

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

Darnuavir/kobicistat/emtricitabin/
tenofovirafenamid (Symtuza) til
behandling av HIV

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

23-05-2018

Statens legemiddelverk

FORORD

Implementering av Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i det nye systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til etablering og implementering av det nye systemet. Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen utarbeidet av MT-innehaver, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet.

Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Symtuza (darunavir/kobicistat/emtricitabin/tenofovir-alafenamid) i henhold til godkjent preparatomtale og bestilling ID2018_012: «Darunavir, kobicistat, emtricitabin, tenofovir-alafenamid (Symtuza) til kombinasjonsbehandling av HIV». Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Janssen-Cilag. Legemiddelverket har vurdert om klinisk effekt og sikkerhet av Symtuza er sammenlignbar med andre legemiddelkombinasjoner til behandling av HIV.

Bakgrunn

Symtuza er et legemiddel til behandling av HIV-infeksjon. Preparatet er et éntabletsregime bestående av en virkestoffkombinasjon som allerede er tilgjengelig på det norske markedet, men da som behandlingsregimer bestående av to eller tre tabletter. Den generelle kliniske effekten ved behandling av HIV-infeksjon er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 4 000 pasienter mottar antiretroviral behandling mot HIV-infeksjon i Norge hvert år.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Symtuza har i den kliniske studien AMBER vist å være minst like god som totabletsregime med darunavir/kobicistat + emtricitabin/tenofoviridisoprosil med hensyn på å oppnå virologisk respons ved HIV-infeksjon.

Alvorlighet og helsetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Dette kriteriet får kun betydning dersom legemiddelfirma dokumenterer kostnadseffektivitet ved hjelp av en kostnad-effekt analyse. Denne metodevurderingen er avgrenset til å vurdere om Symtuza har sammenlignbar effekt og sikkerhet med komparator. Legemiddelverket har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har ikke vurdert om behandling med Symtuza er kostnadseffektiv, kun om det har tilsvarende effekt og sikkerhet som andre legemidler til behandling av HIV-infeksjon.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er godt dokumentert at Symtuza har sammenlignbar effekt og sikkerhet med darunavir/kobicistat + emtricitabin/tenofoviridisoprosil i behandling av HIV-infeksjon.

Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvenser er ikke beregnet i denne metodevurderingen.

INNHOLODFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHOLODFORTEGNELSE	4
LOGG	6
ORDLISTE	7
1 BAKGRUNN.....	8
1.1 PROBLEMSTILLING	8
1.2 HIV.....	8
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	8
1.4 BEHANDLING AV HIV	9
1.4.1 <i>Behandling med darunavir/kobicistat/emtricitabin/tenofovirafenamid (Symtuza)</i>	9
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	9
1.4.3 <i>Komparator</i>	11
1.4.4 <i>Behandling med darunavir/kobicistat (Rezolsta)</i>	12
1.4.5 <i>Behandling med emtricitabin/tenofovirdisoproksil (Truvada)</i>	12
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	14
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	14
3 PICO.....	17
3.1 PASIENTPOPULASJON	17
3.2 INTERVENSJON	17
3.3 KOMPARATOR	18
3.4 UTFALLSMÅL.....	18
3.4.1 <i>Effekt</i>	18
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	20
3.4.3 <i>Helsenytt/helsetap</i>	21
4 LEGEMIDDELVERKETS SAMLEDE VURDERING	22
REFERANSER.....	23
APPENDIKS 1: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	24

VEDLEGG 1: KOMMENTARER FRA PRODUSENT.....28

LOGG

Bestilling:	ID-nr: 2018_012: Darunavir, kobicistat, emtricitabin, tenofoviralfenamid (Symtuza) til kombinasjonsbehandling av HIV
Forslagstiller:	Statens Legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Janssen-Cilag AS
Preparat:	Symtuza
Virkestoff:	Darunavir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralfenamid
Indikasjon:	Behandling av humant immunsviktvirus type 1 (hiv-1)-infeksjon hos voksne og ungdom (≥ 12 år med kroppsvekt ≥ 40 kg). Genotypetesting bør veilede bruken av Symtuza.
ATC-nr:	J05A R22
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	23-11-2017
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	22-02-2018
Klinikere kontaktet for første gang	-
LIS/HINAS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	30-04-2018
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	20-04-2018 30-04-2018
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	24-04-2018 03-05-2018
Rapport ferdigstilt:	23-05-2018
Saksbehandlingstid:	90 dager hvorav 7 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma.
Saksutredere:	Morten Søndena
Kliniske eksperter:	Kliniske eksperter er ikke kontaktet i denne saken.
<p>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.</p>	

ORDLISTE

AIDS	Ervervet immunsviktsyndrom
ART	Antiretroviral behandling
COBI	Kobicistat
DRV	Darunavir
EMA	European Medicines Agency
FTC	Emtricitabin
HIV	Humant immunsviktvirus
HRQoL	Helserelatert livskvalitet
INSTI	Integrasehemmer
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
MT	Markedsføringstillatelse
MTR	Flertabletsregime
NRTI	Nukleosid-/nukleotid revers transkriptasehemmere
PI	Proteasehemmer
STR	Éntabletsregime
TAF	Tenofovirafenamid
TDF	Tenofovirdisoproksil

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Darunavir/kobicistat/emtricitabin/tenofovirafenamid (DRV/COBI/FTC/TAF) er et nytt éntabletsregime (STR) til behandling humant immunsviktvirus (HIV). DRV/COBI/FTC/TAF er et kombinasjonspreparat bestående av fire ulike virkestoffer som allerede finnes på markedet i kombinasjonene DRV/COBI (Rezolsta) + FTC (Emtriva) + TAF (Vemlidy) og DRV/COBI + FTC/TAF (Descovy). Janssen-Cilag har levert en kostnadsminimeringsanalyse hvor DRV/COBI/FTC/TAF sammenlignes med kombinasjonsbehandling med DRV/COBI + FTC/TAF.

