

Hurtig metodevurdering

Fibclot

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

23-05-2017

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 relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre.

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 Fibclot (humant fibrinogen). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av Fibclot i henhold til Bestilling og godkjent preparatomtale.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten.

Bakgrunn

Fibclot er et legemiddel til behandling av medfødt hypo- og afibrinogenemi. Den generelle kliniske effekten ved behandling av medfødt hypo- og afibrinogenemi er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 5-10 pasienter er aktuelle for behandling med Fibclot hvert år i Norge. Legemiddelverkets vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Afibrinogenemi er en svært sjelden sykdom, og det er derfor vanskelig å gjennomføre kliniske studier med tilstrekkelig størrelse i pasientantallet. Dette gjør at dokumentasjonsgrunnlaget blir begrenset, og at alle konklusjoner i rapporten blir usikre.

Effektdokumentasjonen er basert på små kliniske studier uten sammenligningsarm. Det finnes allerede et fibrinogenpreparat på det norske markedet (Riastap) som inneholder samme virkestoff, og Legemiddelverket mener at dokumentasjonen er tilstrekkelig når en tar hensyn til det begrensede pasientgrunnlaget i denne saken.

Legemiddelverket mener at effekten er tilstrekkelig godt dokumentert

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket vurderer at medfødt hypo- og afibrinogenemi er en alvorlig tilstand. Siden produsenten har sendt inn en kostnadsminimeringsanalyse, er ikke alvorligheten blitt kvantifisert.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket mener at forbruket av Fibclot (målt i gram) i gjennomsnitt vil være omtrent 78 % av forbruket til Riastap, og at Fibclot vil være et rimeligere alternativ dersom prisen er mindre enn 28 % høyere enn prisen til Riastap. Til maksimalpris (AUP) er dette oppfylt, men fibrinogen bør inngå i et anbud for å etablere hva som er mest kostnadseffektivt.

Legemiddelverkets totalvurdering

Legemiddelverket mener at når man tar hensyn til alvorlighet, klinisk relevant effekt og kostnadseffektivitet samt usikkerhet i analysene oppfyller Fibclot kriteriene for å kunne anbefales å tas i bruk, dersom prisen ikke er mer enn 28 % høyere enn for Riastap.

2017/04049

Legemiddeltilgang/
EBj

23-05-2017 side 4/32

INNHALDFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHALDFORTEGNELSE	5
LOGG	7
ORDLISTE	8
1 BAKGRUNN.....	9
1.1 PROBLEMSTILLING.....	9
1.2 MEDFØDT HYPO- OG AFIBRINOGENEMI.....	9
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	10
1.4 BEHANDLING AV MEDFØDT HYPO- OG AFIBRINOGENEMI	10
1.4.1 <i>Behandling med Fibclot</i>	10
1.4.2 <i>Behandlingsanbefalinger og norsk klinisk praksis</i>	11
1.4.3 <i>Komparator</i>	11
1.4.4 <i>Behandling med Riastap (4)</i>	11
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	13
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	13
3 PICO.....	16
3.1 PASIENTPOPULASJON	16
3.2 INTERVENSJON	16
3.3 KOMPARATOR.....	17
3.4 UTFALLSMÅL.....	18
3.4.1 <i>Effekt</i>	18
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	18
4 ØKONOMISK ANALYSE	19
4.1 METODE OG FORUTSETNINGER	19
4.1.1 <i>Kostnader (input data)</i>	20
4.2 RESULTATER.....	21

4.2.1	<i>Firmaets hovedanalyse</i>	21
4.2.2	<i>Legemiddelverkets analyse</i>	21
4.3	LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET	22
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	23
6	DISKUSJON	24
7	KONKLUSJON.....	25
	REFERANSER.....	26
	APPENDIKS 1 BEREGNINGER.....	27
	APPENDIKS 2: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	28
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	32

