

# Hurtig metodevurdering for legemiddel finansiert i spesialisthelsetenesta

ID2019\_017 Alkindi til  
substitusjonsbehandling av  
binyrebarkinsuffisiens hos  
spedbarn, barn og ungdom (frå  
fødsel til < 18 år)

Vurdering av innsendt dokumentasjon

22-05-2018

Statens legemiddelverk

## FORORD

---

Nasjonalt system for innføring av nye metodar i spesialisthelsetenesta skal bidra til at effekt, sikkerheit og eventuelle konsekvensar for helsetenesta og samfunnet blir gjennomgått og vurdert systematisk før dei blir tekne i rutinebruk. Hovudlinjene i det nye systemet er skildra i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og stortingsmelding nr. 10 (2012-2013) *God kvalitet – trygge tjenester*. Dei regionale helseføretaka, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetenesta, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om å etablere og implementere det nye systemet, som skal bidra til meir rasjonell bruk av ressursane i helsetenestene.

Statens legemiddelverk har fått ansvar for å utarbeide hurtige metodevurderingar av einskilde legemiddel. Ei hurtig metodevurdering inneheld i systematisk kunnskapsoppsummering av forskning på effekt og sikkerheit, og ei vurdering av konsekvensar, slik som budsjettkonsekvensar eller ressursallokering. I tillegg blir grad av alvor vurdert. Legemiddelfirmaet som er innehavar av marknadsføringsløyvet (MT), pliktar å levere dokumentasjon på effekt, sikkerheit og kostnadseffektivitet for det aktuelle legemidlet. Legemiddelverket kan, ved behov, gje rettleiing til legemiddelfirmaa.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfallsmål, all ressursbruk, presenterte resultat, og alle føresetnader for analysar frå MT-innehavarar. Legemiddelverket utfører ingen eigne helseøkonomiske analysar. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysingar frå MT-innehavar, eller på eiga hand søke etter oppdatert informasjon og gjerne eigne berekningar av relativ effekt, kostnader, kostnadseffektivitet, alvorsgrad og budsjettkonsekvensar.

Legemiddelverket vurderer kvart av dei tre prioriteringskriteria nytte, ressursbruk og grad av alvor, og dessutan relativ effekt og meirkostnader samanlikna med relevante komparatorar. Resultatet blir vanlegvis presentert med ein kostnad–effekt-brøk. Legemiddelverket vurderer ikkje nytte–risikobalansen som allereie er greidd ut om under marknadsføringsløyveprosedyren. Informasjon om dette finst hos [EMA](#).

Metodevurderingane av legemiddel skal støtte opp under kvalifiserte vedtak om eventuell innføring og bruk i spesialisthelsetenesta og dei prioriteringane som blir gjort på helseføretaksnivå. Legemiddelverket har ikkje mynde til å fatte vedtak i Nasjonalt system for innføring av nye metodar i spesialisthelsetenesta. Legemiddelverkets rapport er del av grunnlaget til beslutningstakaren, Beslutningsforum, når dei vurderer dei tre prioriteringskriteria opp mot alvorsgraden til den aktuelle sjukdommen/tilstanden.

Alle vurderingane våre blir publiserte på nett, og rapportane er tilgjengelege for alle. ([www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no))

## OPPSUMMERING

---

### Formål

Hurtig metodevurdering av legemidlet Alkindi (hydrokortison granulat i kapslar som kan opnast). Legemiddelverket gjort ei kostnads- og effektvurdering for bruk av Alkindi til substitusjonsbehandling av binyrebarkinsuffisiens hos spedbarn, barn og ungdom (frå fødsel til < 18 år) i tråd med bestilling ID2019\_017 og godkjent preparatomtale. Denne forenkla metodevurderinga tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Diurnal Limited (Ltd).

### Bakgrunn

Alkindi er eit legemiddel til behandling av binyrebarksvikt. Den generelle kliniske effekten ved behandling av binyrebarksvikt er dokumentert gjennom utferding av marknadsføringsløyve. Om lag 100 pasienter under 15 år er aktuelle for behandling med Alkindi kvart år i Noreg. Noko meir enn sporadisk bruk til pasientar mellom 15 og 18 år er, i følgje kliniske ekspertar Legemiddelverket har snakka med, usannsynleg.

### Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Behandling med hydrokortison ved binyrebarksvikt er veletablert, og godt dokumentert. Alkindi er det første hydrokortisonpreparatet med marknadsføringsløyve spesifikt til bruk i barn, og skil seg frå dei uregistrerte preparata brukt i norsk klinisk praksis i dag (hydrokortison 5 mg tablettar, kortisonacetat 5 mg tablettar, og apotekframstilte dosetilpassa miksturar og kapslar) ved å vere tilpassa dosering til barn. Alkindi er hydrokortison granulat i styrkane 0,5, 1, 2 og 5 mg.

### Alvorsgrad og helsetap

Legemiddelverket vurderer at binyrebarksvikt er alvorleg, men har ikkje rekna på alvorsgrad og helsetap i denne metodevurderinga.

### Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har ikkje rekna på kostnadseffektivitet.

### Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket trur at budsjettverknaden for sjukehusa ved å ta i bruk hydrokortison granulat ved behandling av binyrebarksvikt hos barn vil vere om lag 5 millionar NOK per år i år fem. Budsjettberekningane er usikre og forenkla.

## SUMMARY

### Method

Single Technology Assessment (STA) of the drug Alkindi (hydrocortisone granules in capsules for opening). The Norwegian Medicines Agency (NoMA) has, in concordance with order ID2019\_017, conducted a simplified evaluation summarising effects and costs of Alkindi as replacement therapy of adrenal insufficiency (AI) in infants, children and adolescents in Norwegian clinical practise. NoMA's evaluation is based on evidence submitted by Diurnal Limited and the summary of product characteristics (SPC).

### Patients

Adrenal insufficiency occurs when the adrenal glands produce inadequate amounts of adrenal hormones, and may be due to chronic destruction of or temporary damage to the adrenal glands or the hypothalamic–pituitary–adrenal axis. Screening for congenital adrenal hyperplasia (CAH) in newborns was introduced in Norway in 2013, and 4-5 new cases are identified yearly. AI may develop at any time in life, for reasons such as autoimmunity, tumours, steroid therapy, or radiation therapies. An estimated 250 to 300 patients under the age of 18 live with chronic or temporary adrenal insufficiency in Norway. The clinical experts NoMA has consulted do not anticipate using hydrocortisone granules in children between the ages of 15 and 18. The estimated number of patients eligible for hydrocortisone granules are summarised in Table 1.

*Table 1: Estimated number of patients with chronic AI eligible for treatment with hydrocortisone granules for opening*

Age group	Number of patients	Market share granules	Patients receiving granules
0-<6 years	46	100 %	46
6-<12 years	76	50 %	38
12-<15 years	48	10 %	5
<i>Total</i>	<i>170</i>	<i>52 %</i>	<i>89</i>

### Severity and prognosis

NoMA considers AI a severe disease, which is lethal if not managed adequately with hydrocortisone replacement therapy. This STA only summarises the effects and costs of introducing a new hydrocortisone formulation, taste-neutral granules, in age-appropriate doses, and NoMA has made no calculations of the absolute shortfall of the disease.

### Treatment in Norwegian clinical practise

The national guidelines for paediatric AI recommend treating AI with 8 to 15 mg/m<sup>2</sup>/day of hydrocortisone or cortisone acetate, split into 3-4 daily doses, depending on the differential diagnosis. Endocrinologists should aim for the lowest possible dose giving adequate disease management. The drugs used in Norwegian clinical practise are not licensed or used off-label in children, and involve compounding of adult doses into age-appropriate doses for the children.

### Treatment effects

Diurnal Ltd has submitted data from two single-arm, open-label clinical trials demonstrating the safety and effects of hydrocortisone granules in paediatric (<6 years) AI. The trials were conducted in compliance

with EMA's requirements, and Alkindi was granted a Paediatric Use Marketing Authorisation (PUMA) in 2018 when Diurnal Ltd documented hydrocortisone granules bioequivalence to hydrocortisone tablets. The main benefits of this new hydrocortisone formulation are the ease of correct, stable dosing and simplified administration, eliminating the need for compounding by either caregivers or pharmacies.

### Adverse events

The safety and effects of hydrocortisone are well established, and no additional clinical benefits or risks were recorded in the clinical trials. About a third of the patients experienced adverse events following a dose of hydrocortisone granules, mainly diarrhoea, vomiting or rash, but no treatment related events were recorded. No patients experienced adrenal crisis, and no episodes of choking due to the direct administration of granules in the mouth were reported.

### Costs and cost effectiveness

Due to the simplified nature of this STA, NoMA has not evaluated the submitted health economic analysis and the assumptions therein, and will not present a cost utility analysis. No additional costs beyond the drug costs are expected with the use of hydrocortisone granules. Diurnal Ltd originally submitted documentation for reimbursement in patients <6 years. The official STA order was later expanded to include patients <18 years, and NoMA has consequently adjusted the expected number of patients eligible for treatment with hydrocortisone granules. The expected yearly drug expenditures, if treatment with hydrocortisone granules are approved, given patient numbers estimated by the clinical experts, is presented in Table 2. As there are currently no licensed drug for the paediatric patient population, it is expected that all eligible patients are switched to the licensed hydrocortisone granules at the earliest opportunity.

Table 2: Expected drug expenditures with clinical experts' estimated patient population

Age group	BSA (mean m <sup>2</sup> )	Daily dose (mean mg)	Annual dose (mean mg)	Number of patients	Total annual dose (mg)	Total annual costs
0-6 years	0,52	6,24	2 278	46	104 770	2 134 200
6-12 years	1,05	12,6	4 599	38	174 762	3 559 900
12-15 years	1,38	16,56	6 044	5	30 222	615 600
<i>Total</i>						<i>6 309 700</i>

As neither comparator currently in use is licensed for use in children, and consequently their prices not regulated by NoMA, NoMA has used current AUP in the hospital pharmacies and reimbursement expenditures from the Norwegian Health Economics Administration (Helfo) in 2016 and 2017 to estimate the costs of current clinical practise. These costs amount to 1.2 million NOK, though this number only reflect the drug costs, and do not include the extra costs of compounding age-appropriate doses.

