klinisk prövning, dosering av botulinumtoxin, kostnad för behandling samt antagande om tidshorisont.

Tabell 3. Kostnad per livskvalitetsjusterat levnadsår (QALY)

		Kostnad		
			Högst (12 618 kr Landstinget Dalarna)	Lägst (7 405 kr Landstinget Västmanland)
QALY-vinst	12 veckor	Lägst (0,017 från Sussmann et al 2013, ONA 200U vs placebo)	756 945	444 221
		Högst (0,022 från Chancellor et al 2013, ONA 300U vs placebo)	575 895	337 969
	9 månader	Lägst (0,054 från Sussmann et al 2013, ONA 200U vs placebo)	232 906	136 683
		Högst (0,071 från Chancellor et al 2013, ONA 300U vs placebo)	177 198	103 991

På 12 veckors sikt är kostnadseffektiviteten av botulinumtoxininjektion vid svår överaktiv blåsdysfunktion vid MS med ofullständig effekt av oral farmakologisk behandling jämfört med placebo eller bästa möjliga omvårdnad måttlig till hög (mellan 340 000 och 760 000 kr per QALY). På 9 månaders sikt är kostnadseffektiviteten måttlig (mellan 100 000 och 230 000 kr per QALY). Osäkerheten i beräkningarna är däremot större på 9 månaders sikt eftersom de kliniska prövningarna inte sträcker sig så långt.

Referenser

1. Kay, S, Tolley, K, Colayco, D, Khalaf, K, Anderson, P, Globe, D. Mapping EQ-5D utility scores from the Incontinence Quality of Life Questionnaire among patients with neurogenic and idiopathic overactive bladder. *Value Health*. 2013; 16(2):394-402.
2. Sussman, D, Patel, V, Del Popolo, G, Lam, W, Globe, D, Pommerville, P. Treatment satisfaction and improvement in health-related quality of life with onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. *Neurourol Urodyn*. 2013; 32(3):242-9.
3. Chancellor, MB, Patel, V, Leng, WW, Shenot, PJ, Lam, W, Globe, DR, et al. OnabotulinumtoxinA improves quality of life in patients with neurogenic detrusor overactivity. *Neurology*. 2013; 81(9):841-8.

² Se posten "Botox i urinblåsa" Landstinget Dalarna. <http://svnuppsalaorebro.se/prislista.html>

³ Se posten "Botox installation/urinblåsa" Landstinget Västmanland. <http://svnuppsalaorebro.se/prislista.html>

ⁱ Innefattar: Demyelinating Autoimmune Diseases, CNS; Diffuse Cerebral Sclerosis of Schilder; Encephalomyelitis, Acute Disseminated; Encephalomyelitis, Autoimmune, Experimental; Leukoencephalitis, Acute Hemorrhagic; Multiple Sclerosis; Multiple Sclerosis, Chronic Progressive; Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting; Neuromyelitis Optica; Myelitis, Transverse; Neuromyelitis Optica; Hereditary Central Nervous System Demyelinating Diseases; Adrenoleukodystrophy; Alexander Disease; Canavan Disease; Leukodystrophy, Globoid Cell; Leukodystrophy, Metachromatic; Pelizaeus-Merzbacher Disease; Leukoencephalopathy, Progressive Multifocal; Marchiafava-Bignami Disease; Myelinolysis, Central Pontine; Ophthalmoplegic Migraine; Polyradiculoneuropathy; Guillain-Barre Syndrome; Miller Fisher Syndrome; Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathies; Dysautonomia, Familial; Polyradiculoneuropathy, Chronic Inflammatory Demyelinating; Subacute Combined Degeneration

ⁱⁱ Innefattar: Leukoencephalopathy, Progressive Multifocal; Polyradiculoneuropathy; Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathies; Dysautonomia, Familial; Polyradiculopathy; Guillain-Barre Syndrome; Miller Fisher Syndrome; Polyradiculoneuropathy, Chronic Inflammatory Demyelinating; Myelinolysis, Central Pontine; Demyelinating Autoimmune Diseases, CNS; Diffuse Cerebral Sclerosis of Schilder; Encephalomyelitis, Acute Disseminated; Encephalomyelitis, Autoimmune, Experimental; Leukoencephalitis, Acute Hemorrhagic; Multiple Sclerosis; Neuromyelitis Optica; Multiple Sclerosis, Chronic Progressive; Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting; Myelitis, Transverse; Hereditary Central Nervous System Demyelinating Diseases; Adrenoleukodystrophy; Leukodystrophy, Globoid Cell; Leukodystrophy, Metachromatic; Canavan Disease; Pelizaeus-Merzbacher Disease; Alexander Disease; Subacute Combined Degeneration; Marchiafava-Bignami Disease; Ophthalmoplegic Migraine