Fra 01.09.2018 iverksettes en anbudsordning for innkjøp av legemidler til behandling av HIV-infeksjon i Norge. Dette medfører at valg av legemiddelbehandling for pasienter med HIV skal styres av en rangering av godkjente behandlingsregimer, basert på hvilket regime som har lavest pris. Pristilbudene på legemidlene som leveres til anbudet er hemmelige. En konsekvens av dette er at legemiddelprisene som Janssen-Cilag legger til grunn i sin kostnadsminimeringsanalyse ikke vil være de reelle prisene f.o.m. 01.09.2018. Legemiddelverket har derfor valgt å ikke vektlegge den innsendte kostnadsminimeringsanalysen, og vil kun vurdere hvorvidt DRV/COBI/FTC/TAF har sammenlignbar effekt og sikkerhet med andre etablerte legemiddelregimer til behandling av HIV.

1.2 HIV

Humant immunsviktvirus (HIV) er et retrovirus som fører til kronisk livslang infeksjon. Ubehandlet vil infeksjonen vanligvis i løpet av 7-10 år føre til ervervet immunsviktsyndrom (AIDS), en dødelig tilstand. HIV smitter gjennom blod og sekreter, vanligvis via seksuell kontakt eller fra mor til barn under graviditet. HIV infiserer T-lymfocytter ved å feste seg primært til CD4-overflatereseptoren, som særlig uttrykkes på aktiverte CD4 T-lymfocytter. Inne i T-lymfocytterne vil virus-DNAet inkorporeres i cellens eget DNA. I infiserte CD4-celler kan HIV da forbli integrert (latent infeksjon), eller være aktivt replikerende. Når HIV replikerer og danner nye virus inne i cellen, vil etter hvert CD4-cellen dø og slippe nye virus ut i blodstrømmen. Disse virusene vil igjen infisere nye celler, og holde syklusen gående. Resultatet er en gradvis reduksjon i pasientens nivåer av CD4 T-lymfocytter. Siden CD4-celler styrer og hjelper funksjonen til andre lymfocytter, som CD8 T-celler og B-lymfocytter, utvikles derfor gradvis en generell immunsvikt (1).

Hvert år diagnostiseres rett over 200 nye HIV-tilfeller i Norge. Ved utgangen av 2017 var det diagnostisert 6 277 HIV-positive pasienter i Norge (2). Det anslås at omtrent 4 000 av disse mottar antiretroviral terapi (ART) rettet mot HIV-infeksjonen.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Dette kriteriet får kun betydning dersom legemiddelfirma dokumenterer kostnadseffektivitet ved hjelp av en kostnad-effekt analyse. Denne metodevurderingen er avgrenset til å vurdere om DRV/COBI/FTC/TAF

har sammenlignbar effekt og sikkerhet med komparator. Legemiddelverket har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

1.4 BEHANDLING AV HIV

1.4.1 Behandling med darunavir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralfenamid (Symtuza)

- Indikasjon
Behandling av humant immunsviktvirus type 1 (hiv-1)-infeksjon hos voksne og ungdom (≥ 12 år med kroppsvekt ≥ 40 kg). Genotypetesting bør veilede bruken av Symtuza.
- Virkningsmekanisme
 - Darunavir: En proteasehemmer. Virker ved å hemme enzymet protease, som er nødvendig for at viruset skal reprodusere seg inne i den infiserte cellen. Ved å hemme protease, reduseres virusmengden i blodet.
 - Kobicistat: En booster. Utøver effekt ved å hindre nedbrytingen av darunavir i kroppen, og dermed forlenge tiden darunavir kan utøve effekt.
 - Tenofoviralfenamid: En nukleotidanalogue revers transkriptasehemmer. Hemmer enzymet revers transkriptase, et enzym viruset behøver for å reprodusere seg selv.
 - Emtricitabin: En nukleosidanalogue revers transkriptasehemmer. Hemmer enzymet revers transkriptase, et enzym viruset behøver for å reprodusere seg selv.
- Dosering
 - Antiretroviral terapi-naive pasienter: 1 tablett 1 gang daglig til måltid.
 - Antiretroviral terapi-erfarne pasienter: 1 tablett 1 gang daglig til måltid.
- Bivirkninger
De vanligste bivirkningene assosiert med behandling med darunavir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralfenamid er diaré, kvalme, utmattethet, hodepine og utslett.

Det henvises til preparatomtalen for utfyllende informasjon om behandling og sikkerhetsprofil for DRV/COBI/FTC/TAF (3).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Infeksjon med HIV var tidligere en dødelig tilstand, men etter at effektive kombinasjoner av antiretroviral terapi (ART) ble introdusert, har infeksjonen gått over til å i de fleste tilfeller være en kronisk sykdom. Behandlingen er livslang, og har som formål å holde virusnivåene i blodet lave (HIV-RNA < 500 kopier/ml etter 12 uker og < 50 kopier/ml etter 24 uker) og CD4-nivået i blodet høyt, og dermed forhindre at infeksjonen fører til ervervet immunsvikt (AIDS). God etterlevelse av legemiddelbehandlingen er avgjørende for å unngå resistensutvikling og terapivikt. Optimal legemiddelbehandling mot HIV fører til en betydelig reduksjon i morbiditet og dødelighet for HIV-pasienter (4, 5).

I dag anbefales det at alle pasienter med bekreftet HIV-infeksjon tilbys ART, uavhengig av CD4-nivåer. For å holde den virale belastningen lav, og å redusere faren for resistensutvikling, består behandlingen alltid av en kombinasjon av flere ulike virkestoffer. Initialterapi for HIV-pasienter i Norge består alltid av to nukleosid-/nukleotid revers transkriptasehemmere (NRTI) som grunnpilar, i kombinasjon med enten en integrasehemmer (INSTI) eller en proteasehemmer (PI) med booster (5).

