

NOTAT

Til: Bestillerforum RHF/Beslutningsforum

Bestilling: ID2015_002B «Apremilast (Otezla) ved psoriasisartritt – oppdatering av metodevurdering»

Logg

Bestilling:	ID2015_002B: Apremilast (Otezla) ved psoriasisartritt – oppdatering av metodevurdering
Forslagstiller:	Celgene
Legemiddelfirma:	Celgene
Preparat:	Otezla
Virkestoff:	Apremilast
Indikasjon:	Som monoterapi eller i kombinasjon med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARD) til behandling av aktiv psoriasisartritt (PsA) hos voksne som har hatt utilstrekkelig respons, eller som har vært intolerante ved tidligere DMARD-behandling.
ATC-nr:	L04A A32
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	22-05-2017
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	22-08-2017
Klinikere kontaktet for første gang	20-12-2017
LIS/HINAS kontaktet for første gang av Legemiddelverket	17-10-2017
Prisforhandlinger med Legemiddelfirma	22-08-2017 – 03-11-2017 (73 dager) 30-01-2018 – 19-02-2018 (20 dager)
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	14-12-2018
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	Under utredningen vurderte Legemiddelverket at det likevel ikke var behov for ytterligere dokumentasjon fra legemiddelfirma
Rapport ferdigstilt:	08-04-2018
Saksbehandlingstid:	229 dager hvorav 93 dager i påvente av prisforhandlinger med legemiddelfirma
Saksutredere:	David Mwaura Kristian Samdal Morten Søndena
Kliniske eksperter:	Björg-Tilde Svanes Fevang Ellen Apalset Karstein Haldorsen
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

Bakgrunn

Statens legemiddelverk utførte i 2016 en hurtig metodevurdering av apremilast (Otezla) til behandling av psoriasisartritt (PsA). På bakgrunn av denne metodevurderingen valgte Beslutningsforum i april 2016 å ikke innføre apremilast til behandling av psoriasisartritt (1). I mai 2017 besluttet Bestillerforum å bestille en oppdatert metodevurdering fra Statens legemiddelverk basert på ny dokumentasjon på effekt, livskvalitet og ressursbruk innsendt av MT-innehaver Celgene.

Ettersom dette er en oppdatering av forrige metodevurdering blir kun de nye dataene beskrevet og vurdert her. For mer detaljert beskrivelse av sykdom, helseøkonomisk modell, kliniske studier mv. henvises det til forrige metodevurdering (2).

Oppdatert helseøkonomisk analyse

I den opprinnelige metodevurderingen av apremilast mente Legemiddelverket at ettersom apremilast hadde dårligere effekt og høyere pris enn behandling med anbefalt biologisk legemiddel¹, at behandling med apremilast, gitt dagens pris, kun er aktuell i følgende pasientgrupper:

- Pasienter med aktiv PsA som har kontraindikasjoner, er intolerante eller ikke har respons på konvensjonelle sykdomsmodifiserende legemidler (DMARDs), hvor behandling med biologiske legemidler ikke er aktuelt
- Pasienter med aktiv PsA som er behandlet med biologiske legemidler og som ikke har respons på eller er intolerante for biologiske legemidler

Legemiddelverket mente likevel at apremilast ikke var kostnadseffektiv, og Beslutningsforum besluttet av apremilast ikke skulle innføres for disse pasientpopulasjonene. Celgene er enig i at apremilast kun er aktuell for de ovennevnte pasientpopulasjonene.

På bakgrunn av dette har Celgene sendt inn oppdatert dokumentasjon på behandling med apremilast. I likhet med forrige metodevurdering, er apremilast i den oppdaterte dokumentasjonen sammenlignet med støttebehandling/best supportive care (BSC). Den oppdaterte analysen er basert på samme helseøkonomiske modell som ble benyttet og vurdert i forrige metodevurdering. For nærmere beskrivelse av modellen henvises det til Legemiddelverkets opprinnelige rapport (2).