### Consequences for the budget in the specialist health services

#### Consequences for the medicines budget:

Based on the submitted documentation, historic data, and inputs from clinical experts, NoMA has estimated that just short of 100 patients yearly will receive replacement therapy with Alkindi

(hydrocortisone granules). The vast majority (90 %) have chronic adrenal insufficiency requiring life-long treatment, whereas the remaining patients will need short-term treatments. The total cost of treatment is estimated at 6.3 million NOK. Given the current treatment cost of 1.2 million NOK, the consequence for the medicines budget is 5 million NOK, incl. VAT. The budget calculations are simplified and uncertain.

Consequences for the total budget in the specialist health services:

NoMA does not expect extra expenditures for the specialist health services' budgets beyond the cost of the drug.

Overall consequences for the total budget of the health and care services:

NoMA anticipates no extra costs to the overall health budget. The positive impact of an age-appropriate formulation and dosing of hydrocortisone on resource use within the healthcare services cannot be determined.

NoMA assumes the total budget impact for the hospitals by introducing hydrocortisone granules as replacement therapy in paediatric (<15 years) adrenal insufficiency is approximately 5 million NOK per year in year 5. The budget calculations are uncertain and simplified.

**NoMA's overall evaluation**

Hydrocortisone granules have a higher unit price (NOK/mg) than the hydrocortisone and cortisone acetate formulations currently used in clinical practise. None of these, however, is licensed for use in the paediatric patient population, and the limited availability of doses means the drugs must be compounded prior to administration, adding uncertainty to the dosage, inconvenience to the caregivers, and discomfort to the patient (due to unpalatable taste and mode of administration).

## INNHALD

---

FORORD.....	2
OPPSUMMERING .....	3
SUMMARY .....	4
INNHALD .....	7
LOGG .....	9
ORDLISTE .....	10
<b>1 BAKGRUNN.....</b>	<b>11</b>
1.1 PROBLEMSTILLING .....	11
1.2 BINYREBARKSVIKT .....	11
1.3 ALVORSGRAD OG PROGNOSETAP .....	11
1.4 BEHANDLING AV BINYREBARKSVIKT HOS SPEDBARN, BARN OG UNGDOM.....	12
1.4.1 <i>Behandling med hydrokortison granulat(5)</i> .....	12
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i> .....	12
1.4.3 <i>Komparator</i> .....	13
1.4.4 <i>Behandling med hydrokortison 5 mg tablettar (Cortef)</i> .....	13
<b>2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT .....</b>	<b>14</b>
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIAR .....	14
<b>3 PICO.....</b>	<b>16</b>
3.1 PASIENTPOPULASJON .....	16
3.2 INTERVENSJON .....	17
3.3 KOMPARATOR .....	17
3.4 UTFALLSMÅL.....	18
3.4.1 <i>Effekt</i> .....	18
3.4.2 <i>Biverknader</i> .....	20
3.4.3 <i>Helsenytte/helsetap</i> .....	21
<b>4 ØKONOMISK ANALYSE .....</b>	<b>22</b>
<b>5 BUDSJETTKONSEKVENSAER .....</b>	<b>23</b>
5.1 FØRESETNADER FOR BUDSJETTBEREKNING .....	23

5.1.1	<i>Pasientgrunnlag</i> .....	23
5.1.2	<i>Kostnader</i> .....	23
5.2	RESULTAT.....	24
5.2.1	<i>Firmaets base case budsjettberekning</i> .....	24
5.2.2	<i>Legemiddelverkets framgangsmåte for budsjettberekning</i> .....	25
5.2.3	<i>Legemiddelverkets budsjettberekning</i> .....	25
5.2.4	<i>Budsjettkonsekvensar</i> .....	26
6	OPPSUMMERING .....	28
	REFERANSAR .....	29
	APPENDIKS 1: KORT OM HELSEØKONOMI OG OMGREP I RAPPORTEN .....	31
	VEDLEGG 1 KOMMENTARAR FRÅ PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT) .....	35



## LOGG

<b>Bestilling:</b>	<i>ID2019_017 Alkindi til substitusjonsbehandling av binyrebarkinsuffisiens hos spedbarn, barn og ungdom (frå fødsel til &lt; 18 år)</i>	
<b>Forslagstiller:</b>	Legemiddelverket	
<b>Legemiddelfirma:</b>	Diurnal Limited	
<b>Preparat:</b>	Alkindi	
<b>Virkestoff:</b>	Hydrokortison	
<b>Indikasjon:</b>	Substitusjonsbehandling av binyrebarkinsuffisiens hos spedbarn, barn og ungdom	
<b>ATC-nr:</b>	H02A B09	
<b>Prosess</b>		
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	25.02.2019	
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	26.02.2019	
Klinikere kontaktet for første gang	03.04.2019	
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	02.04.2019	
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon		
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket		
Rapport ferdigstilt:	22.05.2019	
Saksbehandlingstid:	87 dager, derav 0 dager i påvente av ytterlegare opplysingar frå legemiddelfirma. Dette inneber ei reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 87 dagar.	
Saksutredere:	Tove Ragna Reksten	
Kliniske eksperter:	Torstein Baade Rø Henrik Undertun Irgens	
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.		

## ORDLISTE

---

ACTH	Adrenokortikotropt hormon
BSA	Kroppsoverflate
CAH	Kongenitt adrenal hyperplasi
HRQL	Helserelatert livskvalitet
KMI	Kroppsmasseindeks
MVA	Meirverdiavgift
NAF	Norsk apotekforening
QALY	Kvalitetsjusterte leveår

# 1 BAKGRUNN

---

## 1.1 PROBLEMSTILLING

I metodevurderinga blir prioriteringskriteria knytt til grad av alvor, nytte og ressursbruk vurdert. Denne bestillinga på Alkindi er ei forenkla vurdering med oppsummering av effekt og kostnader. Ein fullstendig dokumentasjonpakke vart opphaveleg sendt inn som blåreseptsak, men vart overført til sjukehusfinansiering med bestillingsnummer ID2019\_017. Alkindi er hydrokortisongranulat i kapslar som kan opnast (heretter referert til som «hydrokortison granulat»), ei ny formulering som er eigna for substitusjonsbehandling av barn med binyrebarkinsuffisiens. Det er i dag ingen godkjente preparat på marknaden for denne pasientgruppa, og barn behandlast med magistrelt framstilte preparat eller off-label-bruk av legemiddel godkjent for vaksne. Alkindi skil seg frå dagens godkjente hydrokortisonpreparat i farmasøytisk form, styrke, og indikasjon (berre til pediatrik bruk).

## 1.2 BINYREBARKSVIKT

Ubehandla er binyrebarksvikt ein livstrugande sjukdom som fører til mangel på dei adrenokortikale hormona aldosteron, kortisol og binyreandrogen (1). Ved primær binyrebarksvikt er binyrene anten dysfunksjonelle eller øydelagde, medan sekundær binyrebarksvikt oppstår i hypothalamus-hypofyse-binyre-aksen ved understimulering av kortisolproduksjon grunna mangel på adrenokortikotrop hormon (ACTH). Generelt er autoimmun sjukdom hovudårsak til primær binyrebarksvikt, men hos barn finn ein oftast genetiske årsaker. I 2013 vart nyføddecreening for kongenitt adrenal hyperplasi (CAH), der mutasjonar i gen for steroidproduserande enzym fører til hormonsvikten, innført. Med riktig substitusjonsbehandling med glukokortikoid lever pasientar tilnærma normale liv, men studiar i norske, vaksne pasientar viser at desse opplever subjektivt dårlegare helse (målt med SF-36) (2), og spesielt kvinner har merkbart dårlegare fertilitet (3).

I Norge var insidensen av CAH mellom 1970 og 1990 1 av 20 000 nyfødde (1 av 16 000 jenter) (2), og prevalensen for binyrebarksvikt i Norge er om lag 15 per 100 000 (4). Prevalensen av sjukdommar som fører med seg kronisk binyrebarksvikt aukar med alder ettersom fleire tilfelle blir oppdaga. Fagmiljøet estimerer at mellom 250 og 300 barn under 18 år har anten kronisk eller mellombels binyrebarksvikt eller hypofysesvikt. Det finst i dag ingen perorale hydrokortisonpreparat godkjent for denne pasientgruppa.

## 1.3 ALVORSGRAD OG PROGNOSETAP

Binyrebarksvikt og hypofysesvikt, kronisk og akutt, er alvorlege tilstandar som utan adekvat behandling er dødeleg. Pasientar i Noreg får substitusjonsbehandling og opplever difor sjeldan alvorlege konsekvensar av sjukdommen. Denne forenkla metodevurderinga er ei oppsummering av effekt og kostnader ved innføring av ei ny hydrokortisonformulering tilpassa barn og unge, og Legemiddelverket har difor ikkje rekna på eller vurdert alvorsgrad og prognosetap.

## 1.4 BEHANDLING AV BINYREBARKSVIKT HOS SPEDBARN, BARN OG UNGDOM

### 1.4.1 Behandling med hydrokortison granulat(5)

- Indikasjon  
Substitusjonsbehandling av binyrebarkinsuffisiens hos spedbarn, barn og ungdom (frå fødsel til <18 år)
- Verknadsmekanisme  
Hydrokortison er eit syntetisk glukokortikoid, eit adrenokortikalt steroid som lett blir absorbert frå mage-tarm-kanalen. Hydrokortison erstattar kroppseigen kortisol i tilfelle der kroppen ikkje er i stand til å produsere dette sjølv.
- Dosering  
Hydrokortison administrerast 3-4 gonger dagleg med lågast dose om kvelden. Dosering må tilpassast responsen i den einkilde pasienten, og lågast mogleg dose skal nyttast. Tilrådde dosar er 10-15 mg/m<sup>2</sup>/døgn hos pasientar med CAH, og 8-10 mg/m<sup>2</sup>/døgn hos pasientar med berre binyrebarksvikt. Alkindi er hydrokortison granulat i kapslar som skal opnast, og barnet skal få dosen direkte i munnen eller strødd på blaut mat.
- Biverknader  
Ingen biverknader eller episodar med binyrebarkkrise vart rapportert i den pediatrike populasjonen eller i friske vaksne under klinisk utprøving. Typiske biverknader ved bruk av glukokortikoid er veksthemming hos barn, tynn hud og fotosensitivitet, osteoporose, blodtrykksauke, svekka musklar og endre feittfordeling på kroppen. Ved bruk av lågast effektive dose er det ikkje forventa alvorlege biverknader ved bruk av hydrokortison granulat.