Tabell 1: Anbefalte virkestoffer til behandling av ART-naive pasienter (5)

Legemiddelgruppe	Virkestoff
NRTI	Tenofoviridisoproksil Tenofovirafenamid Emtricitabin Abakavir Lamivudin
INSTI	Dolutegravir Elvitegravir Raltegravir
PI	Darunavir
Booster	Ritnovair Kobicistat

For ART-erfarne pasienter foreligger det enda flere behandlingsalternativer enn de som er nevnt i tabellen over. Det foreligger i dag mange legemiddelkombinasjoner av virkestoffene i Tabell 1 på markedet, både som éntablettkombinasjoner eller flertablettkombinasjoner (MTR) (2-4 tabletter). Alle behandlingsregimene bestående av virkestoffene i Tabell 1 anses i utgangspunktet som likeverdige alternativer, men aspekter som bivirkningsprofil, pasientens HLA-B 5701-status¹, praktiske hensyn mv. kan påvirke valg av behandlingsregime for den enkelte (5).

Fra og med 01.09.2018 iverksettes en anbudsordning for legemidler til behandling av HIV. Dette medfører at behandlingsalternativer som er å anse som likeverdige vil rangeres etter pris. I det forestående anbudet er alle aktuelle legemidler til behandling av HIV delt inn i to grupper: Gruppe 1 og 2. Behandlingsregimer bestående av preparater som inngår i gruppe 1 anses som likeverdige og skal benyttes som førstevalg til behandling av HIV, mens preparatene i gruppe 2 kan benyttes av pasienter som av medisinske grunner ikke kan bruke preparatene i gruppe 1. Alle behandlingsregimer i gruppe 1 er vist i Tabell 2.

¹ HLA-B 5701: genotypisk variant som disponerer for hypersensitivitet for abakavir.

Tabell 2: Behandlingsregimer fra gruppe 1 i LIS-anbudet for HIV-legemidler

J05AR18 (Emtricitabin, tenofoviralfenamid, elvitegravir og kobicistat)		
J05AR09 (Emtricitabin, tenofovirdisoproksil, elvitegravir og kobicistat)		
J05AR13 (Dolutegravir, abakavir og lamivudin)		
J05AR22 (Emtricitabin, tenofoviralfenamid, darunavir og kobicistat)		
J05AR17 (Emtricitabin og tenofoviralfenamid)	J05AX12 (Dolutegravir)	
J05AR17 (Emtricitabin og tenofoviralfenamid)	J05AX08 (Raltegravir, 600 mg, 2 tabletter tatt 1 gang daglig)	
J05AR17 (Emtricitabin og tenofoviralfenamid)	J05AR14 (Darunavir og kobicistat)	
J05AR03 (Emtricitabin og tenofovirdisoproksil)	J05AX12 (Dolutegravir)	
J05AR03 (Emtricitabin og tenofovirdisoproksil)	J05AR14 (Darunavir og kobicistat)	
J05AR03 (Emtricitabin og tenofovirdisoproksil)	J05AX08 (Raltegravir, 600 mg, 2 tabletter tatt 1 gang daglig)	
J05AR02 (Abakavir og lamivudin)	J05AX12 (Dolutegravir)	
J05AR02 (Abakavir og lamivudin)	J05AR14 (Darunavir og kobicistat)	
J05AR02 (Abakavir og lamivudin)	J05AX08 (Raltegravir, 600 mg, 2 tabletter tatt 1 gang daglig)	
J05AR17 (Emtricitabin og tenofoviralfenamid)	J05AE10 (darunavir)	J05AE03 (ritonavir)
J05AR03 (Emtricitabin og tenofovirdisoproksil)	J05AE10 (darunavir)	J05AE03 (ritonavir)
J05AR02 (Abakavir og lamivudin)	J05AE10 (darunavir)	J05AE03 (ritonavir)

Forskrivende leger skal i utgangspunktet benytte det rimeligste behandlingsregimet fra gruppe 1 ved valg av behandling, men kan ved medisinske årsaker velge et dyrere alternativ. Avvik fra føringene i anbudet skal begrunnes i pasientens journal. Resultatet fra anbudet er per i dag ikke offentliggjort, så det er ikke kjent hvordan rangeringen av behandlingsregimer i gruppe 1 blir fra 01.09.2018.

1.4.3 Komparator

Behandlingsregimet med DRV/COBI/FTC/TAF er plassert i anbudets gruppe 1 (Tabell 2). Ettersom alle regimene i gruppe 1 anses som likeverdige behandlingsalternativer, mener Legemiddelverket at alle disse regimene er aktuelle komparatorer for DRV/COBI/FTC/TAF i denne metodevurderingen.

Siden det foreligger en direkte sammenlignende studie mellom DRV/COBI/FTC/TAF og kombinasjonen DRV/COBI + FTC/tenofoviridisoprosil (TDF), som også er plassert i gruppe 1, vil dette bli brukt som hovedkomparator i den videre analysen.

1.4.4 Behandling med darunavir/kobicistat (Rezolsta)

- Indikasjon
Indisert i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler til behandling av humant immunsviktvirus 1 (hiv-1)-infeksjon hos voksne ≥ 18 år. Genotypetesting bør veilede bruken.
- Virkningsmekanisme
 - Darunavir: En proteasehemmer. Virker ved å hemme enzymet protease, som er nødvendig for at viruset skal reprodusere seg inne i den infiserte cellen. Ved å hemme protease, reduseres virusmengden i blodet.
 - Kobicistat: En booster. Utøver effekt ved å hindre nedbrytingen av darunavir i kroppen, og dermed forlenge tiden darunavir kan utøve effekt.
- Dosering
 - ART-naive pasienter: Anbefalt dose er 1 tablett 1 gang daglig, tatt sammen med mat.
 - ART-erfarne pasienter: 1 tablett 1 gang daglig, tatt sammen med mat.
- Bivirkninger
De vanligste bivirkningene assosiert med behandling med darunavir/kobicistat er diaré, kvalme og utslett.