Den oppdaterte analysen beregner kostnad per QALY når apremilast sammenlignes med BSC i de ovennevnte pasientpopulasjonene. Analysen er basert på ny innsendt dokumentasjon vedrørende klinisk effekt, livskvalitet og ressursbruk. Ny dokumentasjonen innsendt av Celgene har ikke bakgrunn i nye data fra kliniske studier, men er hentet fra andre kilder:

- Ny dokumentasjon av klinisk effekt og livskvalitet er basert på registerdata fra Sverige (3)
- Ny dokumentasjon av ressursbruk i BSC er basert på uttalelser fra et panel med kliniske eksperter

Celgene har i forbindelse med LIS TNFBIO-anbudet for 2018 tilbudt en legemiddelpris (LIS AUP eks mva) på [REDACTED] NOK (30mg, 56 stk). Dette er tilsvarende prisen som ble tilbudt i LIS TNFBIO-anbudet for 2016, og som ble benyttet i den opprinnelige metodevurderingen (LIS AUP eks mva [REDACTED] NOK, 30mg, 56 stk).

¹ Basert på rangering etter LIS anbud for TNFBIO

Vurdering av nye effektdata

Den oppdaterte helseøkonomiske analysen benytter registerdata på hvor stor andel pasienter som fortsatt bruker apremilast 4 måneder etter behandlingsstart som proxy for andelen som oppnår effekt av behandlingen. Legemiddelverket godtar ikke antagelsen om at bruksdata direkte kan overføres til klinisk effekt, siden dette ikke gir direkte og valid informasjon om forbedring av klinisk relevante endepunkter. Celgene har ikke sendt inn data for noen kontrollgruppe.

Siden bruksdata av apremilast ikke kan brukes til å estimere effekt av behandling med BSC, har Celgene valgt å anta at pasienter som mottar BSC ikke har noen effekt av behandlingen. Legemiddelverket mener dette er en urimelig antagelse, spesielt med tanke på den høye placeboeffekten som ble observert i de kliniske studiene (4-6).

Legemiddelverket mener den nye dokumentasjonen ikke gir noe mer robust/sikrere estimat på behandlingseffekten enn det som lå til grunn i den opprinnelige metodevurderingen, der effekt-data var basert på resultater fra de randomiserte, kliniske fase III-studiene PALACE I, II og III², med klinisk relevante utfallsmål og kontrollgrupper (4-6). Legemiddelverket brukte placeborespons fra disse kliniske studiene som anslag på klinisk effekt i BSC i den forrige metodevurderingen.

Legemiddelverket har derfor valgt å beholde data på klinisk effekt som lå til grunn i den opprinnelige metodevurderingen, og ikke erstatte disse med antagelser om effekt baserte svenske registerdata.

Vurdering av nye livskvalitetsdata

I den forrige metodevurderingen var helserelatert livskvalitet basert på en regresjonsmodell fra Rodgers et al (7), som ble brukt til å mappe effekt-data fra PALACE-studiene til EQ-5D-verdier. I den oppdaterte dokumentasjonen er EQ-5D-data hentet direkte fra det svenske registeret (3), hvor livskvalitet er målt ved oppstart av behandling med apremilast, og 6 måneder etter behandlingsstart. Celgene har ikke sendt inn livskvalitetsdata fra noen kontrollgruppe. Nyttevektene som inngår for BSC-armen i modellen er derfor basert på registerdataene for livskvalitet ved oppstart av behandling med apremilast. Denne antas å være konstant, noe som tilsier at behandling med BSC ikke gir noen forbedring i livskvalitet.

Legemiddelverket erkjenner at i utgangspunktet er mapping av livskvalitetsdata et dårligere alternativ enn å måle livskvalitet direkte, og poengterte i den opprinnelige metodevurderingen at dette var en stor kilde til usikkerhet. Legemiddelverket mener allikevel at det er en stor svakhet at EQ-5D-dataene som inngår i den nye analysen kun er basert på de samme pasientene før og etter behandlingsstart med apremilast, målt ved et gitt tidspunkt før og etter behandlingsstart. Legemiddelverket mener dette er særlig relevant ved PsA, som er en sykdom hvor pasienter kan oppleve store svingninger i sykdomsaktivitet over tid. Dette vil medføre stor variasjon i nivået/score over en gitt tidsperiode og man er derfor helt avhengig av å måle livskvalitet over tid, ikke bare ett tidspunkt før og etter.