LOGG

Bestilling:	<i>ID-nr 2017_052: Fibclot til behandling og perioperativ profylakse av blødning hos pasienter med medfødt hypo- eller afibrinogenemi med blødningstendens</i>	
Forslagstiller:	LINK Medical Research AS på vegne av produsent	
Legemiddelfirma:	Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies	
Preparat:	Fibclot	
Virkestoff:	Humant fibrinogen	
Indikasjon:	Behandling og perioperativ profylakse av blødning hos pasienter med medfødt hypo- eller afibrinogenemi med blødningstendens.	
ATC-nr:	B02BB01	
Prosess		
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket		-
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket		16-03-2017
Klinikere kontaktet for første gang		26-04-2017
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.		24-03-2017
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon		24-03-2017
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket		24-03-2017
Rapport ferdigstilt:		23-05-2017
Saksbehandlingstid:		68 dager
Saksutredere:		Bjørn Oddvar Strøm Elin Bjørnhaug
Kliniske eksperter:		Pål Andre Holme Heidi Glosli
<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

AUP	Apotekets utsalgspris
FXIIIa	aktivert koagulasjonsfaktor XIII (FXIIIa)
HUNT3	Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag, 3. undersøkelse
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
MT	Markedsføringstilatelse
NOK	Norske kroner
PICO	Patients, Intervention, Comparator, Outcome

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Humant fibrinogen isoleres fra plasma fra blodgivere og brukes i behandling av blødninger hos pasienter med medfødt fibrinogenmangel. Denne metodevurderingen vurderer kostnadseffektiviteten til et nytt humant fibrinogen (Fibclot) ved hjelp av en kostnadsminimeringsanalyse. Fibclot sammenlignes med Riastap, et annet humant fibrinogenkonsentrat som brukes i dagens kliniske praksis, men som ikke er metodevurdert.

1.2 MEDFØDT HYPO- OG AFIBRINOGENEMI

Fibrinogen (koagulasjonsfaktor I) produseres i lever, og er en viktig komponent i kroppens håndtering av blødninger gjennom dannelsen av fibrinpropper og aktivering av blodplater som bidrar til sårheling og stansing av blødning.

Det er flere ulike, arvelige sykdomsvarianter som kan ramme dette systemet:

- Pasienter med afibrinogenemi har tilnærmet totalt fravær av fibrinogen (< 1 % av det normale)
- Pasienter med hypofibrinogenemi har lavere nivåer enn vanlig av fibrinogen
- Pasienter med dysfibrinogenemi har endringer i fibrinogenstrukturen som påvirker dets funksjon
- Pasienter med hypodysfibrinogenemi har både lavere nivåer av fibrinogen og endringer i proteinstrukturen som påvirker funksjonen.

Alle disse sykdomsvariantene er svært sjeldne. Pasienter med dysfibrinogenemi kan ha ulike former avhengig av hvilken effekt mutasjonen har, noen har økt fare for blødning, mens andre vil ha økt risiko for blodpropper.

Afibrinogenemi er en sjelden, arvelig sykdom som rammer omtrent 1 av 1 million mennesker. Sykdommen har autosomal recessiv arv, noe som vil si at begge foreldrene må være bærere av sykdommen for at den skal forekomme. Sykdommen gir økt blødningsfrekvens, og dermed økt risiko for blødning i ulike vev, men pasientene kan utgangspunktet leve normale liv. Pasienter med hypofibrinogenemi har ofte få, eller ingen symptomer, men faren for komplikasjoner ved svangerskap er økt hos denne gruppen. Noen vil også ha økt blødningstendens, og dermed økt risiko for blødninger i ulike vev (1, 2).

Det er også mulig å få fibrinogenforstyrrelser som ikke skyldes arv (ervertet hypo- eller afibrinogenemi). Dette kan oppstå ved sykdommer i leveren eller som følge av store blødninger etter operasjoner eller traumer. Denne rapporten inkluderer kun pasienter med arvelige fibrinogenforstyrrelser med blødningstendens i henhold til godkjent indikasjon for Fibclot (se kapittel 1.4.1).

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Fibclot vil brukes til behandling av arvelig mangel på fibrinogen med blødningstendens, en sykdom som Legemiddelverket anser som alvorlig.