Det henvises til preparatomtalen for utfyllende informasjon om behandling og sikkerhetsprofil for DRV/COBI (6).

1.4.5 Behandling med emtricitabin/tenofoviridisoprosil (Truvada)

- Indikasjon
Behandling av hiv-infeksjon: Antiretroviral kombinasjonsterapi for behandling av hiv-1-infiserte voksne, se SPC. Behandling av hiv-1-infiserte ungdommer, der NRTI-resistens eller -toksisitet utelukker bruk av førstelinjemidler, se SPC.
- Dosering
Behandling eller forebygging av hiv hos voksne og ungdom ≥ 12 år som veier ≥ 35 kg: 1 tablett daglig.
- Virkningsmekanisme
 - Tenofoviridisoprosil: En nukleotidanalogs revers transkriptasehemmer. Hemmer enzymet revers transkriptase, et enzym viruset behøver for å reprodusere seg selv.
 - Emtricitabin: En nukleosidanalogs revers transkriptasehemmer. Hemmer enzymet revers transkriptase, et enzym viruset behøver for å reprodusere seg selv.

- Bivirkninger

De vanligste bivirkningene assosiert med behandling med emtricitabin/tenofovirdisoproksil er diaré, kvalme, lave fosfatnivåer i blodet, hodepine, svimmelhet og utslett. Sjeldne bivirkninger inkluderer nyresvikt og benbrudd som følge av redusert benmineraltetthet.

Det henvises til preparatomtalen for utfyllende informasjon om behandling og sikkerhetsprofil for FTC/TDF (7).

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

DRV/COBI/FTC/TAF fikk innvilget markedsføringstillatelse (MT) i juli 2017, på bakgrunn av å være et kombinasjonspreparat bestående av tidligere godkjente virkestoffer. Dokumentasjonskravene for å få innvilget en slik MT er noe mildere enn for nye substanser. De viktigste studiene som lå til grunn for innvilget MT for DRV/COBI/FTC/TAF var en bioekvivalens-studie og fase II-studien GS-US-299-0102. Tidlige resultater fra fase III-studiene EMERALD og AMBER ble brukt for å støtte opp under resultatene fra den pivotale fase II-studien.

Janssen-Cilag har sendt inn dokumentasjon fra biotilgjengelighetsstudien TMC114FD2HTX1002, fase II-studien GS-US-299-0102, og fase III-studiene AMBER og EMERALD. Janssen-Cilag har ikke gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen.

Tabell 3: Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/ kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
TMC114FD2HTX1002 (Fase I-studie)	Friske voksne (N=72)	Tre grupper: <u>Gruppe 1</u> : Enkelt dose DRV/COBI/FTC/TAF til måltid <u>Gruppe 2</u> : Enkelt dose DRV/COBI/FTC/TAF til måltid <u>Gruppe 3</u> : Enkelt dose DRV/COBI/FTC/TAF utenom måltid	Tre grupper: <u>Gruppe 1</u> : Enkelt dose EVG/COBI/FTC/TAF til måltid <u>Gruppe 2</u> : Enkelt dose DRV+FTC/TAF+COBI (totalt 3 tabletter) til måltid <u>Gruppe 3</u> : Enkelt dose DRV/COBI/FTC/TAF til måltid	Biotilgjengelighet, innvirkning av å ta tabletten til måltid	Sikkerhet og tolerabilitet
GS-US-299-0102 (Fase II- studie) (8)	ART-naïve pasienter med bekreftet HIV- diagnose (N=153)	DRV/COBI/FTC/TAF	DRV + COBI + FTC/TDF	Andel pasienter med serum HIV- RNA <50 kopier/ml ved uke 24	Andel pasienter med serum HIV-RNA <50 kopier/ml ved uke 48; sikkerhet og tolerabilitet
AMBER (Fase III-studie) (9)	ART-naïve pasienter med bekreftet HIV- diagnose (N=725)	DRV/COBI/FTC/TAF	DRV/COBI + FTC/TDF	Andel pasienter med serum HIV- RNA <50 kopier/ml ved uke 48	Andel pasienter med serum HIV-RNA <50 kopier/ml ved uke 96; CD-4-tall; genotypisk resistens; sikkerhet og tolerabilitet
EMERALD (Fase III-studie) (10)	ART-erfarne, virussupprimerte pasienter med bekreftet HIV- diagnose (N=1141)	DRV/COBI/FTC/TAF	PI + booster + FTC/TDF	Andel pasienter med virologisk svikt (>50 kopier HIV-RNA) ved uke 48	Andel pasienter med viral belastning <20, <50 og <200 kopier HIV- RNA ved uke 48; endring i CD4-tall; HIV-1 genotypisk resistens; etterlevelse; sikkerhet og tolerabilitet

ART=antiretroviral terapi; DRV=darunavir; COBI=kobicistat; FTC=etracitabin; TAF=tenofoviralafenamid; EVG=elvitegravir; TDF=tenofoviridisoprosil; PI=proteasehemmer

Pågående studier

Jassen-Cilag har ikke oppgitt om det pågår andre relevante studier med DRV/COBI/FTC/TAF.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Janssen-Cilag har sendt inn dokumentasjon fra både fase I, II og III-studier. Fase I-studien TMC114FD2HTX1002 hadde som formål å undersøke biotilgjengelighet og farmakokinetikk av DRV/COBI/FTC/TAF i friske voksne. Legemiddelverket anser ikke denne studien som relevant for denne metodevurderingen.

Fase II-studien GS-US-299-0102 skulle undersøke om DRV/COBI/FTC/TAF var non-inferior sammenlignet med komparator. Non-inferiority ble imidlertid ikke vist, sannsynligvis på grunn av høyt frafall i den ene behandlingsarmen. Informasjonen som ble innhentet i denne studien ble brukt til å planlegge de to fase III-studiene EMERALD og AMBER. Begge disse studiene var randomiserte, kontrollerte, internasjonale multisenterstudier. EMERALD var en åpen studie, utført på en ART-erfaren populasjon, mens AMBER var dobbelblindet og utført på en ART-naiv populasjon. Formålet med begge studiene var å undersøke hvorvidt et éntabletsregime (STR) med DRV/COBI/FTC/TAF var non-inferior sammenlignet med komparator.