Registerdataene inneholder ikke livskvalitetsdata for pasienter som får BSC, og det er derfor ikke mulig å sammenligne livskvalitetsgevinst mellom apremilast og BSC. Legemiddelverket stiller seg også kritiske til om de innhentede EQ-5D-dataene er representative for de aktuelle pasientpopulasjonene. For eksempel er livskvalitetsvektene for pasientene før behandlingsstart ca. ■■■. Livskvalitetsvektene ved baseline i den opprinnelige metodevurderingen var på 0,51. I NICE sin

² PALACE I, II og III var hovedstudiene som lå til grunn for innvilget markedsføringstillatelse av apremilast

utredning av apremilast påpekte de at dette virket svært lavt (8). Til sammenligning er livskvalitetsvektene for avansert ALS (stadium 4) estimert til å være ca. 0,27 (9).

Legemiddelverket mener modellering av livskvalitet basert på data fra det svenske registeret ikke gir noe bedre grunnlag for å anslå kostnadseffektiviteten eller til å beregne alvorlighet enn det som forelå i den opprinnelige metodevurderingen.

Vurdering av nye ressursdata

Legemiddelverket understreket i den forrige metodevurderingen at det var stor usikkerhet knyttet til ressursbruken hos pasienter som får BSC. Celgene har derfor sendt inn ny dokumentasjon, basert på innspill fra et panel med kliniske eksperter. De oppdaterte kostnadene er noe høyere enn i analysen fra den opprinnelige metodevurderingen. Legemiddelverket var i kontakt med kliniske eksperter oppnevnt av helseforetakene, og ba dem vurdere de nye anslagene på ressursbruk i BSC. Disse klinikerne mente anslagene fra Celgene virket høye, og nedjusterte anslagene som vist i Tabell 1.

Tabell 1: Antatt ressursbruk i BSC-gruppen

	Antatt ressursbruk i BSC, Celgene	Antatt ressursbruk i BSC, kliniske eksperter SLV har vært i kontakt med
Ibuprofen / annet NSAIDs	100%	70-80%
Tramadol	60%	10%
Paracetamol	100%	70%
Lederspan /annet kortisonpreparat	60%	60-70%
Legekonsultasjon (injeksjon)	60%	60-70%
Follow-up legekonsultasjon	100%	100%
Behandlingsreise	25%	5-10%
Rehabilitering institusjon	25%	10%
Spesialsko/såler	80%	20%
Kostnad per 28-dagerssyklus	NOK 2 997	NOK 1 442

Den store differansen i estimerte sykluskostnader avhenger spesielt av den anslåtte andelen pasienter som benytter de kostbare tiltakene behandlingsreise og rehabiliteringsopphold i institusjon. Til sammenligning var sykluskostnadene som ble benyttet i BSC-armen i den opprinnelige metodevurderingen NOK 1 986.

I modellen antas det at ingen pasienter i apremilast-armen mottar noen av tilbudene nevnt i Tabell 1, noe Legemiddelverket mener er lite sannsynlig. Dette støttes av klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med. Legemiddelverket har ikke grunnlag for å anslå størrelsen på den økte ressursbruken i apremilast-armen dette medfører. Konsekvensen av dette er at ressursbruken knyttet til behandling med apremilast sannsynligvis er underestimert i modellen.

Samlet vurdering av innsendt dokumentasjon

Legemiddelverket stiller seg kritisk til metoden Celgene har brukt for å fremskaffe ny dokumentasjon på effekt og livskvalitet. Siden den nye dokumentasjonen ikke er understøttet av systematiske litteratursøk, er det vanskelig å vurdere om dokumentasjonen er representativ, tilfeldig eller skjært valgt ut.