### 1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalingar/norsk klinisk praksis

Substitusjonsbehandling ved kronisk binyrebarksvikt har som mål å etterlikne den normale døgnvariasjonen i kortisol. I Noreg blir både hydrokortison og kortisonacetat brukt til barn sidan verknadstida er kort og det er liten risiko for hemming av vekst (6), men hydrokortison er internasjonalt tilrådd. Kortisonacetat er eit prodrug som må metaboliserast til aktiv kortison i kroppen, noko som fører til ei viss uvisse i dosering og tilgjengeleg kortison i kroppen. Behandlinga er livslang, og vanleg startdose er hydrokortison 12 mg/m<sup>2</sup>/døgn eller kortisonacetat 15 mg/m<sup>2</sup>/døgn fordelt på 3-4 dosar. Vedlikehaldsdosen varierer mellom 8 og 15 mg/m<sup>2</sup>/døgn avhengig av differensialdiagnosen (7). Dosering styrast etter teikn på hypo- eller hyperkortisolisme, slik som hypoglykemi om morgonen, vektta, magesmerter og trøttheit (hypokortisolisme) eller typiske teikn på Cushings syndrom (månefjes, hyperglykemi, blåmerker, høgt blodtrykk). Behandlingsretningslinjene løftar fram kor viktig det er å følgje med på vekst, vekt og skjelettmodning, og å bruke lågast mogleg dose som gir trivsel og normal tilvekst (7). Ved akutt sjukdom/infeksjonar må dosen justerast.

Det finst to hydrokortisonpreparat med marknadsføringsløyve i Noreg, men korkje hydrokortison eller kortisonacetat til barn med kronisk binyrebarksvikt er marknadsført i Noreg. Begge er tilgjengelege på registreringsfritak, og sjukehusapotek kan lage kapslar eller mikstur. I følgje klinikarar Legemiddelverket har snakka med brukast i hovudsak Cortef 5 mg tablettar (8) eller Cortisonacetat NAF 5 mg (9), som avhengig av barnets vekt delast i 2 eller 4 for å få ønska dose. Tablettar med modifisert frisettjing av hydrokortison (10) og prednisolon (11) kan brukast til ferdig utvaksne ungdom (>15-16 år).

### 1.4.3 Komparator

Det finst ingen godkjente perorale hydrokortison- eller kortisonacetatpreparat til barn i Noreg. Basert på avsnitta over og gjeldande klinisk praksis, meiner Legemiddelverket både kortisonacetat 5 mg (Cortisonacetat NAF) og hydrokortison 5 mg tablettar (Cortef) er likeverdige relevante komparatorar for denne metodevurderinga. Cortisonacetat NAF er apotekprodusert i Noreg og er eit prodrug som må gjennom levermetabolisering. Kortisonacetat doserast difor litt annleis enn hydrokortison, og dosejustering krev nøye oppfølging. Hydrokortison er difor føretrekt legemiddel. Cortef brukast på godkjeningsfritak og er tidvis vanskeleg å skaffe. Hydrokortison granulat skil seg frå Cortef i formulering og tilgjengeleg styrke, og Legemiddelverket vel å presentere hydrokortison 5 mg (Cortef) tablettar som komparator.

### 1.4.4 Behandling med hydrokortison 5 mg tablettar (Cortef)

*Produktet har ikkje marknadsføringsløyve i Noreg, men er godkjent for bruk i USA. (8)*

- Indikasjon  
Endokrine sjukdommar, reumatiske sjukdommar, bindevevssjukdommar, dermatologiske sjukdommar, astma og allergiar, augesjukdommar, lungesjukdommar, hematologiske sjukdommar, neoplastiske sjukdommar (palliativt), ulcerativ kolitt, MS (ved akutt forverring).
- Virkningsmekanisme  
Glukokortikoid er essensielle stresshormon som regulerer metabolsk, kardiovaskulær og immunologisk metastase. Hydrokortison er eit syntetisk glukokortikoid som brukast som erstatningsterapi ved kronisk eller akutt nedsett produksjon av kroppseigen kortisol.
- Dosering  
Hydrokortison doserast etter kroppsvekt og minste effektive dose skal brukast. Ved binyrebarksvikt er tilrådde dosar 10-15 mg/m<sup>2</sup>/døgn hos pasientar med CAH, og 8-10 mg/m<sup>2</sup>/døgn hos pasientar med berre binyrebarksvikt, fordelt over 3-4 dosar. Cortef 5 mg-tablettar har delestrek, og kan anten delast eller knusast og løysast opp i vatn for vidare dosering med sprøyte (løysingsevne 0,32 mg/mL). Norske apotek framstiller ofte kapslar eller mikstur til dei yngste pasientane.
- Bivirkningar  
Typiske biverknader ved bruk av glukokortikoid er veksthemming hos barn, tynn hud og fotosensitivitet, osteoporose, blodtrykksauke, svekka musklar og endra feittfordeling på kroppen. Ved bruk av lågast effektive dose er det ikkje forventa alvorlege biverknader ved bruk av hydrokortison.

## 2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Studiane som inngår i den helseøkonomiske analysen er dei same som låg til grunn for marknadsføringsløyvet (5). Diurnal Ltd fekk ein «positive opinion» frå komiteen for medisinske produkt til human bruk (CHMP) i 2017 (12) og fekk i 2018 marknadsføringsløyve via Paediatric Use Marketing Authorisation (PUMA)(13). Diurnal Ltd har vidare gjennomført eit systematisk litteratursøk for å evaluere behandlingseffekt, sikkerheit og helsereelatert livskvalitet i pasientar med binyrebarksvikt.

### 2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIAR

Det er gjennomført to studiar med hydrokortison granulat i den pediatrike pasientpopulasjonen. Begge vart gjennomført ved ein institusjon (Berlin, Tyskland). Studiane er skildra i Tabell 1.

Tabell 1: Oversikt over kliniske studiar

	Infacort 003	Infacort 004
Design	Fase III, open, enkeldose, ikkje-randomisert	Fase IIIb, open, langtids oppfølgingsstudie, ikkje-randomisert
Inklusjonskriterier	Alder <6 år Diagnostisert ved låge kortisolnivå Stabil på substitusjonsbehandling (etter tyske retningslinjer) Tilfredsstillande ernært Føresette i stand til å informert samtykke	Fullført Infacort 003
Eksklusjonskriterier	Akutt binyrekrise Peroral behandling ikkje tolerert Annan ikkje-relatert behandling Teikn på akutt infeksjon eller feber Medisinske tilstandar vurdert som høg risiko	Same som Infacort 003, men pasientar med akutt krise eller infeksjon kunne bli reevaluert etter krise og inkludert på eit seinare tidspunkt.
Primære utfallsmål	Vise signifikant absorpsjon av hydrokortison basert på måling av serumkortisolnivå ved 0, 60 og 240 minutt	Langtids sikkerheit (biverknader, førekomst av kriser, andre vitale teikn, og laboratedata)
Sekundære utfallsmål	Serumkortisol opp til 6 timar Sikkerheit Farmakokinetikk Kor (u)behagleg formuleringa er	Vekst Kortisolnivå Binyreandrogen (berre CAH-pasientar) Tanner Development Stage

#### Studiar som er i gang

Det er for tida ingen aktive studiar av hydrokortison granulat eller studiar som rekrutterer pasientar. Ein europeisk post-autorisasjonsobservasjonsstudie (NCT01661387) har gått sidan 2012 for å overvake sikkerheit ved langtidsbehandling med glukokortikoid.

**Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon**

Legemiddelverket vurderer ikkje kostnadseffektivitet i denne metodevurderinga, og meiner den innsendte dokumentasjonen er tilstrekkeleg for ei oppsummering av effekt, sikkerheit og kostnader.

## 3 PICO<sup>1</sup>

### 3.1 PASIENTPOPULASJON

#### Norsk klinisk praksis

Aktuelle pasientar for hydrokortison granulat er barn med medfødt eller pådregen binyrebarksvikt og barn med medfødt eller pådregen hypofysesvikt. I tillegg kjem barn som får hypofysesvikt etter behandling (t.d. stråling), eller som har fått høgdosesteroidbehandling for andre sjukdommar. I dagens kliniske praksis får pasientane dosetilpassa hydrokortison eller kortisonacetat fram til dei er ferdig utvaksne (15-16 år). Dosetilpassing inneber at tabletten knusast, delast eller løysast opp i vatn, eller magistrell framstilling av kapslar i apotek. Eldre pasientar følger oftast behandlingsretningslinjene som for vaksne.

#### Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Innsendt klinisk dokumentasjon støtter seg på dei to studiane Infacort 003 og Infacort 004 (Tabell 2). Infacort 004 er oppfølgingsstudien til enkel-dose-studien Infacort 003 og inkluderer difor berre dei pasientane i Infacort 003 som var villige til å halde fram. Den vanlegaste grunnen til binyrebarksvikt var CAH (23 av 24 pasientar); ein pasient hadde hypopituitarisme. Pasientane vart delt inn i tre grupper etter alder ved inklusjon i Infacort 003: 2 til <6 år (gruppe 1), 28 dagar til <2 år (gruppe 2), og fødsel til <28 dagar (gruppe 3).