Av de to innsendte fase III-studiene, synes AMBER mest relevant. Den var dobbelblindet, som reduserer faren for bias, og den var utført på behandlingsnaive pasienter. I henhold til det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) sine retningslinjer for kliniske studier av legemidler til behandling HIV, er ART-naive pasienter i de fleste tilfeller den foretrukne pasientpopulasjonen og det akseptabelt å ekstrapolere data for denne populasjonen til å omfatte alle HIV-infiserte pasienter (11). Legemiddelverket vil derfor vektlegge AMBER-studien i denne metodevurderingen.

3 PICO²

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Av de 213 nye HIV-tilfellene som ble rapportert i 2017, var 73 % menn og 27 % kvinner (2). Over 80 % av de nye tilfellene var pasienter med alder 20-49 år. Majoriteten av nye HIV-pasienter i Norge er i aldersgruppen 30-39 år (12). I henhold til norske retningslinjer skal alle pasienter med HIV-infeksjon tilbys ART, uavhengig av CD4-tall (5).

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

For å delta i AMBER-studien måtte pasientene være naive for ART, ha CD4-tall > 50 celler/mikroliter og HIV-RNA >1000 kopier/ml. Pasienter med hepatitt B eller C, eller som var diagnostisert med en AIDS-definerende sykdom innen 30 dager før screening ble ekskludert. I studien var 88 % av deltagerne menn, og medianalderen var 34 år.

Legemiddelverkets vurdering

Inklusjonskriteriene i AMBER-studien var noe strengere enn det som er tilfelle i norsk klinisk praksis, da det ikke er noen krav til CD4- og HIV-RNA-nivåer for at ART-naive pasienter skal motta behandling mot HIV-infeksjon. Legemiddelverket anser likevel pasientpopulasjonen fra AMBER-studien som tilstrekkelig relevant og overførbar til den norske pasientpopulasjonen.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

I henhold til godkjent preparatomtale er anbefalt dosering DRV/COBI/FTC/TAF 1 tablett 1 gang daglig for både ART-naive og –erfarne pasienter (3).

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I AMBER fikk studiedeltakerne DRV/COBI/FTC/TAF i henhold til godkjent preparatomtale i inntil 96 uker.

Legemiddelverkets vurdering

Ettersom behandlingsregimer med alle virkestoffene i DRV/COBI/FTC/TAF allerede er i bruk i norsk klinisk praksis, ser ikke Legemiddelverket noen grunn til å anta at STR med preparatet vil bli brukt på noen måte som avviker fra preparatomtalen. Legemiddelverket antar at pasientene vil stå på behandling så lenge de oppnår virologisk suppresjon uten uakseptable bivirkninger.

² Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Virkestoffkombinasjonen, DRV/COBI + FTC/TDF er plassert i HIV-anbudets gruppe 1, og er dermed blant de foretrukne blant de foretrukne behandlingalternativene ved behandling av HIV-infeksjon. Behandlingen anses dermed som likeverdig med DRV/COBI/FTC/TAF i norsk klinisk praksis.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

DRV/COBI + FTC/TDF ble i studien gitt i henhold til godkjente preparatomtaler, altså 1 tablett DRV/COBI og 1 tablett FTC/TDF daglig.

Legemiddelverkets vurdering

Det eneste som skilte behandlingen i de to studiearmene i AMBER, var at intervensjonsarmen fikk NRTIen TAF, mens komparatorarmen fikk TDF. TDF og TAF er begge pro-drugs av tenofovir. I norske retningslinjer anses TDF og TAF og ha likeverdig effekt, men med en noe ulik bivirkningsprofil som i enkelte tilfeller kan påvirke valget mellom disse i klinisk praksis (5). TDF er kjent å gi mer bivirkninger knyttet til nyrer og benvev enn TAF. TDF har imidlertid en gunstigere innvirkning på blodlipidprofilen til pasientene enn TAF (8).

Ettersom TDF og TAF var det eneste skilte behandlingen i de to studiearmene, og disse to er sidestilt i norsk klinisk praksis og i det forestående LIS-anbudet, mener Legemiddelverket at DRV/COBI + FTC/TDF er en akseptabel komparator i denne metodevurderingen.

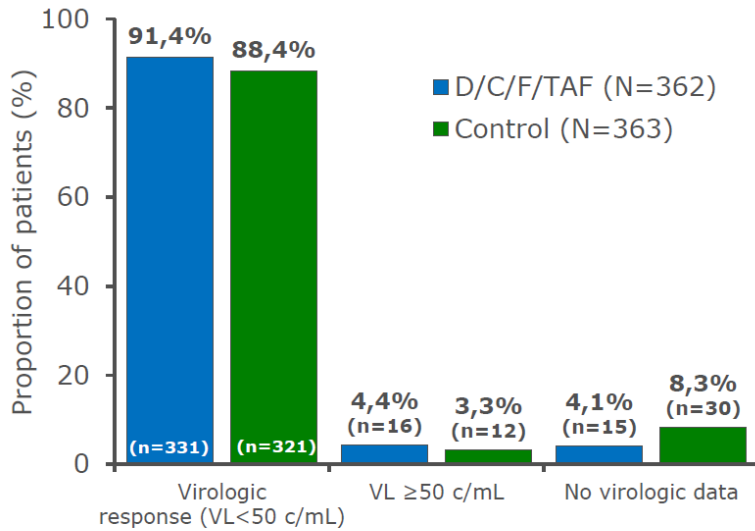
3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