Produsenten har levert inn en kostnadsminimeringsanalyse, som forutsetter lik effekt og samtidig ikke høyere kostnader enn komparator. Legemiddelverket har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

1.4 BEHANDLING AV MEDFØDT HYPO- OG AFIBRINOGENEMI

1.4.1 Behandling med Fibclot

- Indikasjon
Behandling og perioperativ profylakse av blødning hos pasienter med medfødt hypo- eller afibrinogenemi med blødningstendens.
- Virkningsmekanisme
Humant fibrinogen (koagulasjonsfaktor I) blir, ved nærvær av trombin, aktivert koagulasjonsfaktor XIII (FXIIIa) og kalsiumioner, omdannet til et stabilt og elastisk hemostatisk tredimensjonalt fibrinkoagel. Administrasjon av Fibclot gir en økning av fibrinogennivået i plasma og kan midlertidig korrigere koagulasjonsdefekten hos pasienter med fibrinmangel .
- Dosering
Dosering og varighet av substitusjonsbehandlingen avhenger av sykdommens alvorlighetsgrad, stedet for og graden av blødning, og pasientens kliniske tilstand.
Fibclot gis som intravenøs infusjon eller langsom injeksjon. Anbefalt maksimal hastighet er 4 ml/minutt, tilsvarende 60 mg/min. Ved behandling av ikke-kirurgiske blødningsepisoder anbefales det å øke fibrinogennivået til 1 g/l og opprettholde dette fibrinogennivået til hemostase er kontrollert. Deretter bør fibrinogennivået holdes over 0,5 g/l til fullstendig tilheling er oppnådd.

Ved kirurgiske prosedyrer anbefales profylaktisk behandling ved å øke fibrinogennivået til 1 g/l og opprettholde dette fibrinogennivået til hemostase er kontrollert. Deretter bør fibrinogennivået holdes over 0,5 g/l til fullstendig sårtilheling er oppnådd.

Både ved en kirurgisk prosedyre og behandling av en ikke-kirurgisk blødning skal dosen beregnes slik:

Dose (g) = (målnivå (g/l) - baselinenivå (g/l)) x 0,043 x kroppsvekt (kg), der 0,043 svarer til 1/gjenvinning ((g/l)/(g/kg)). I en akutt situasjon der baselinenivået av fibrinogen ikke er kjent, er den anbefalte startdosen 0,05 g per kg kroppsvekt administrert intravenøst.

- Bivirkninger
Det er få pasienter i de kliniske studiene, noe som gjør grunnlaget for å si noe om bivirkninger svakt. Det er sett noen reaksjoner av allergisk/anafylaktisk type og tromboemboliske hendelser (blodpropper) ved bruk av Fibclot.

For ytterligere opplysninger om dosering og bivirkninger henvises det til preparatomlatten for Fibclot (3) .

1.4.2 Behandlingsanbefalinger og norsk klinisk praksis

Blødninger hos pasienter med afibrinogenemi behandles med substitusjonsbehandling, intravenøs tilførsel av fibrinogen. Tilsvarende anbefales det at fibrinogen gis før operasjoner hos pasienter med hypo- og afibrinogenemi og kjent blødningsrisiko. Det anbefales at en prøver å nå et fibrinogennivå på 0,5 – 1 g/l ved akutte blødninger, og 1-2 g/l ved planlagte operasjoner hos pasienter med kjent blødningstendens. Gravide kvinner med fibrinogenmangel behandles forebyggende under svangerskapet (1, 2). Det finnes ingen rekombinante fibrinogenkonsentrater på markedet, men et virusinaktivert konsentrat fra human plasma er tilgjengelig (Riastap).

1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er Riastap (humant fibrinogen).

1.4.4 Behandling med Riastap (4)

- Indikasjon
Behandling av blødning hos pasienter med medfødt hypo- eller afibrinogenemi med blødningstendens.
- Virkningsmekanisme
Riastap er et rensset og virusinaktivert humant fibrinogenkonsentrat som erstatter pasientens eget fibrinogen.
- Dosering
Dosering og substitusjonsbehandlingens varighet avhenger av sykdommens alvorlighetsgrad, lokalisering, blødningens omfang og pasientens kliniske tilstand.
Riastap gis som intravenøs infusjon eller langsom injeksjon i en hastighet pasienten finner komfortabel. Anbefalt maksimal hastighet er 5 ml/minutt, tilsvarende 100 mg/min.

Ønsket nivå (1 g/l) ved mindre hendelser (f.eks. neseblødning, intramuskulær blødning eller menoragi) bør opprettholdes i minst tre dager. Ønsket nivå (1,5 g/l) ved større hendelser (f.eks. hodeskader eller intrakraniell blødning) bør opprettholdes i syv dager.