Tabell 2: Demografi i Infacort 003 og Infacort 004

	Infacort 003				Infacort 004			
	Alle	Gr. 1	Gr. 2	Gr. 3	Alle	Gr. 1	Gr. 2	Gr. 3
n	24	12	6	6	18	9	6	3
Alder (i dagar)	704	1197	497	23	1000	1316	746	46
Kjønn, n (%)								
Kvinner	11 (46)	5 (42)	2 (33)	4 (67)	8 (44)	4 (44)	2 (33)	2 (67)
Menn	31 (54)	7 (58)	4 (67)	2 (33)	10 (56)	5 (56)	4 (67)	1 (33)
KMI	16,6	17,4	17,3	12,3	16,8	16,4	17,5	16,0
Kroppsoverflate (m <sup>2</sup> )	0,52	0,64	0,47	0,22	0,59	0,71	0,56	0,27
Endokrin sjukdom								
Binyrebarksvikt	24	12	6	6	18	9	6	3
Virilisme	5	1	0	4	3	1	0	2
Hypotyreoidisme	1	0	1	0	1	0	1	0
Legemiddel								
Hydrokortison	24	12	6	6	18	9	6	3
Fludrokortison	23	12	5	6				
D-vitamin	5	0	1	4	3	0	1	2
Tyroid-terapi	1	0	1	0	1	0	1	0

<sup>1</sup> Patients, Intervention, Comparator, Outcome.



**Innsendt helseøkonomisk modell**

Legemiddelverket vurderer ikkje den helseøkonomiske modellen.

**Legemiddelverkets vurdering**

Legemiddelverket støttar seg på vurderingane EMA har gjort i prosessane knytt til klinisk utprøving og godkjenning for marknadsføringsløyve. Kliniske ekspertar Legemiddelverket har snakka med meiner pasientpopulasjonen, om enn liten, speglar den norske pediatrike pasientpopulasjonen med binyrebarksvikt, sjølv om den ikkje inkluderer pasientar med hypofysesvikt. Legemiddelverket godtar innsendt dokumentasjon.

**3.2 INTERVENSJON****Norsk klinisk praksis**

Hydrokortison doserast etter vekt/kroppsoverflate, og bruk av hydrokortison i dosegranulat vil ikkje føre med seg noko endring i dosering frå dagens praksis, som er 8-15 mg/m<sup>2</sup>/døgn (avhengig av diagnose) fordelt på 3-4 dosar. Formuleringa i dosegranulat tillèt nøyaktig dosering, finjustering av dose og forenkla administrasjon av låge dosar hydrokortison.

**Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)**

Doseringa brukt i dei kliniske studiane er i tråd med nasjonale og internasjonale retningslinjer for behandling av binyrebarksvikt hos barn.

**Innsendt helseøkonomisk modell**

Legemiddelverket vurderer ikkje den helseøkonomiske modellen.

**Legemiddelverkets vurdering**

Legemiddelverket godtar doseringa som er brukt i studiane, og som dermed ligg til grunn for dei helseøkonomiske berekningane.

**3.3 KOMPARATOR****Norsk klinisk praksis**

I dei norske retningslinjene for behandling av binyrebarksvikt hos barn blir både hydrokortison og kortisonacetat tilrådd, og det er sterk tradisjon for å bruke kortisonacetat ettersom preparatet er det som har vore lettast å få tak i. I norsk klinisk praksis er apotekframstilte formuleringar, importerte formuleringar på godkjeningsfritak, og off-label bruk av formuleringar berekna på vaksne i bruk. Spesielt til små barn er det ofte behov for apotekframstilte miksturar eller kapslar.

**Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)**

Infacort 003 og Infacort 004 er begge opne, ikkje-randomiserte, enkeltarma studiar. Diurnal Ltd har difor sendt inn ein systematisk litteraturgjennomgang med randomiserte og ikkje-randomiserte studiar av

behandling av binyrebarksvikt i pasientar <18 år. Litteraturgjennomgangen fann at hydrokortison aleine eller i kombinasjon med fludrokortison er oftast brukt i denne pasientpopulasjonen.

### **Innsendt helseøkonomisk modell**

Legemiddelverket vurderer ikkje den helseøkonomiske modellen.

### **Legemiddelverkets vurdering**

Det finst i dag ingen hydrokortisonpreparat i passande dosar godkjent for bruk til barn i Noreg. Preparata brukt i norsk klinisk praksis må anten spesiallagast i apotek eller dosetilpassast (knusast, delast, løysast i vatn, el) av føresette, med dei utfordringane det fører med seg (14). Hydrokortison i dosegranulat skil seg frå preparata brukt i norsk klinisk praksis i dag berre i formulering og tilgjengelege dosar.

Legemiddelverket forventar at hydrokortison granulat vil fortrenge bruk av apotekframstilt kortisonacetat (Cortisonacetat NAF 5 mg tablettar) og hydrokortison på godkjeningsfritak (Cortef 5 mg), men ingen av desse formuleringane har indikasjon for barn. Vidare forventar vi at hydrokortison granulat vil fortrenge sjukehusapotekas magistrelle produksjon av hydrokortison kapslar og miksturar, men både omfanget av og kostnadene til denne produksjonen er vanskelege å slå fast. Val av komparator og prisen for denne betyr ikkje noko for anna enn budsjettberekningane, og der blir Helfos utgifter til refusjon for den aktuelle pasientgruppa i 2016 og 2017 lagt til grunn.

## **3.4 UTFALLSMÅL**

### **3.4.1 Effekt**

Effekten og sikkerheita til hydrokortison granulat er like god som for tablettforma. Dokumentasjon av bioekvivalens låg til grunn for produktets marknadsføringsløyve (15).

### **Innsendt klinisk dokumentasjon**

Det primære endepunktet i Infacort 003 var endring frå baseline i serumkortisol etter 60 og 240 minutt for å demonstrere absorpsjon av hydrokortison frå granulatformulering. Etter 60 minutt hadde alle pasientane signifikant høgare serumkortisolnivå enn ved baseline. Etter 240 minutt hadde 83 % av pasientane framleis signifikant høgare serumkortisolnivå enn ved baseline. Korleis granulatet vart mottekne av pasientane, var inkludert som sekundært endepunkt, og dei føresette vurderte følgande i eit spørjeskjema:

- barnet hadde lett for å svelgje hydrokortison granulat
- barnet viste ein positiv reaksjon etter å ha fått hydrokortison granulat
- dei føresette vil gjerne gje barnet hydrokortison granulat igjen
- dei føresette føretrekk å gje barnet hydrokortison granulat heller enn den vanlege hydrokortison behandlinga

Vidare svarte seks av dei eldste barna i gruppe 1, i eit tilpassa spørjeskjema, på korleis dei opplevde smaken av granulata, korleis kjensla i munnen var, og korleis det var å svelgje medisinen. Både pasientane og dei føresette var i stor grad einige/svært einige i at hydrokortison granulat var å føretrekke.

I Infacort 004 var sikkerheit det primære endepunktet (sjå 3.4.2), medan vekst, utvikling og hormonnivå var eksplorativt sekundærendepunkt (Tabell 3 og Tabell 4).

Tabell 3: Gjennomsnittleg veksthastigheit i Infacort 004 (frå Diurals STA)

	Cohort 1 (n=9)		Cohort 2 (n=6)		Cohort 3 (n=3)		Overall (n=18)	
	N	Growth velocity (mean [SD])	N	Growth velocity (mean [SD])	N	Growth velocity (mean [SD])	N	Growth velocity (mean [SD])
Visit 2 – 1 <sup>st</sup> month	9	0.0554 (0.29861)	5	-0.1194 (0.63938)	1	0.3963 (NA)	15	0.0199 (0.43082)
Visit 3 – 2 <sup>nd</sup> month	4	0.4791 (0.04461)	5	-0.2607 (0.52730)	1	0.1385 (NA)	10	0.0751 (0.50980)
Visit 4 – 5 <sup>th</sup> month	4	0.0708 (0.23773)	5	0.1600 (0.63541)	1	0.0052 (NA)	10	0.1088 (0.44897)
Visit 5 – 8 <sup>th</sup> month	3	0.3890 (0.22289)	5	-0.0105 (0.85362)	1	0.5663 (NA)	9	0.1867 (0.65910)
Visit 6 – 11 <sup>th</sup> month	3	0.0789 (0.17073)	5	-0.2707 (0.89850)	1	0.0129 (NA)	9	-0.1226 (0.66496)

Key: NA, not applicable (n=1); SD, standard deviation.  
Notes: Cohort 1: 2 years to <6 years, Cohort 2: 28 days to <2 years, Cohort 3: <28 days.

Tabell 4: Kortisol- og binyreandrogennivå i Infacort 004 (frå Diurals STA)

Mean (SD)	Visit 1 (n=15)	Visit 2 (n=15)	Visit 3 (n=15)	Visit 4 (n=15)	Visit 5 (n=15)	Visit 6 (n=15)
Cortisol (nmol/L)	41.880 (46.9007)	66.783 (59.3792)	57.218 (41.9836)	24.088 (32.8367)	81.433 (67.5318)	85.400 (NA)
17-OHP (nmol/L)	22.546 (32.9712)	7.640 (14.4263)	16.018 (24.0822)	95.013 (207.4496)	3.771 (5.0216)	0.400 (NA)
A4 (nmol/L)	1.720 (2.1351)	0.908 (0.5838)	1.191 (0.9843)	1.690 (1.4910)	0.832 (0.4577)	0.400 (NA)

Key: 17-OHP, 17-hydroxyprogesterone; A4, androstenedione; CSR, clinical study report; NA, not applicable (n=1); SD, standard deviation.  
Notes: Visit 1 (Initial Visit). Visit 2 (1st Month). Visit 3 (2nd Month). Visit 4 (5th Month). Visit 5 (8th Month). Visit 6 (11th Month).

### Innsendt helseøkonomisk modell

Legemiddelverket vurderer ikkje den innsendte helseøkonomiske modellen.

### Legemiddelverkets vurdering

Hydrokortison har kjent og veldokumentert effekt som substitusjonsbehandling ved binyrebarksvikt.

Formulering som granulat endrar ikkje biotilgjenge av hydrokortison (demonstrert i friske vaksne i Infacort

001), og Infacort 003 og Infacort 004 viser tydeleg endring i serumkortisolnivå etter inntak. Det finst ingen data som dokumenterer betre effekt av granulatformulering enn andre formuleringar i pasientgruppa, utover dei klare føremon enklare dosejustering og administrering av granulat framfor knusing/deling av tablettar har.