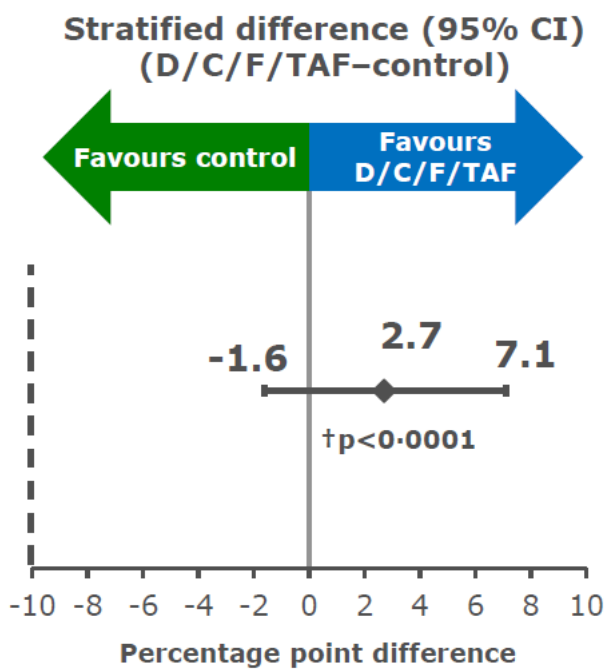
Det primære endepunktet i studien var andel pasienter med virologisk respons, definert som serum HIV-RNA <50 kopier/ml, etter 48 uker med behandling. Resultater fra det primære endepunktet er vist i Figur 1.

Figur 1: Virologiske utfall fra AMBER-studien ved uke 48



Virologisk respons ble vurdert etter *FDA snapshot*-metoden, som vil si at alle pasienter med manglende virologiske data ved uke 48 regnes å ikke ha oppnådd virologisk respons. Resultatene bekreftet non-inferiority av DRV/COBI/FTC/TAF sammenlignet med DRV/COBI + FTC/TDF innen en 10 % margin ($p < 0,001$) (Figur 2).

Figur 2: Non-inferiority av DRV/COBI/FTC/TAF mot DRV/COBI + FTC/TDF



†p-value for non-inferiority at 10% NI margin

Legemiddelverkets vurdering

Virologisk respons anses som et relevant og viktig endepunkt for å vurdere effekt av behandling av HIV-infeksjon, og er vist å samsvare godt med redusert morbiditet og dødelighet (4). HIV-RNA <50 kopier/ml etter 24 uker er også behandlingsmål for HIV-behandling i norsk klinisk praksis (5).

Legemiddelverket mener det gjennom AMBER-studien er godt dokumentert at éntabletsregime med DRV/COBI/FTC/TAF er non-inferior mot flertablettregime med DRV/COBI + FTC/TDF med hensyn på å holde den virale belastningen ved HIV-infeksjon lav. Den eneste forskjellen mellom intervensjon og komparator var TAF og TDF, og det er godt etablert at disse to er like virksomme med hensyn på HIV-suppresjon.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

De vanligste bivirkningene som ble rapportert i AMBER-studien er vist i Tabell 4.

Tabell 4: Observerte bivirkninger i AMBER-studien

Incidence, n (%)	D/C/F/TAF N=362	Control N=363
≥1 AE, any grade	312 (86.2)	307 (84.6)
≥1 grade 3–4 AE	19 (5.2)	22 (6.1)
≥1 serious AE	17 (4.7)	21 (5.8)
≥1 AE leading to permanent discontinuation	7 (1.9)	16 (4.4)
Deaths	0	0
AEs at least possibly related to study drug		
Any	126 (34.8)	151 (41.6)
Most common (≥5% either arm)		
Diarrhoea [†]	31 (8.6)	40 (11.0)
Rash	22 (6.1)	14 (3.9)
Nausea	20 (5.5)	36 (9.9)

[†]Most cases were mild: Grade 1: 24 (6.6%) vs 32 (8.8%); Grade 2: 7 (1.9%) vs 8 (2.2%)

De fleste bivirkningene i begge armer var av mild til moderat art. Det ble observert en noe større reduksjon i nyrefunksjon og benmineraltetthet blant pasientene i kontrollarmen enn i intervensjonsarmen, og en noe større økning i lipidnivåer blant pasientene i intervensjonsarmen enn i kontrollarmen. Andelen studiedeltakere som avsluttet behandling som følge av bivirkninger var lav, og generelt lik mellom behandlingsarmene.

Legemiddelverkets vurdering

Den observerte sikkerhetsprofilen til legemidlene som ble benyttet i AMBER-studien samsvarte godt med det som er kjent for disse virkestoffene fra før. Legemiddelverket mener det ikke er dokumentert vesentlige forskjeller i bivirkningsprofilen mellom DRV/COBI/FTC/TAF og DRV/COBI + FTC/TDF.

3.4.3 Helsenytt/helsetap**Innsendt dokumentasjon**

Det er ikke sendt inn dokumentasjon for behandlingens innvirkning på pasientenes helserelaterte livskvalitet (HRQoL). Ifølge Janssen-Cilag har slik dokumentasjon ikke blitt innhentet i noen av de kliniske studiene på DRV/COBI/FTC/TAF de har gjennomført.

Legemiddelverkets vurdering

Behandling med DRV, COBI, FTC og TAF er allerede godt etablert i norsk klinisk praksis, og anses som medisinsk likeverdig med DRV, COBI, FTC og TDF. På bakgrunn av dette godtar Legemiddelverket i dette tilfellet at det ikke er sendt inn dokumentasjon på HRQoL.

4 LEGEMIDDELVERKETS SAMLEDE VURDERING

DRV/COBI/FTC/TAF er et nytt éntabletsregime til behandling av HIV-infeksjon. Alle virkestoffene i DRV/COBI/FTC/TAF er fra før av tilgjengelig på det norske markedet og behandling med denne kombinasjonen er godt etablert i norsk klinisk praksis.