Dosen beregnes fra følgende formel:

$$\text{Fibrinogendose} \left(\frac{\text{mg}}{\text{kg}} \text{ kroppsvekt} \right) = \frac{[\text{Ønsket nivå (g/l)} - \text{målt nivå (g/l)}]}{0,017 \text{ (g/l pr mg/kg kroppsvekt)}}$$

Dersom pasientens fibrinogennivå er ukjent, er anbefalt dose 70 mg pr kg kroppsvekt gitt intravenøst.

- Bivirkninger

Det er få pasienter i de kliniske studiene og pasientpopulasjonen var svært avgrenset (pasienter som har fått utført aortakirurgi), noe som gjør grunnlaget for å si noe om bivirkninger svakt. Det er sett noen reaksjoner av allergisk/anafylaktisk type og tromboemboliske hendelser (blodpropper) ved bruk av Riastap.

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Studiene som ligger til grunn for søknaden er hentet fra MT-prosessen.

Produsenten har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er dokumentert.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen:

Tabell 1: Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
Studie 1 (5)	Pasienter over 12 år med arvelig afibrinogenemi eller alvorlig hypofibrinogenemi N=6	Fibclot	Ingen	Farmakokinetisk og farmakodynamisk profil	Sikkerhet
Studie 2	<ul style="list-style-type: none"> Pasienter i alle aldre ≥ 23 kg Arvet afibrinogenemi (fibrinogen $\leq 0,2$ g/l) eller alvorlig hypofibrinogenemi (fibrinogennivå $\leq 0,5$ g/l) N=20 	Fibclot	Ingen	<ul style="list-style-type: none"> Effekten av Fibclot som substitusjonsbehandling hos pasienter med afibrinogenemi og alvorlig hypofibrinogenemi, i behandling av ikke-kirurgisk blødning og profylakse ved overdreven blødning under kirurgi. Utprøvers overordnede vurdering av hemostase på slutten av behandlingsperiode 	Sikkerhet
Langtidsstudie (6).	Pasienter med afibrinogenemi N=14	Fibclot, 9 av pasientene fikk profylaktisk behandling med jevnlig injeksjoner	Ingen	Sikkerhet	Klinisk effekt på blødningskontroll

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

Statens legemiddelverk

Telefon 22 89 77 00

www.legemiddelverket.no

Kto. 7694 05 00903

Sven Oftedals vei 8, 0950 Oslo

Telefaks 22 89 77 99

post@legemiddelverket.no

Org.nr. NO 974 761 122

Pågående studier

Det pågår en studie av Fibclot til behandling av post-partum blødninger hos kvinner uten kjente blødningsforstyrrelser. Denne studien er ikke relevant for denne metodevurderingen, men forbruket av Fibclot vil kunne øke betydelig dersom det blir tatt i bruk ved denne indikasjonen.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

De kliniske studiene er meget små og utført uten komparatorarm. Det er heller ikke gjort noen formell indirekte sammenligning mellom Fibclot og Riastap, og de innsendte resultatene fra de kliniske studiene er kun sammenlignet direkte uten justering. Dette er ikke i samsvar med Legemiddelverkets retningslinjer for helseøkonomisk analyse.

Likevel mener Legemiddelverket at den innsendte kliniske dokumentasjonen er tilstrekkelig som grunnlag for denne metodevurderingen. Fibrinogenmangel er en meget sjelden sykdom og det er vanskelig å gjøre større kontrollerte studier i den aktuelle pasientpopulasjonen. Både Fibclot og Riastap er rensset humant fibrinogen og brukes som ren erstatningsterapi. Det er derfor ikke noen farmakologiske grunner til å anta forskjeller av betydning i effekt og sikkerhet.

Legemiddelverket legger den innsendte dokumentasjonen til grunn for videre analyser.

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

Statens legemiddelverk	Telefon 22 89 77 00	www.legemiddelverket.no	Kto. 7694 05 00903
Sven Oftedals vei 8, 0950 Oslo	Telefaks 22 89 77 99	post@legemiddelverket.no	Org.nr. NO 974 761 122

3 PICO¹

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

I norsk klinisk praksis vil fibrinogen (Riastap eller Fibclot) bli brukt til behandling av pasienter med hypo- og afibrinogenemi. Dette utgjør få pasienter, anslagsvis 5-10 pasienter i Norge. Afibrinogenemi er en arvelig, livslang sykdom, og pasientene kan være av begge kjønn og i alle aldre.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Pasientene i de kliniske studiene hadde afibrinogenemi eller alvorlig hypofibrinogenemi, og i hovedstudien (studie 2) var halvparten barn og ungdom (< 18 år). Se tabell for flere detaljer:

Tabell 2: Baselinekarakteristika for pasientene i de inkluderte studiene

Studie	Studie 1	Studie 2	Langtidsstudie
Totalt antall Pasienter	6	20	14
Alder 2-11		6	4
Alder 12-17	1	4	4
Alder > 18	*5	10	10
Type	Ikke-kirurgisk blødning		
Pasienter antall (N)	4	9	8
Hendelser (n)	21	32	47
Type	Kirurgisk blødning		
Pasienter antall (N)	n/a	15	15
Hendelser (n)	n/a	38	38

*De som tok del i den farmakokinetiske studien var > 18 år

Legemiddelverkets vurdering

Det er få pasienter både i de kliniske studiene og i norsk klinisk praksis. Pasientene i de kliniske studiene hadde både hypo- og afibrinogenemi, men trolig er pasientene med afibrinogenemi den viktigste målgruppen. Fibclot er prøvd ut både hos voksne og barn, uten at det ble sett forskjeller av betydning i effekten av legemiddelet. Fibclot virker ved å erstatte manglende fibrinogen, og Legemiddelverket mener derfor at andre prediktive faktorer er av liten betydning i denne saken. Vi mener at pasientpopulasjonen i studiene er tilstrekkelig representativ for norsk klinisk praksis til å bruke den i den videre analysen.

Legemiddelverket godtar den innsendte pasientpopulasjonen.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

I norsk klinisk praksis vil Fibclot i hovedsak bli benyttet til å behandle blødninger, eller forebygge blødninger ved operasjoner, hos pasienter med afibrinogenemi eller hypofibrinogenemi. Legemiddelverket antar at doseringen vil følge godkjent preparatomtale.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I den innsendte dokumentasjonen er doseringen som ble brukt i studiene i samsvar med anbefalingene som er gitt i preparatomtalen.

Legemiddelverkets vurdering

De kliniske studiene er små, og det er også få pasienter i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket mener det er mest sannsynlig at doseringen til pasientene vil følge doseringsanbefalingene som er gitt i preparatomtalen.

Legemiddelverket legger derfor doseringen fra preparatomtalen til Fibclot til grunn for den videre analysen.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Riastap blir i klinisk praksis dosert i henhold til preparatomtalen når det brukes til behandling av blødninger hos pasienter med hypo- eller afibrinogenemi.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Det er ikke sendt inn studier som viser effekten av Riastap, og i følge preparatomtalen er det heller ikke gjennomført studier som viser effekt på å stanse blødning. På bakgrunn av dette er det heller ikke etablert noen optimal dose. De farmakokinetiske parameterne som ligger til grunn for å beregne dosen er imidlertid etablert.

Legemiddelverkets vurdering

Fibrinogenbehandling er imidlertid ren erstatningsterapi, altså at det tilføres en koagulasjonsfaktor som kroppen mangler. Riastap inneholder i likhet med Fibclot humant fibrinogen fra blodgivere, og Legemiddelverket mener det er den mest relevant komparatoren i denne saken.

Det finnes ingen studie som viser effekt på blødningskontroll, og det er derfor ikke mulig å fastslå rett dose basert på effektdata. Doseringen i preparatomtalen er (i all hovedsak) beregnet etter samme formel som for Fibclot, og den eneste forskjellen skyldes recovery. (se beregninger i appediks 1).

Legemiddelverket legger derfor doseringen fra preparatomtalen til Riastap til grunn for den videre analysen.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Til sammen er Fibclot blitt gitt ved 138 tilfeller i de kliniske studiene (100 ikke-kirurgiske blødninger og 38 kirurgiske blødninger). I 128 av disse 138 tilfellene var en dose på omtrent 3 g Fibclot tilstrekkelig til å behandle eller forebygge blødningen. For Riastap er det kun vist effekt på maksimal koagelfasthet, ikke på blødningsendepunkter.

Legemiddelverkets vurdering

De kliniske studiene som ligger til grunn for markedsføringstilatelsen er små og det er vanskelig å kvantifisere effekten. Fibrinogenbehandling er imidlertid ren erstatningsterapi, altså at det tilføres en koagulasjonsfaktor som kroppen mangler, og selv om det finnes få kliniske studier, tyder de tilgjengelige dataene på at tilførsel av fibrinogen er effektiv behandling av blødning hos disse pasientene. Det er også vanskelig å gjøre større studier, siden afibrinogenemi er en meget sjelden sykdom. Siden både Fibclot og Riastap inneholder det samme proteinet (humant fibrinogen), mener Legemiddelverket det er sannsynlig at de vil ha tilsvarende effekt ved behandling eller forebygging av blødninger hos pasienter med hypo- eller afibrinogenemi.