### 3.4.2 Biverknader

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

Sikkerheit var analysert som eit sekundært endepunkt i Infacort 003 og var primært endepunkt i Infacort 004. Uønskte hendingar etter behandling vart rapportert i åtte av pasientane i Infacort 003 (33,3 %), hovudsakleg diaré, oppkast og utslett. Ingen alvorlege biverknader, binyrekriser, eller hydrokortisonassosierte biverknader vart registrert. Ei oppsummering av dei mest vanlege biverknadene (i  $\geq 2$  pasientar) rapportert i Infacort 004 finst i Tabell 5.

Tabell 5: Uønskte hendingar rapportert etter inntak av hydrokortison granulat (frå Diurnal Ltds STA)

	Cohort 1 (n=12)	Cohort 2 (n=6)	Cohort (n=6)	Overall (n=24)
<b>System organ class</b>	<b>Number of events / patients (% in cohort)</b>			
Preferred term				
<b>Infections and Infestations</b>	7/4 (44.4)	13/4 (66.7)	5/2 (66.7)	25/10 (55.6)
Bronchitis	0/0 (0.0)	3/2 (33.3)	0/0 (0.0)	3/2 (11.1)
Gastroenteritis	1/1 (11.1)	1/1 (16.7)	0/0 (0.0)	2/2 (11.1)
Otitis media viral	1/1 (11.1)	1/1 (16.7)	1/1 (33.3)	3/3 (16.7)
Viral infection	1/1 (11.1)	0/0 (0.0)	1/1 (33.3)	2/2 (11.1)
Viral upper respiratory tract infection	2/1 (11.1)	4/2 (33.3)	2/2 (66.7)	8/5 (27.8)
<b>Gastrointestinal disorders</b>	14/4 (44.4)	0/0 (0.0)	3/1 (33.3)	17/5 (27.8)
Vomiting	4/3 (33.3)	0/0 (0.0)	3/1 (33.3)	7/4 (22.2)
<b>General disorders and administration site conditions</b>	3/2 (22.2)	14/3 (50.0)	6/2 (66.7)	23/7 (38.9)
Pyrexia	3/2 (22.2)	14/3 (50.0)	6/2 (66.7)	23/7 (38.9)
<b>Injury, poisoning and procedural complications</b>	2/1 (11.1)	1/1 (16.7)	0/0 (0.0)	3/2 (11.1)
<b>Investigations</b>	3/1 (11.1)	1/1 (16.7)	0/0 (0.0)	4/2 (11.1)
Body temperature increased	3/1 (11.1)	1/1 (16.7)	0/0 (0.0)	4/2 (11.1)
<b>Notes:</b> Cohort 1: 2 years to <6 years, Cohort 2: 28 days to <2 years, Cohort 3: <28 days				

Ingen tilfelle av binyrebarkkrise vart rapportert i studieperioden, men mellom 4 og 9 pasientar hadde av ulike grunnar hatt sjukedagar og dubla hydrokortisondosen. Feber var den vanlegaste årsaken til dette. Sidan granulat potensielt kan hamne i og sperre luftvegane, var dette ei uønskt hending som spesifikt vart spurt etter. Ingen slike episodar vart registrert. Eit klinisk ekspertpanel (Delphi-panel) har estimert at bruk

av hydrokortison granulat gjer dosering og administrering så mykje enklare at ein kan forvente 67 % betring i compliance, og dermed redusert risiko for uønskte hendingar grunna gløymde dosar eller unøyaktige dosar.

#### **Innsendt helseøkonomisk modell**

Legemiddelverket vurderer ikkje den innsendte helseøkonomiske modellen.

#### **Legemiddelverkets vurdering**

Dosetilpassing i heimen eller ved apotekproduksjon fører til variasjonar i dosering(14, 16), men dei kliniske konsekvensane av unøyaktig dosering er, i følgje norske kliniske ekspertar, for fleirtalet av pasientane ikkje så store. Biverknadene rapportert samsvarar med kjent biverknadsprofil for hydrokortison, og Legemiddelverket meiner at bruk av hydrokortison granulat ikkje vil føre med seg auka risiko for pasientane.

#### **3.4.3 Helsenytt/helsetap**

##### **Innsendt dokumentasjon**

Det var ingen tilgjengelege helsenyttedata frå dei kliniske studiane eller identifisert i litteraturgjennomgangen, men generell nedsett livskvalitet for barn med CAH, rapportert av føresette, og for dei føresette er dokumentert (17, 18). Kliniske ekspertar i det oppnemnde Delphi-panelet påpeikte at både over- og underdosering av hydrokortison vil påverke livskvaliteten til pasientane på kort og lang sikt, og at forenkla administrasjon av hydrokortison vil gje positivt utslag på livskvaliteten til dei føresette. Innsendt dokumentasjon er i hovudsak retta mot pasientgruppa <6 år, men data er like aktuelle for pasientar inntil 18 år. Diurnal Ltd utforskar ulike scenario med sjukdomsspesifikke nyttevekter for dei vanlegaste komorbiditetane: binyrekrise, overvekt, diabetes, og veksthemming.

##### **Innsendt helseøkonomisk modell**

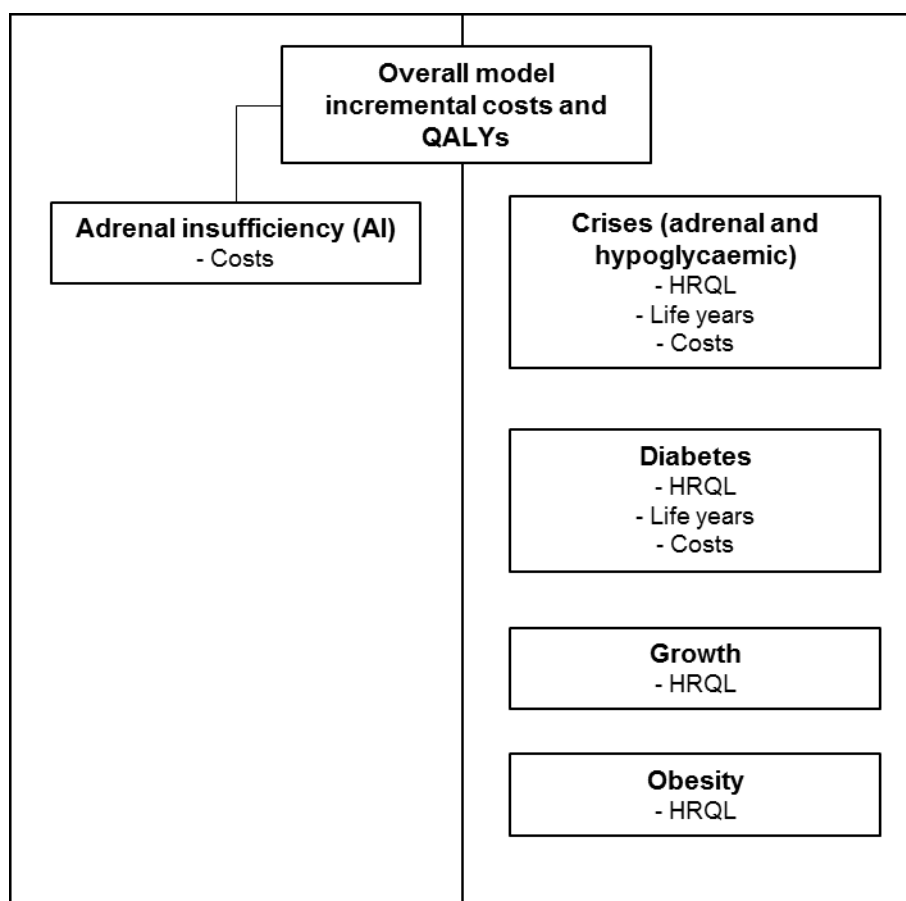
Legemiddelverket gjer ingen eigne analyser av helsenytt eller helsetap, og har ikkje vurdert modellen.

##### **Legemiddelverkets vurdering**

Av regulatoriske og etiske grunnar er det er generelt avgrensa tilgang på data for pasientar i denne aldersgruppa. I tråd med retningslinjene til EMA, blir mykje av helsenytt- og helsetapdata estimert av kliniske ekspertar i eit Delphi-panel. Det norske fagmiljøet er i stor grad einige i dei vurderingane Delphi-panelet har kome fram til, men påpeikar at dei ekstra positive effektane av nøyaktig/konsistent dosering med smaksnøytrale granulat er små. Det internasjonale Delphi-panelet og dei norske kliniske ekspertane er einige i at dosering med smaksnøytrale hydrokortisongranulat vil betre livskvaliteten til pasientane på kort og lang sikt, spesielt for CAH-pasientar som får høgare dosar hydrokortison og som med granulat kan forvente lågare risiko for biverknader. Pasientar med binyrebarksvikt har ein generelt høgare risiko for komorbiditetar, slik som osteoporose, depresjon, kardiovaskulær sjukdom, og det er kjent at helsenyttan er større enn helsetapet ved bruk av hydrokortison i denne pasientgruppa. Det er vanskeleg å fastsette ein storleik på nytten av hydrokortison granulat samanlikna med andre hydrokortison formuleringar, og Legemiddelverket har ikkje vurdert helsenytt eller helsetap.

## 4 ØKONOMISK ANALYSE

I den innsendte økonomiske analysen samanliknast hydrokortison granulat med hydrokortison i andre formuleringar tilgjengeleg til bruk i norsk klinisk praksis. Det er ingen preparat som er godkjent for pasientgruppa <18 år, så Diurnal Ltd har sendt inn kostnad per QALY-analyser for fleire moglege komparatorar. Modellen er ein kostnadseffektivitetsmodell bygd opp av ein serie undermodellar (Figur 1) som evaluerer effekten av binyrebarksvikt på ei rekke assosierte komorbiditetar, og deira påverknad på kostnader, livskvalitet og mortalitet. Kombinerte QALY-vektar er kalkulert basert på estimerte nyttevektar i undermodellane. Binyrebarksvikt hos barn har «orphan drug»-status, og det finst korkje langtids studiedata eller randomiserte kontrollerte studiar tilgjengeleg for indirekte samanlikningar. Alle kliniske estimat er diskutert med og validert av eit ekspertutval. Legemiddelverket har ikkje vurdert modellen, berre validert metode og føresetnader for *budsjett*berekningar.