Det er gjennom AMBER-studien godt dokumentert at éntabletskombinasjonen DRV/COBI/FTC/TAF er minst like god som annen tilgjengelig behandling mot HIV-infeksjon, både med hensyn på virussuppresjon og bivirkningsprofil. Legemiddelverket anser disse resultatene som rimelige, gitt at behandling med kombinasjonen DRV, COBI, FTC og TAF anses som likeverdig med andre foretrukne behandlingsregimer i norske kliniske retningslinjer.

Legemiddelverket har ikke vurdert om behandling med DRV/COBI/FTC/TAF er kostnadseffektiv. Det er ikke dokumentert at eventuelle fordeler ved behandling med DRV/COBI/FTC/TAF, for eksempel at det er et éntabletsregime, kan rettferdiggjøre at dette skal ha en høyere pris enn andre godkjente behandlingsregimer til behandling HIV-infeksjon.

Statens legemiddelverk, 23-05-2018

Elisabeth Bryn (e.f.)
Enhetsleder

Morten Søndena
Saksutreder

REFERANSER

1. Norsk legemiddelhåndbok. T1.9 - Hiv-infeksjon og aids 2016 [Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/søker/+%2Bhiv/1617>.
2. Folkehelseinstituttet. Hivsituasjonen i Norge per 31. desember 2017 2018 [Available from: <https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/tema/gonore-syfilis-hiv-klamymdia/hiv-arsoppgjor-2017.pdf>.
3. European Medicines Agency. Preparatomtale - Syntuza 2017 [Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004391/WC500235524.pdf.
4. Department of Health and Human Services. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV 2016 [Available from: <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>.
5. Norsk forening for infeksjonsmedisin. Faglige retningslinjer for oppfølging og behandling av hiv 2018 [Available from: <http://legeforeningen.no/PageFiles/232495/HivRetningslinjer2018.pdf>.
6. European Medicines Agency. Preparatomtale - Rezolsta 2014 [Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002819/WC500178953.pdf.
7. European Medicines Agency. Preparatomtale - Truvada 2005 [Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000594/WC500043718.pdf.
8. Mills A, Crofoot G, Jr., McDonald C, Shalit P, Flamm JA, Gathe J, Jr., et al. Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate in the First Protease Inhibitor-Based Single-Tablet Regimen for Initial HIV-1 Therapy: A Randomized Phase 2 Study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015;69(4):439-45.
9. Eron JJ, Orkin C, Gallant J, Molina JM, Negredo E, Antinori A, et al. A week 48 randomized phase 3 trial of darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide in treatment-naive HIV-1 patients. *AIDS.* 2018.
10. Orkin C, Molina JM, Negredo E, Arribas JR, Gathe J, Eron JJ, et al. Efficacy and safety of switching from boosted protease inhibitors plus emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate regimens to single-tablet darunavir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide at 48 weeks in adults with virologically suppressed HIV-1 (EMERALD): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet HIV.* 2018;5(1):e23-e34.
11. European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection 2016 [Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/07/WC500209918.pdf.
12. Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS). Statistikk over ny HIV-tilfeller, fordelt på kjønn og aldersgrupper (2018) 2018 [

APPENDIKS 1: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

Legemiddelverket har i flere år vurdert kostnadseffektivitet av legemidler som søker opptak til forhåndsgodkjent refusjon. Slike vurderinger baserer seg på "Forskrift om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften)".

Følgende faglige kriterier vurderes:

- Om legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom
- Om sykdommen eller risiko for sykdom som nevnt i punktet over medfører behov eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode
- Om legemidlet har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon
- Om kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingsmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

Produsenten av legemiddelet utarbeider en legemiddeløkonomisk analyse for å dokumentere at disse kriteriene er oppfylt hvorpå Legemiddelverket kritisk vurderer den innsendte analysen med tilhørende dokumentasjon.

Legemiddelverket har fra 2013 fått i oppdrag fra Helse-og omsorgsdepartementet å vurdere kostnadseffektiviteten av legemidler som vurderes innført i spesialisthelsetjenesten. Vurderingen baseres i hovedsak på legemiddeløkonomiske analyser utarbeidet av legemiddelprodusenten etter tilsvarende mal som for blåreseptsaker.

Vurdering av kostnadseffektivitet kan bidra til at samfunnet kan velge de tiltakene som maksimerer nytte gitt hensyn til fordeling m.m.

For lettere å forstå innholdet i rapporten gis det nedenfor en kort innføring i helseøkonomiske begreper som også i denne saken vil kunne forekomme.

Legemiddeløkonomisk evaluering – er en helseøkonomisk evaluering der intervensjonene som evalueres er legemidler

Intervensjon – er det behandlingsalternativet/legemidlet som vurderes og som er utgangspunkt for analysen.

Komparator – er det behandlingsalternativet/legemidlet som sannsynligvis vil foretrekkes dersom intervensjonen tas i bruk.

ICER – er en måleenhet for kostnader i forhold til effekt, for vurdering av kostnadseffektivitet. ICER står for incremental cost-effect ratio, og angir den inkrementelle kostnads-effekt raten (IKER på norsk):

$$\text{ICER} = \frac{\text{Kostnader Intervensjon} - \text{Kostnader Komparator}}{\text{Helseeffekt Intervensjon} - \text{Helseeffekt Komparator}}$$

Dette betyr at ICER påvirkes av både kostnader og effekter. Usikkerheter rundt en eller begge av disse, kan ha stor betydning for ICER. I analysene inngår legemiddelkostnader, men også kostnader til sykehusinnleggelser, primærhelsetjenesten m.m. knyttet til de to behandlingene (intervensjon og komparator). ICER angir således netto merkostnad per vunnet enhet helseeffekt for den nye behandlingen sammenliknet med komparator, for eksempel merkostnader per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALYs).

Kostnadseffektivitet – en intervensjon vurderes gjerne som kostnadseffektiv (sammenliknet med komparator) dersom ICER er lavere enn det man er villig til å betale for helseeffekten som oppnås. Betalingsvilligheten kan variere med alvorlighetsgrad, effektstørrelse m.m.