Legemiddelverket legger til grunn at Riastap og Fibclot vil ha tilsvarende effekt ved den aktuelle indikasjonen.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

De viktigste bivirkningene er ulike allergiske reaksjoner, inkludert ett tilfelle av anafylaktisk sjokk ved bruk av Fibclot. Det er også sett enkelte tilfeller av tromboemboliske hendelser ved bruk av Fibclot. Tilsvarende bivirkninger er også sett ved bruk av Riastap.

Legemiddelverkets vurdering

De rapporterte bivirkningene til Fibclot og Riastap er svært like, og begge inneholder humant fibrinogen. Legemiddelverket antar at det ikke vil være betydelige forskjeller mellom bivirkningsprofilen til disse legemidlene.

Legemiddelverket godtar at bivirkningsprofilene til Fibclot og Riastap er tilstrekkelig like.

4 ØKONOMISK ANALYSE

I den økonomiske analysen sammenlignes Fibclot med Riastap.

4.1 METODE OG FORUTSETNINGER

Metode

Produsenten har levert en kostnadsminimeringsanalyse hvor Fibclot sammenlignes med Riastap. I analysen er det lagt til grunn forbruk fra de godkjente preparatomtalene. Det er presentert analyser for ulike kroppsvekter hos pasientene, og for pasienter med kjent og ukjent fibrinogennivå. For pasienter med kjent fibrinogennivå er det antatt at målnivået er 1,5 g/l og at utgangsnivået er 0,5 g/l. Videre er det i hovedanalysen antatt en gjennomsnittsvekt for voksne på 77,7 kg basert på en norsk kostholdsstudie (7) og 35,1 kg for barn og ungdom (2-17 år) basert på publiserte vekstkurver(8).

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener, som nevnt i kapittel 3, at det er tilstrekkelig sannsynliggjort at det er tilsvarende effekt- og bivirkningsprofil mellom Fibclot og Riastap. Legemiddelverket velger i denne vurderingen å legge mest vekt på analysen av pasienter uten kjent nivå, siden de fleste blødninger oppstår spontant og det er liten forskjell mellom de ulike alternativene i forhold til konklusjonen.

Siden fibrinogen anbudsutsettes av LIS, og det dermed er mulighet for priskonkuranse, mener Legemiddelverket at det er viktigere å si noe om forholdet i forbruk mellom Fibclot og Riastap enn om de er kostnadseffektive til maksimalpris. Doseringen er knyttet til kroppsvekt, og siden pakningene har ulik størrelse og rekonstituert produkt har kort holdbarhet, vil forskjellen i kostnader mellom de to produktene variere avhengig av pasientens kroppsvekt. For å si hvilket produkt som vil gi laveste kostnad i gjennomsnitt per pasient, mener Legemiddelverket at analysen bør baseres på et vektet gjennomsnitt av kroppsvekt i normalbefolkningen. Verdiene for kroppsvekt i produsentens analyse kommer fra troverdige kilder, men det er ikke angitt spredning i kroppsvektene i den publiserte artikkelen (7). Legemiddelverket baserer seg derfor på publiserte data fra HUNT3 (9), hvor det er angitt spredning i kroppsvektene.

Legemiddelverket godtar innsendt analyse, men velger å bruke vektfordeling fra HUNT3 i analysen.

4.1.1 Kostnader (input data)

Direkte kostnader

Innsendt dokumentasjon

I den innsendte analysen er kun legemiddelkostnader inkludert.

Legemiddelverkets vurdering

Fibclot selges sammen med vann til injeksjon og et overføringssett som kan gjøre rekonstitueringen enklere enn for Riastap. Rekonstituering av pulver er imidlertid en rutineprosess, og det kreves ikke spesielle eller særskilt dyre produkter for rekonstituering av Riastap. Legemiddelverket legger derfor til grunn at det vil være små forskjeller i administrasjonskostnader knyttet til legemiddelbruken.

Legemiddelverket godtar produsentens tilnærming.