Figur 1: Modellen er strukturert som ein serie undermodellar, der alle kombinasjonar av undermodellane og tidshorisont for positiv effekt av hydrokortison granulat kan velgjast

## 5 BUDSJETTKONSEKVENSAER

### 5.1 FØRESETNADER FOR BUDSJETTBEREKNING

#### 5.1.1 Pasientgrunnlag

Hydrokortison granulat er aktuell behandling for barn med binyrebarksvikt og hypofysesvikt. Kroniske tilstandar, anten medfødde som Addison og CAH eller tileigna ved til dømes stråling eller traume, krev livslang behandling med substitusjonsterapi, og utgjer brorparten av pasientane aktuelle for hydrokortison granulat behandling. I tillegg vil det vere pasientar som treng behandling i kortare periodar, som ved legemiddelindusert binyrebarksvikt etter høgdose steroidbehandling ved alvorleg astma, allergiar eller reumatiske sjukdommar.

Tal frå reseptregisteret viser at rundt 80 barn under 15 år fekk utlevert hydrokortison frå apotek årleg i perioden 2016 til 2018 og rundt 100 barn fekk kortisonacetat. Desse tala inkluderer pasientar som fekk høgdose kortisoninjeksjonar og som fekk kortare kurar med kortison. Ei oversikt frå Helfo viser at rundt 150 barn under 18 år fekk ulike formuleringar av hydrokortison (per os) på individuell stønad i 2017, og dei fleste har fått ikkje-marknadsførte Cortef (hydrokortison 5 mg). Kliniske ekspertar Legemiddelverket har snakka med meiner hydrokortison granulat berre unntaksvis vil brukast til pasientar over 15 år, og Legemiddelverket vel å halde pasientar over 15 år utanfor vidare utrekningar.

Fagmiljøet talfestar at rundt 170 pasientar under 15 år har kronisk binyrebarksvikt eller hypofysesvikt. I tillegg kjem pasientar som av ulike årsaker har behov for kortare kurar med kortison; om ein legg tal frå Reseptregisteret og Helfo til grunn, utgjer desse rundt 15 pasientar. Frå 7-års alder vil truleg halvparten føretrekke tablettar (19), og frå 12-års alder anslår kliniske ekspertar at berre 10 % vil bruke granulat. Det estimerte talet på pasientar med kronisk svikt i produksjon av binyrebarkhormon som danner grunnlag for budsjettutrekningane, er presentert i Tabell 6.

Tabell 6: Legemiddelverkets berekning av pasientgrunnlaget for bruk av hydrokortison granulat

Aldersgruppe	Tal på pasientar	Granulat-del	Pasientar på granulat
0-<6 år	46	100 %	46
6-<12 år	76	50 %	38
12-<15 år	48	10 %	5
Totalt	170	52 %	89

#### 5.1.2 Kostnader

Norske pasientar har god sjukdomskontroll med dagens behandlingstilbod og rettar seg godt etter behandlinginstruksjonar. Kostnader knytt til oppfølging, behandling av komorbiditetar og innlegging på sjukehus for hypoglykemi eller binyrekrise vil difor truleg ikkje bli påverka med endra formulering til granulat, og Legemiddelverket forventar ingen endringar i desse kostnadane.

Prisen for hydrokortison granulat er høgare enn preparata utan marknadsføringsløyve som blir brukt i klinisk praksis i dag (20,37 kr/mg vs. om lag 3,83 kr/mg for Cortef 5 mg og 2,45 kr/mg for Cortisonacetat NAF 5 mg, alle prisar inkludert MVA). Desse preparata er ikkje godkjent for behandling av barn, og bruk av desse inneber i tillegg kostnader knytt til magistrell dosetilpassing i apotek eller heime, tidsbruk, og svinn i

dei tilfella rest-tabletten ikkje kan brukast seinare. Desse kostnadene kan vanskeleg talfestast, men Sjukehusapoteka HF opplyser at magistrelt framstilte hydrokortisonkapslar i gjennomsnitt kostar 26,18 kr/mg.

## 5.2 RESULTAT

### 5.2.1 Firmaets base case budsjettberekning

Tabell 7 viser budsjettberekninga til Diurnal Ltd og alle føresetnader som er lagt til grunn. Alle prisar er inkludert MVA. Det er ikkje tatt høgde for svinn.

Tabell 7: Budsjettkonsekvensar i Diurnal Ltds basecase

<b>NORWAY</b>	Assumptions	2019	2020	2021	2022	2023
Norway Population		5,295,619	5,295,619	5,295,619	5,295,619	5,295,619
Population < 6	7%	370,693	370,693	370,693	370,693	370,693
Population >6<18	14%	741,387	741,387	741,387	741,387	741,387
Prevalence of AI in >6 < 18	0.00010	74	74	74	74	74
Prevalence of AI in <6	0.00006	21	21	21	21	21
% Alkindi Uptake >6<18	Market Research data	10%	12%	14%	15%	16%
Total prevalence AI < 18		95	95	95	95	95
% Alkindi Uptake <6		80%	90%	95%	98%	98%
Alkindi Uptake >6<18		7	9	10	11	12
Alkindi Uptake <6		16	19	20	20	20
Total Alkindi Patients		24	27	30	31	32
Daily Dosage >6<18	12	89	107	125	133	142
Daily Dosage <6	7.5	124	139	147	151	151
Total Daily Dosage		213	246	271	285	294
Total Alkindi mg / Treatment days	365	77,574	89,706	99,019	103,958	107,205
Cost (NOK)	20.37	1,579,059.	1,826,017	2,015,596.	2,116,123.	2,182,223.

Utrekningane er gjort med utgangspunkt i refusjon for pasientar under 6 år, og difor med ein lågare marknadsdel for pasientgruppa mellom 6 og 18 år. Diurnal Ltd går utifrå ein gjennomsnittleg døgndose på 7,5 mg til pasientar under 6 år og 12 mg til pasientar over 6 år. Hydrokortison granulat finst i dosane 0,5, 1, 2, og 5 mg, med ein gjennomsnittleg pris per mg på 20,37 NOK.



### 5.2.2 Legemiddelverkets framgangsmåte for budsjettberekning

Bestillinga for metodevurderinga gjeld alle pasientar under 18 år, men etter gjennomgang av litteratur og innspel frå fagmiljøet, reknar Legemiddelverket berre på pasientpopulasjonen under 15 år.

Legemiddelverket må difor justerer pasientpopulasjonane og berekning av hydrokortisondosar, og vel å legge gjennomsnittleg kroppsoverflate (BSA) (henta frå (20)) til grunn saman med ei gjennomsnittleg døgndose (12 mg/m<sup>2</sup>) som dekker bruk i alle differensialdiagnosar. Tabell 8 illustrerer Legemiddelverkets berekningsmodell, og viser at budsjettoverslaget laga med desse justeringane er samanfallande med Diurnal Lts opphavelege budsjett (Tabell 7, år 1) med same tal på pasientar (16 under 6 år, 7 mellom 6 og 12 år), same standard døgndose (12 mg/m<sup>2</sup>) og pris (20,37 kr/mg).

Tabell 8: Legemiddelverkets modell for budsjettberekning

Aldersgruppe	BSA (snitt m <sup>2</sup> )	Døgndose (snitt mg)	Årsdose (snitt mg)	Tal på pasientar	Årleg total dose (mg)	Årleg totalpris (NOK)
0-6	0,52	6,24	2 277,6	16	36 441,6	742 320
6-12	1,05	12,6	4 599	4	18 396	374 730
12-18	1,5	18	6 570	3	19 710	401 500
<i>Totalt</i>						<i>1 518 500</i>

### 5.2.3 Legemiddelverkets budsjettberekning

Legemiddelverket endrar pasientgruppa mellom 12 og 18 år til mellom 12 og 15 år, og reduserer følgeleg gjennomsnittleg kroppsoverflate (til 1,38) og gjennomsnittleg hydrokortisondose (til 16,65 mg/døgn). I Tabell 9 er kostnaden ved å behandle alle pasientar med kronisk binyrebarksvikt og hypofysesvikt med hydrokortison granulat i eit år presentert. Det blir føresett at preparatet med marknadsføringsløyve fortrenger dagens kliniske praksis frå dag 1, og kostnaden ved år 1 og år 5 vil vere lik.

Tabell 9: Legemiddelkostnadene ved bruk av hydrokortison granulat til heile pasientpopulasjonen (år 1 og 5)

Aldersgruppe	BSA (snitt m <sup>2</sup> )	Døgndose (snitt mg)	Årsdose (snitt mg)	Tal på pasientar	Årleg total dose (mg)	Årleg totalpris (NOK)
0-6	0,52	6,24	2 278	46	104 770	2 134 200
6-12	1,05	12,6	4 599	76	349 524	7 119 800
12-15	1,38	16,56	6 044	48	290 131	5 910 000
<i>Totalt</i>						<i>15 164 000</i>

Det endokrinologiske fagmiljøet påpeikar at hydrokortison granulat er mest aktuelt for dei yngste pasientane, som skildra i Tabell 6. Kostnaden ved å behandle den mest sannsynlege pasientpopulasjonen er presentert i Tabell 10. Det er forventa at hydrokortison granulat blir tatt i bruk til alle aktuelle pasientar frå dag 1. Kostnadene reflekterer fullt opptak i klinisk praksis og gjeld difor både år 1 og år 5.

Tabell 10: Legemiddelkostnadene ved forventa bruk av hydrokortison granulat i talfesta pasientpopulasjon

Aldersgruppe	BSA (snitt m <sup>2</sup> )	Døgndose (snitt mg)	Årsdose (snitt mg)	Tal på pasientar	Årleg total dose (mg)	Årleg totalpris (NOK)
0-6	0,52	6,24	2 278	46	104 770	2 134 200
6-12	1,05	12,6	4 599	38	174 762	3 559 900
12-15	1,38	16,56	6 044	5	30 222	615 600
<i>Totalt</i>						6 309 700

Om ein legg dei same føresetnadene og vurderingane til grunn for pasientar som får kortare kurar, vil desse utgjere 6-7 pasientar. Gitt ei behandlingstid på 28 dagar, gir det ein ekstra årleg kostnad på 35 000 NOK.