Legemiddelverket mener den innsendte dokumentasjonen ikke gir et bedre datagrunnlag for å vurdere kostnadseffektiviteten av apremilast sammenlignet med det som ble levert i forrige

metodevurdering. Derfor velger Legemiddelverket å beholde data på effekt og livskvalitet fra den opprinnelige metodevurderingen i den oppdaterte analysen. For å belyse usikkerheten knyttet til ressursbruken i forbindelse med BSC har Legemiddelverket gjort sensitivitetsanalyser med estimater fra Celgene og innspill fra kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med under behandlingen av den oppdaterte analysen.

Resultater

Legemiddelverket har beregnet nye inkrementelle kostnad-effekt ratioer med ulike estimater på ressursbruk knyttet til BSC. Tabell 2 viser resultatene for populasjonen som ikke er aktuell for behandling med biologiske legemidler (bio-naive), og for populasjonen med intoleranse/behandlingssvikt på behandling med biologiske legemidler (bio-erfarne).

Tabell 2: Resultater av Legemiddelverkets beregninger med ulik ressursbruk for BSC. Kostnader og helseeffekter per pasient.

Ressursbruk i BSC	Merkostnad ved bruk av apremilast sammenlignet med BSC	QALY-gevinst ved bruk av apremilast sammenlignet med BSC	IKER (kr per QALY)
Estimert ressursbruk, Celgene (bio-naive)	29 975	0,073	410 000
Estimert ressursbruk, SLV (bio-naive)	48 997	0,073	670 000
Estimert ressursbruk, Celgene (bio-erfarne)	32 334	0,076	425 000
Estimert ressursbruk, SLV (bio-erfarne)	52 729	0,076	690 000

Avhengig av hvilke verdier for BSC som benyttes vil IKER variere fra 410 000-670 000 (bio-naive) og 425 000-690 000 (bio-erfarne) NOK per QALY. Dette belyser usikkerheten knyttet til kostnadene ved BSC, og den relativt store innvirkningen dette har på resultatet. Til sammenligning ble IKER anslått til 560 000 (bio-naive) og 580 000 (bioerfarne) NOK per QALY i den opprinnelige metodevurderingen.

Etttersom Legemiddelverket anser det som sannsynlig at ressursbruken knyttet til behandling med apremilast er underestimert i analysene, mener Legemiddelverket at den reelle IKER sannsynligvis befinner seg i det øvre sjiktet av intervallene i alle analysene.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har ikke gjort nye beregninger for budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta apremilast i bruk til behandling av psoriasisartritt, siden pasientgrunnlaget antas å være tilsvarende som ved forrige vurdering. I den opprinnelige metodevurderingen ble budsjettvirkningene anslått å være omtrent 43 millioner NOK i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er kun basert på legemiddelkostnadene, og er usikre og forenklete.

Konklusjon

Legemiddelverket har ikke gjort nye beregninger for alvorligheten av PsA. Absolutt prognosetap (APT) ble i forrige metodevurdering beregnet til ca. 11,5 QALYs. Når man tar hensyn til alvorligheten av psoriasisartritt og usikkerheten i analysene, har Legemiddelverket vurdert at merkostnaden per vunnet QALY sannsynligvis ligger høyere enn det som kan anses som kostnadseffektiv behandling. Legemiddelverket opprettholder derfor sin konklusjon fra den opprinnelige metodevurderingen, og mener at bruk av apremilast sammenlignet med støttebehandling/BSC ikke er et kostnadseffektivt behandlingsalternativ i de to populasjonene som er vurdert. En reduksjon i prisen for apremilast vil bedre kostnadseffektiviteten.