Modeller – For vurdering av kostnadseffektivitet brukes ofte helseøkonomiske beregningsmodeller. Dette fordi datagrunnlaget fra kliniske studier ofte er for begrenset til å vurdere alle relevante helseeffekter og kostnader over tilstrekkelig lang tidsperiode. I modellene kombineres best mulig informasjon fra ulike kilder matematisk for å anslå forventede effekter på helse, livskvalitet og kostnader av ulike behandlinger.

QALY – er et mål på størrelsen av helsegevinster. QALY står for quality adjusted life year, og angir effekt både på levetid og helserelatert livskvalitet. Til beregningene benyttes QALY-vekter (også kalt nyttevekter) for ulike helsetilstander, fra 0 ved død til 1 ved full helse. Ett år med perfekt helse tilsvarer 1 QALY. Dersom et tiltak øker levetiden til en pasient med 1 år, men at kvaliteten på dette året vurderes som lavere enn perfekt helse, vil denne gevinsten få en lavere verdi enn 1. Også effekten av tiltak som ikke er livsforlengende kan måles i QALY, i det de kan bedre helsetilstanden til pasienten i en gitt periode.

LYG – er en måleenhet som angir helseeffekten i vunne leveår (life years gained). Denne måleenheten kobles ofte opp mot kostnaden for en behandling og uttrykkes som merkostnad per vunne leveår. I motsetning til QALY tar LYG ikke hensyn til livskvaliteten i de vunne leveårene.

TTO – er en måte å måle QALY på. TTO står for "time trade off", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir bedt om å angi hvor mye tid i perfekt helse, av en fremtidig periode på 10 år, individet er villig til å oppgi for å unngå 10 år i tilstanden man vil verdsette.

SG – er en måte å måle QALY på. SG står for "standard gamble", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir presentert for to alternativer: Alternativ 1 er å leve resten av livet med tilstanden man vil verdsette; alternativ 2 er en fiktiv intervensjon som enten vil gjøre

individet frisk fra tilstanden for resten av individets levetid eller være dødelig. Individet blir så spurt om hvor liten sannsynlighet for overlevelse ved intervensjonen individet vil være villig til å akseptere, og fortsatt takke ja til intervensjonen. Er tilstanden veldig alvorlig og lite ønskelig, vil pasienten være villig til å risikere livet i større grad og akseptere en lavere sannsynlighet for å overleve intervensjonen.

Analyseperspektiv – angir hvilket perspektiv analysen har. Her skiller man gjerne mellom helsetjenesteperspektiv og samfunnsperspektiv. Mens helsetjenesteperspektivet kun tar hensyn til effekter og kostnader i helsetjenesten vil man i et samfunnsperspektiv i tillegg også inkludere andre gevinster/kostnader utenom spesialisthelsetjenesten som endringer i produktivitetstap, spart tid osv.

Ekstrapolering – innebærer framskrivning av data utover tidsperioden med konkrete studiedata. Dette vil si en form for modellering av sannsynligheten for fremtidige hendelser basert på tilgjengelige data. Dette gjøres for eksempel i analyser hvor det kun finnes studiedata for en kortere periode. Sannsynligheten for overlevelse vurderes da utover tidsperioden dekket av tilgjengelige studiedata, og man lager en prognose på bakgrunn av dette. En slik ekstrapolering vil kunne brukes som grunnlag for et tidsperspektiv som er lengre enn det finnes studiedata for.

Diskontering – er en metode som benyttes for å kunne sammenlikne og summere helseeffekter og kostnader som oppstår i ulike år. De årlige helse- og kostnadsvirkninger omregnes til en nåverdi og i en slik nåverdiberegning blir både helseeffekter og kostnader diskontert med en rate som i skrivende stund er 4 prosent per år. Dette antas å gjelde de fleste tiltak innen helsesektoren. Nåverdien regnes ut etter følgende formel hvor P er nåverdi, F er kostnaden (eller helseeffekten), t er tiden og r er diskonteringsraten:

$$P = \frac{F}{(1 + r)^t}$$

Deterministisk sensitivetsanalyse (DSA) – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. DSA tar utgangspunkt i en deterministisk hovedanalyse. I den deterministiske hovedanalysen bruker man en fastsatt verdi for hver parameter uten å ta hensyn til usikkerheten rundt parameteren. I en deterministisk *sensitivetsanalyse* endrer man en og en eller kun et mindre antall variabler om gangen. Ved å gjøre dette får man se effekten en bestemt variabel har på utfallet.

Probabilistisk sensitivetsanalyse (PSA) – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. De enkelte parametre i den økonomiske beregningsmodellen tilordnes en sannsynlighetsfordeling. I en probabilistisk sensitivetsanalyse utføres en rekke (f.eks. 2000) simuleringer med modellen. I hver simulering trekkes en verdi for hver parameter ut ifra sannsynlighetsfordelingene. Modellen simuleres så med disse parameterverdiene. Hver simulering gir et anslag på kostnader og effekt. En kan derfor si at i en PSA endrer man en rekke gitte variabler innenfor et forhåndsbestemt intervall samtidig i hver simulering. Resultatene av simuleringene presenteres gjerne som en «sky» i et diagram med merkostnader og mereffekt på hver akse.

Cost effect acceptability curve (CEAC) – er en kurve som viser sammenhengen mellom betalingsvillighet og sannsynligheten for kostnadseffektivitet (dvs at ICER er lavere enn ulike nivåer for betalingsvillighet). Kurven er basert på probabilistiske simuleringer og brukes for å vurdere om et tiltak er kostnadseffektivt eller ikke avhengig av hvor tiltaket kan plasseres, over eller under CEAC.

VEDLEGG 1: KOMMENTARER FRA PRODUSENT

Janssen-Cilag har ingen kommentarer til rapporten.