#### 5.2.4 Budsjettkonsekvensar

Budsjettverknadene for år 1-5 etter innføring basert på føresetnaden om at metoden vil bli tilrådd for bruk av dei regionale helseføretaka og ev. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet er berekna. Ein ser difor på to scenario:

- A) Metoden blir tilrådd for bruk av dei regionale helseføretaka, for indikasjonen i denne rapporten
- B) Metoden blir ikkje tilrådd for bruk, og dagens praksis med off-label bruk av ikkje-marknadsførte preparat held fram

Dagens pris for Cortef er 3,83 kr/mg, og prisen for Cortisonacetat NAF er 2,45 kr/mg, altså vesentleg rimelegare enn Alkindi. Pris for apotekframstilte dosetilpassa kapslar (hydrokortison og kortisonacetat) ligg rundt 2000 NOK for 100 kapslar, og Legemiddelverket har fått opplyst ein gjennomsnittspris på 26,18 kr/mg, som er vesentleg dyrare enn dagens maksimalpris for Alkindi. Både hydrokortison og kortisonacetat kan framstillast som miksturar (5 mg/mL), med pris rundt 1900 NOK for 100 mL. Det er likevel rapportert om utfordringar med å få gitt rett, stabil dose til dei minste barna.

Ettersom Cortef 5 mg er på godkjeningsfritak og Cortisonacetat NAF 5 mg er apotektilverka, er prisane ikkje fastsett av Legemiddelverket og dagens kostnad for substitusjonsbehandling ved binyrebarksvikt og hypofysesvikt er likevel vanskeleg å fastslå. Tal frå Helfo viser at kostnadene for refusjon av Cortef 5 mg til barn under 18 år var 1,11 millionar NOK i 2017. Tilsvarende tal for Cortisonacetat NAF 5 mg var ikkje tilgjengelege, men gitt marknadsdelen (tal frå Reseptregisteret) og gjennomsnittleg utsalspris ligg kostnadene i same område, og årlege utgifter til behandling av binyrebarksvikt i barn under 15 år er i dag rundt 2,5 millionar (ikkje medrekna kostnadene til spesialformuleringar i apotek). Det er forventa at om lag halvparten av pasientane vil få hydrokortison granulat (sjå Tabell 6), og kostnadene ved innføring av hydrokortison granulat til behandling av binyrebarksvikt er presentert i Tabell 11. Tabell 12 viser kostnadene om hydrokortison granulat ikkje blir tatt i bruk.

Tabell 11: Legemiddelutgifter dersom hydrokortison granulat blir tatt i bruk

	Tal på pasientar	Kostnad (NOK)
Alkindi	89	6 310 000
Cortisonacetat NAF/Cortef	81	1 200 000
Sum	170	7 510 000

Tabell 12: Legemiddelutgifter dersom hydrokortison granulat ikkje blir tatt i bruk

	Tal på pasientar	Kostnad (NOK)
Alkindi	0	0
Cortisonacetat NAF/Cortef	170	2 500 000*
Sum	170	2 500 000

\* Ikkje medrekna kostnader knytt til framstilling av spesialformuleringar i apotek

Tabell 13 viser budsjettverknaden ved innføring av hydrokortison granulat til behandling av binyrebarsvikt hos barn. Kostnader som ikkje kan talfestast, slik som dosetilpassing i sjukehusapotek, er ikkje medrekna.

Tabell 13: Budsjettverknad ved innføring av hydrokortison granulat

Utfall	År 1&5
Hydrokortison granulat blir innført	7 510 000
Hydrokortison granulat blir ikkje innført*	2 500 000
<i>Budsjettverknad</i>	<i>5 010 000</i>

\* Ikkje medrekna kostnader knytt til framstilling av spesialformuleringar i apotek

#### Konklusjon budsjettkonsekvensar for spesialisthelsetenesta sitt legemiddelbudsjett:

Basert på data og føresetnadene over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasientar med Alkindi (hydrokortison granulat) vil ha ein total årleg budsjettkonsekvens på 5 millionar NOK inkl. mva i det femte budsjettåret. Budsjettberekningane er usikre og forenkla, og inkluderer ikkje innsparingar knytt til redusert behov for magistrell framstilling av alderstilpassa dosar.

#### Konklusjon budsjettkonsekvensar for spesialisthelsetenesta sitt totale budsjett:

Basert på data og føresetnadene over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasientar med Alkindi (hydrokortison granulat) ikkje vil ha budsjettkonsekvensar utover legemiddelbudsjettet, den totale årlege budsjettkonsekvensen er på 5 millionar NOK inkl. mva i det femte budsjettåret. Budsjettberekningane er usikre og forenkla, og inkluderer ikkje innsparingar knytt til redusert behov for magistrell framstilling av alderstilpassa dosar.

#### Konklusjon budsjettkonsekvensar for helse- og omsorgstenesta samla:

Behandling med Alkindi (hydrokortison granulat) vil ikkje påverke budsjettet for helse- og omsorgstenesta utover det som allereie er berekna for legemiddelbudsjettet.

## 6 OPPSUMMERING

---

Hydrokortison granulat er eit legemiddel til barn og er derfor godkjent på særskilt grunnlag. Det inneber at det blir stilt lågare krav til dokumentasjon enn ved andre tiltak. Legemiddelkostnaden ved bruk av hydrokortison granulat er høgare enn dagens praksis med bruk av preparat som ikkje er marknadsførte eller godkjent for bruk til barn, om kostnader knytt til framstilling av spesialformuleringar ikkje blir rekna med. Prisen for magistrelt framstilte hydrokortisonpreparat i apotek er høgare enn maksimalprisen for hydrokortison granulat. Hydrokortison granulat har, i tillegg til å vere det første preparatet med norsk marknadsføringsløyve for bruk til barn, likevel klare føremon som gjer at høgare pris kan godtakast. Effekt og sikkerheit av hydrokortison er etablert og godt kjent, og bioekvivalens av granulat samanlikna med tablettar vart vist i samband med utferding av marknadsføringsløyve. Innføring av hydrokortison granulat til behandling av barn under 15 år vil truleg betre sikkerheita:

- Smaksnøytrale granulat som kan svelgast direkte eller bli gitt strødd på yoghurt eller fruktmos, gjer administrering til barn lettare og gir jamnare tilførsel av kortison gjennom dagen og dermed meir stabile hormonnivå.
- Fire ulike styrker gir enklare dosering og dosejustering, spesielt i tilfelle ved akutt sjukdom/infeksjonar som krev hurtig endring i dosering.

Vidare vil bruk av hydrokortison granulat betre livskvaliteten for pasientane og dei føresette som følgje av punkta over.

Legemiddelverket har ikkje vurdert den innsendte helseøkonomiske analysen, og summerer berre opp effekt og kostnader. Legemiddelverket har vurdert budsjettverknadene til å utgjere rundt 15 millionar NOK (inkl. MVA) frå første året om alle pasientar under 15 år tar i bruk hydrokortison granulat. Det er ein usannsynleg føresetnad, gitt at pasientar over 7 år like gjerne føretrekk tablettar. Den totale årlege budsjettverknaden ved innføring av hydrokortison granulat vil difor vere om lag 5,01 millionar NOK.

Legemiddelverket har ikkje vurdert alvorsgrad eller usikkerheit.

Statens legemiddelverk, 22.05.19

Elisabeth Bryn  
einingsleiar

Utgreiar  
Tove Ragna Reksten

## REFERANSAR

---

1. Norsk legemiddelhåndbok. Binyrebarksvikt 2015 [Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/5577?expand=1>].
2. Neramoen I, Husebye ES, Svartberg J, Lovas K. Subjective health status in men and women with congenital adrenal hyperplasia: a population-based survey in Norway. *Eur J Endocrinol*. 2010;163(3):453-9.
3. Hagenfeldt K, Janson P, Holmdahl G, Falhammar H, Filipsson H, Frisen L, et al. Fertility and pregnancy outcome in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Human Reproduction*. 2008;23:1607-13.
4. Kiarash Tazmini ESH, Kristian Løvås,. Nasjonal Veileder i Endokrinologi, Binyrebarksvikt 2018 [Available from: <http://www.endokrinologi.no/index.php?action=showtopic&topic=qH3Abfhk>].
5. European Medicines Agency. Preparatomtale - Alkindi. 2018.
6. Brandon DD, Isabelle LM, Samuels MH, Kendall JW, Loriaux DL. Cortisol production rate measurement by stable isotope dilution using gas chromatography-negative ion chemical ionization mass spectrometry. *Steroids*. 1999;64(6):372-8.
7. Norsk barnelegeforening. Pediatriveileder 2.12 - Binyrebarksvikt 2017 [Available from: <http://www.helsebiblioteket.no/pediatriveiledere?menuitemkeylev1=5962&menuitemkeylev2=5964&key=144417>].
8. Pharmacia and Upjohn Company LLC. Produktomtale - Cortef® hydrocortisone tablets , USP. NDC 0009-0012-01. 2016.
9. Apotekforeningen. Cortisonacetat NAF 5 mg tablett 2019 [Available from: <https://www.apotek.no/om-oss/datterselskaper/serviceproduksjon/preparatliste/samtligepreparater?Sortering=0&sortorder=ASC&sortby=Type&mode=detail&RowId=ID%3D193&ViewPID=37163>].
10. European Medicines Agency. Preparatomtale - Plenadren. 2016.
11. European Medicines Agency. Preparatomtale - Prednisolon. 2017.
12. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion (initial authorisation): Alkindi (hydrocortisone). 2017.
13. European Medicines Agency. CHMP gives positive opinion to Alkindi for paediatric-use marketing authorisation. 2017.
14. Watson C, Webb EA, Kerr S, Davies JH, Stirling H, Batchelor H. How close is the dose? Manipulation of 10mg hydrocortisone tablets to provide appropriate doses to children. *International journal of pharmaceutics*. 2018;545(1-2):57-63.
15. European Medicines Agency. Assessment report Alkindi. 2017.
16. Saimbi S, Madden V, Stirling H, Yahyouche A, Batchelor H. Comparison of hydrocortisone 10 mg tablets: Tablet hardness optimised for adult use has negative consequences for paediatric use. *Archives of disease in childhood*. 2016;101(9):e2.
17. Halper A, Hooke MC, Gonzalez-Bolanos MT, Vanderburg N, Tran TN, Torkelson J, et al. Health-related quality of life in children with congenital adrenal hyperplasia. Health and quality of life outcomes. 2017;15(1):194.