Statens legemiddelverk, 08-04-2018

Kristin Svanqvist (e.f.)
enhetsleder

David Mwaura
Kristian Samdal
Morten Søndena

Saksutredere

REFERANSER

1. Beslutningsforum for nye metoder. Protokoll fra møtet 25. april 2016 [Available from: [https://nyemetoder.no/Documents/Beslutninger/Beslutningsforum%20\(25042016\)-protokoll%20endelig.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Beslutninger/Beslutningsforum%20(25042016)-protokoll%20endelig.pdf)].
2. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering - Apremilast (Otezla) ved psoriasisartritt 2016 [Available from: https://legemiddelverket.no/Documents/Refusjon%20og%20pris/Helse%c3%b8konomiske%20rapporter/O/Otezla_psoriasisartritt_2016.pdf].
3. SRQ - Svensk Reumatologis Kvalitetsregister. [Available from: <http://srq.nu/>].
4. Schafer PH, Chen P, Fang L, Wang A, Chopra R. The pharmacodynamic impact of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, on circulating levels of inflammatory biomarkers in patients with psoriatic arthritis: substudy results from a phase III, randomized, placebo-controlled trial (PALACE 1). *J Immunol Res*. 2015;2015:906349.
5. Cutolo M, Myerson GE, Fleischmann RM, Liote F, Diaz-Gonzalez F, Van den Bosch F, et al. A Phase III, Randomized, Controlled Trial of Apremilast in Patients with Psoriatic Arthritis: Results of the PALACE 2 Trial. *J Rheumatol*. 2016;43(9):1724-34.
6. Edwards CJ, Blanco FJ, Crowley J, Birbara CA, Jaworski J, Aelion J, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis and current skin involvement: a phase III, randomised, controlled trial (PALACE 3). *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):1065-73.
7. Rodgers M, Epstein D, Bojke L, Yang H, Craig D, Fonseca T, et al. Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2011;15(10):i-xxi, 1-329.
8. NICE. Apremilast for treating moderate to severe plaque psoriasis [TA419]. 2016.
9. Jones AR, Jivraj N, Balendra R, Murphy C, Kelly J, Thornhill M, et al. Health utility decreases with increasing clinical stage in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2014;15(3-4):285-91.

Vedlegg 1 – Kommentarer fra produsent

Psoriasis artritt (PsA) er en livslang sykdom som krever kontinuelig behandling for at sykdommen skal holdes under kontroll. PsA pasienter opplever forskjellige sykdomsforløp. Vanligvis vil den være en mild sykdom, men hos enkelte pasienter kan den gi kroniske plager og ødeleggelse av ledd. Ikke alle pasienter oppnår tilstrekkelig effekt med dagens behandlingsalternativer. Det er fremdeles et stort udekket medisinsk behov for PsA pasienter, særlig for pasienter som har feilet på biologiske behandlinger eller for pasienter som av ulike årsaker ikke kan behandles med biologiske legemidler.

Populasjon:

I notatet skriver SLV at Celgene er enig i at apremilast «kun» er aktuelle for følgende pasientgrupper:

- Pasienter med aktiv PsA som har kontraindikasjoner, er intolerante eller ikke har respons på konvensjonelle sykdomsmodifiserende legemidler (DMARDs), hvor behandling med biologiske legemidler ikke er aktuelt
- Pasienter med aktiv PsA som er behandlet med biologiske legemidler og som ikke har respons på eller er intolerante for biologiske legemidler

Celgene forholder seg til den anbefalingen som SLV kommer med for dagens situasjon, og ordet «kun» er her meget begrensende. Det er enighet om at det ikke foreligger ett behandlingsalternativ for disse pasientgruppene og at Otezla trolig er mest kostnadseffektive for disse subgruppene per i dag. Celgene er uenige om at apremilast kun er aktuell for disse pasientene.

Celgene har i den oppdaterte analysen for Otezla spesifisert den aktuelle pasientpopulasjonen det er søkt om ytterligere. Dette er gjort i samråd med kliniske eksperter. Den nye spesifiseringen for Otezla lyder som følger:

- *Pasienter som har feilet, eller som er kontraindisert for biologisk behandling (eks. på kontraindikasjoner er øket risiko for alvorlige infeksjoner og moderat til alvorlig hjertesvikt (NYHA klasse III/IV). Eller der hvor ingen andre behandlingsalternativer er egnet, som f.eks ved maligniteter.*

Denne spesifiseringen gjør at antall pasienter aktuelle for behandling med Otezla blir begrenset med omlag 1/6 til ca 50 nye pasienter årlig for PsA.

SLV ser ikke ut til å ha tatt hensyn til denne mindre populasjonen i sin vurdering.

Alvorlighets og prognosetap

Ledemiddelverket vurderer PsA til å være en sykdom med moderat alvorlighet for de som oppnår behandlingseffekt med dagens standardbehandling.

Vi mener at denne alvorlighetsgraden må revurderes for PsA i ovennevnte pasientpopulasjonen. Denne populasjonen oppnår ikke tilstrekkelig effekt med dagens standardbehandling og opplever vedvarende sykdomsprogressjon, ingen symptom lettelse, og nedsatt livskvalitet.

Basert på livskvalitetsdata fra pasientregister i Sverige og vurderinger fra kliniske ekspertene i Norge er det liten tvil om at denne pasientpopulasjonen må klassifiseres med høyere alvorlighetsgrad enn pasienter som oppnår effekt med dagens standardbehandling. Dette har vi redgjort for i vår oppdaterte analyse.

Alvorlighetsberegning i vår analyse øker absolutt prognosetap fra 11.5 to 18.0 for ovennevnte pasientpopulasjon. Betalingsvilligheten for en QALY for denne alvorlighetsgraden er estimert til rundt kr 715 000 basert på beregninger fra Magnussen-utvalgetⁱ.

Nye ressursdata (kostnader)

Celgene reagerer på at SLV nedjusterer vår ekspertpanels kostnadsoverslag basert på samtaler med sine tre eksperter (alle tre er hentet fra ett og samme sykehus). Kostnadsoverslagene i vår analyse er estimert av et panel bestående av syv av de fremste ekspertene i Norge fra fem forskjellige sykehus og hvor alle helseregionene er representert.

Vi vurderer det som faglig mest korrekt om SLV hadde tatt et vektet gjennomsnitt av estimatene eller i det minste tatt et igjennomsnitt av disse to overslagene fremfor ensidig å nedjustere ekspertpanelets estimater.

Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene er betydelig redusert ettersom pasientgrunnlaget er ca 1/6 av det som er estimert i forrige metodevurdering og som SLV legger til grunn i dette notatet. Antall pasienter aktuelle for behandling er omlag 50 nye pasienter i året.

Budsjettvirkningene for sykehusene er anslått til å være omlag kr 2,3 millioner i det femte budsjettåret.

Samlet vurdering av SLVs notat

I forrige metodevurdering etterlyste SLV ytterligere effektdata og kostnadsdata for ovennevnte populasjoner.

I Legemiddelverkets kritikk av vår metode for å fremskaffe ny dokumentasjon er det ikke tatt hensyn til vanskelighetsgraden i å fremskaffe representativ data for gitt pasientpopulasjon (det kan også diskuteres om det er mulig eller forsvarlig å gjøre en studie på denne pasientpopulasjonene).

Celgene har prøvd å finne ytterligere data og dokumentasjon for de pasientpopulasjonene som er blitt identifisert som mest aktuell for behandling med Otezla, og hvor det medisinske behovet er størst. Vi har i tillegg presentert disse data for Legemiddelverket i et formøte hvor vårt inntrykk var at saksbehandlerene synes registerdatene og kostnadsdata var interessante og kunne styrke sannsynligheten for kostnadseffektiv i de ovennevnte pasientgruppene.

Dokumentasjonen som er innlevert i denne analysen må ses på som tilleggsdokumentasjon for å styrke sannsynligheten for at behandlingen med Otezla for de aktuelle pasientpopulasjonene er kostnadseffektive. Denne analysen var aldri ment som egne «stand alone» analyse.

Vi reagerer derfor på at SLV stiller seg kritisk til vår dokumentasjon uten å ta dette med i sin vurdering.

Kostnadseffektivitet

Celgene mener å ha vist at betalingsvilligheten og kostnadseffektiviteten er høyere for den ovennevnte pasientpopulasjon. Vi mener derfor at Otezla med stor sannsynlighet er kostnadseffektiv sammenlignet med støttebehandling for denne populasjonen.

ⁱ Magnussen, J. et al. På ramme alvor - alvorlighet og prioritering. 2015.