18. Yau M, Vogiatzi M, Lewkowitz-Shpuntoff A, Nimkarn S, Lin-Su K. Health-Related Quality of Life in Children with Congenital Adrenal Hyperplasia. *Hormone research in paediatrics*. 2015;84(3):165-71.
19. Bergene EH, Nordeng H, Rø TB, Steinsbekk A. Register-based study showed that the age when children were prescribed antibiotic tablets and capsules instead of liquids increased from 2004 to 2016. *Acta Paediatrica*. 2019;108(4):699-706.
20. Júlíusson PB, Hjelmæsæth J, Bjerknes R, Roelants M. Nye kruver for kroppsmasseindeks blant barn og unge. *Tidsskrift for Den norske legeforening*. 2017(18).

## APPENDIKS 1: KORT OM HELSEØKONOMI OG OMGREP I RAPPORTEN

---

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

Følgande faglege kriterium blir vurdert:

- Om legemidlet skal brukast til behandling av alvorlege sjukdommar eller av risikofaktorar som med stort sannsyn vil medføre eller forverre alvorleg sjukdom
- Om sjukdommen eller risiko for sjukdom som nemnt i punktet over medfører behov eller risiko for gjentatt behandling over ein lengre periode
- Om legemidlet har vitskapeleg godt dokumentert og klinisk relevant verknad i ein definert, aktuell pasientpopulasjon
- Om kostnadene ved bruk av legemidlet står i eit rimeleg forhold til verdien av behandlinga og til kostnader knytt til alternativ behandling.

Produsenten av legemidlet utarbeider ein legemiddeløkonomisk analyse for å dokumentere at desse kriteria er oppfylt, og Legemiddelverket vurderer så den innsendte analysen med tilhøyrande dokumentasjon kritisk.

Legemiddelverket har frå 2013 fått i oppdrag frå Helse- og omsorgsdepartementet å vurdere kostnadseffektiviteten av legemiddel som vurderast innført i spesialisthelsetenesta. Vurderinga baserar seg i hovudsak på legemiddeløkonomiske analysar utarbeida av legemiddelprodusenten etter tilsvarende mal som for blåreseptsaker.

Vurdering av kostnadseffektivitet kan bidra til at samfunnet kan velje dei tiltaka som maksimerer nytte gitt omsyn til fordeling m.m.

For lettare å forstå innhaldet i rapporten er det under ei kort innføring i helseøkonomiske omgrep som kan førekomme i denne metodevurderinga.

**Legemiddeløkonomisk evaluering** – er ei helseøkonomisk evaluering der intervensjonane som blir evaluert er legemiddel

**Intervensjon** – er det behandlingalternativet/legemidlet som blir vurdert og som er utgangspunkt for analysen.

**Komparator** – er det behandlingalternativet/legemidlet som sannsynligvis blir fortrent dersom intervensjonen blir tatt i bruk.

**ICER** – er ei måleining 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 tyder at ICER blir påverka av både kostnader og effektar. Usikkerheter rundt en eller begge av disse, kan ha stor betydning for ICER. I analysane inngår legemiddelkostnader, men også kostnader til sjukehusinnleggingar, primærhelsetenesta m.m. knytt til dei to behandlingane (intervensjon og komparator). ICER er difor eit mål på netto meirkostnad per vunne eining helseeffekt for den nye behandlinga samanlikna med komparator, til dømes meirkostnader per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALYs).

**Kostnadseffektivitet** – ein intervensjon kan seiast å vere kostnadseffektiv (samanlikna med komparator) dersom ICER er lågare enn det vi er villig til å betale for helseeffekten som vi får. Betalingsviljen kan variere med grad av sjukdomsalvor, effektstørrelse m.m.

**Modellar** – For vurdering av kostnadseffektivitet bruker vi ofte helseøkonomiske berekningsmodellar. Dette fordi datagrunnlaget frå kliniske studiar ofte er for avgrensa til å vurdere alle relevante helseeffektar og kostnader over tilstrekkelig lang tidsperiode. I modellane kombinerer vi best mogleg informasjon frå ulike kjelder matematisk for å seie noko om forventa effektar på helse, livskvalitet og kostnader av ulike behandlingar.

**QALY** – er eit mål på størrelsen av helsegevinstar. QALY står for quality adjusted life year, og er eit mål for effekt både på levetid og helsereelatert livskvalitet. Til utrekningane bruker vi QALY-vekter (også kalla nyttevekter) for ulike helsetilstandar, frå 0 ved død til 1 ved full helse. Eitt år med perfekt helse tilsvarar 1 QALY. Dersom eit tiltak auker levetida til ein pasient med 1 år, men kvaliteten på dette året blir vurdert som lågare enn perfekt helse, vil denne gevinsten få ein lågare verdi enn 1. Også effekten av tiltak som ikkje er livsforlengande kan målast i QALY, ettersom tiltaket kan betre helsetilstanden til pasienten i ein gitt periode.

**LYG** – er ei måleining som gir helseeffekten i vunne leveår (life years gained). Denne måleininga koplar vi ofte opp mot kostnaden for ein behandling og blir uttrykt som meirkostnad per vunne leveår. I motsetning til QALY tar LYG ikkje omsyn til livskvaliteten i dei vunne leveåra.

**TTO** – er ein måte å måle QALY på. TTO står for "time trade off", og går ut på at vi anten skildrar ein helsetilstand for ein person, eller spør ein pasient med tilstanden vi vil undersøke, om korleis han verdsetter tilstanden. Dette gjer vi ved at personen blir bedt om å angi kor mykje tid i perfekt helse, av ein framtidig periode på 10 år, personen er villig til å gje opp for å unngå 10 år i tilstanden vi vil verdsette.

**SG** – er ein måte å måle QALY på. SG står for "standard gamble", og går ut på at vi anten skildrar ein helsetilstand for ein person, eller spør ein pasient med tilstanden vi vil undersøke, om korleis han verdsetter tilstanden. Dette gjer vi ved å presentere to alternativ for personen: alternativ 1 er å leve resten av livet med tilstanden vi vil verdsette, alternativ 2 er ein fiktiv intervensjon som anten vil gjere personen heilt frisk frå tilstanden for resten av personens levetid eller ta livet av personen. Personen blir



så spurt om kor lite sannsyn for å overleve ved intervensjonen han vil vere villig til å akseptere, og fortsatt takke ja til intervensjonen. Er tilstanden veldig alvorleg og lite ønskeleg, vil pasienten vere villig til å risikere livet i større grad og akseptere eit lågare sannsyn for å overleve intervensjonen.

**Analyseperspektiv** – seier noko om kva analysen har. Her skil vi gjerne mellom helsetenesteperspektiv og samfunnsperspektiv. Der helsetenesteperspektivet berre tar omsyn til effektar og kostnader i helsetenesta, inkluderer vi med eit samfunnsperspektiv i tillegg også andre vinstar/kostnader utanom spesialisthelsetenesta, slik som endringar i produktivitetstap, spart tid osv.

**Ekstrapolering** – inneber framskriving av data utover tidsperioden med konkrete studiedata. Dette er ei form for modellering av sannsynet for framtidige hendingar basert på tilgjengelige data. Dette gjer vi til dømes i analysar der det berre finst studiedata for ein kortare periode. Sannsynet for å overleve blir då vurdert utover den tidsperioden som er dekkja av tilgjengelege studiedata, og vi lager ein prognose på bakgrunn av dette. Ei slik ekstrapolering kan vi bruke som grunnlag for eit tidsperspektiv som er lengre enn det finst studiedata for.

**Diskontering** – er ein metode vi bruker for å kunne samanlikne og summere helseeffektar og kostnader som oppstår i ulike år. Dei årlige helse- og kostnadsverknadene blir omrekna til ein noverdi, og både helseeffektar og kostnader blir diskontert med ein rate som i skrivande stund er 4 prosent per år. Dette gjeld dei fleste tiltaka i helsesektoren. Noverdien reknast ut etter følgjande formel der P er noverdi, F er kostnaden (eller helseeffekten), t er tida og r er diskonteringsraten:

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

**Deterministisk sensitivetsanalyse (DSA)** – er ei usikkerheitsmåling vi bruker for å undersøke kor robust analysen er. DSA tar utgangspunkt i ein deterministisk hovudanalyse. I den deterministiske hovudanalysen bruker vi ein fastsatt verdi for kvar parameter utan å ta omsyn til usikkerheiten rundt parameteren. I ein deterministisk *sensitivetsanalyse* endrer vi ein og ein, eller berre eit par, parameter om gangen. Slik kan vi sjå effekten ein bestemt variable har på utfallet.

**Probabilistisk sensitivetsanalyse (PSA)** – er ei usikkerheitsmåling vi bruker for å undersøke kor robust analysen er. Kvar parameter i den økonomiske berekningsmodellen blir tilordna ei sannsynsfordeling. I ein probabilistisk sensitivetsanalyse blir ei rekke (f.eks. 2000) simuleringar utført i modellen. I kvar simulering blir ein verdi for kvar parameter trekt ut ifrå sannsynsfordelingane. Modellen blir så simulert med desse parameterverdiane. Kvar simulering gir eit anslag på kostnader og effekt. I ein PSA endrer vi derfor ei rekke gitte variablar innafor eit førehandsbestemt intervall samtidig i kvar simulering. Simuleringsresultata presenterer vi gjerne som ei «sky» i eit diagram med meirkostnader og meireffekt på kvar sin akse.

**Cost effect acceptability curve (CEAC)** – er ei kurve som viser samanhengen mellom kva ein er villig til å betale og sannsynet kostnadseffektivitet (dvs. at ICER er lågare enn ulike nivåa for kva ein er villig til å betale). Kurva er basert på probabilistiske simuleringa og blir brukt for å vurdere om eit tiltak er kostnadseffektivt eller ikkje avhengig av kvar tiltaket kan plasserast, over eller under CEAC.

## VEDLEGG 1 KOMMENTARAR FRÅ PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

---