Indirekte kostnader

Innsendt dokumentasjon

Det er ikke inkludert indirekte kostnader i analysen.

Legemiddelverkets vurdering

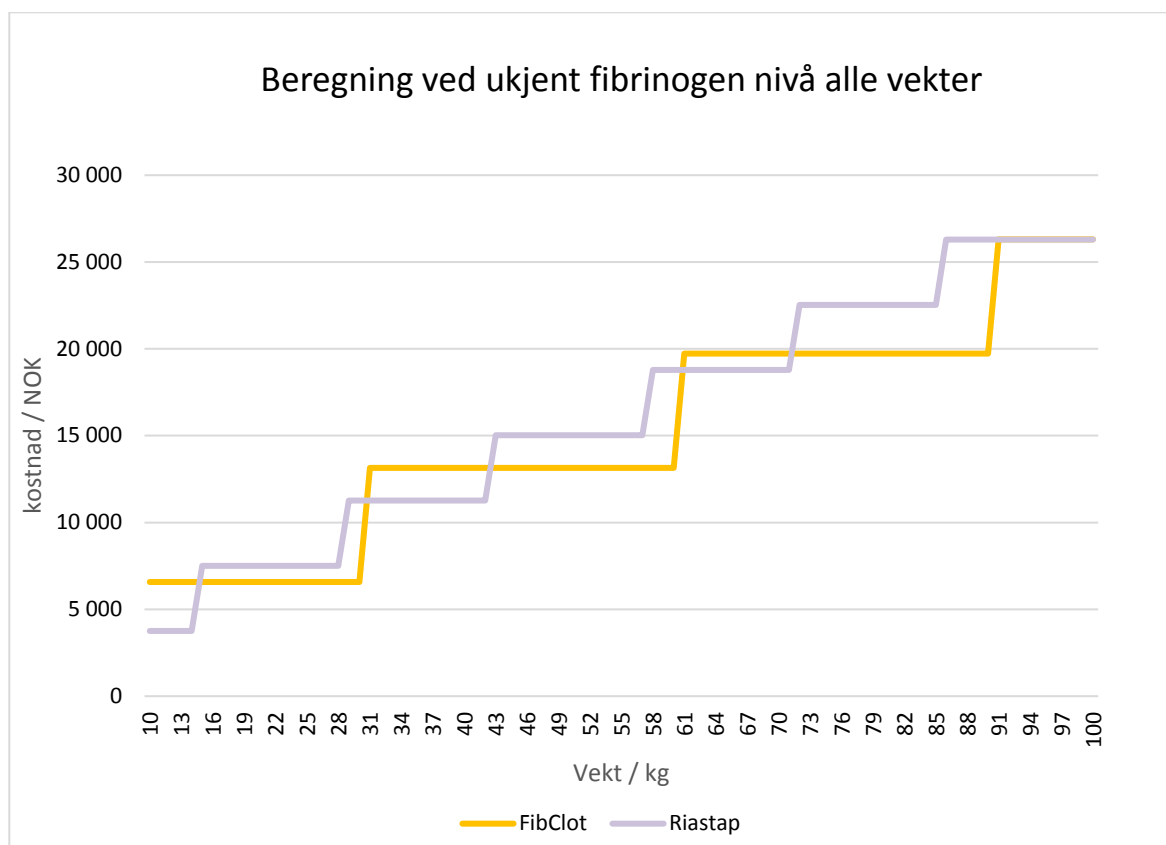
Som for direkte kostnader antar Legemiddelverket at det vil være små forskjeller i indirekte kostnader mellom de to fibrinogenproduktene. Maksimal injeksjonshastigheten er noe lavere for Fibclot (60 mg/min) enn for Riastap (100 mg/min), men siden dosen av Fibclot er noe lavere er denne forskjellen ubetydelig.

Legemiddelverket godtar produsentens tilnærming.

4.2 RESULTATER

4.2.1 Firmaets hovedanalyse

I produsentens hovedanalyse er behandlingens kostnad beregnet for ulike pasientgrupper. Analysen viser at til maksimalpris (AUP) er Fibclot billigere enn Riastap for pasienter i alle vektintervaller, unntatt i intervallene mellom 10 kg og 14 kg, mellom 31 kg og 42 kg og mellom 61 kg – 71 kg. For kostnadene ved ulike kroppsvekter, se Figur 1.

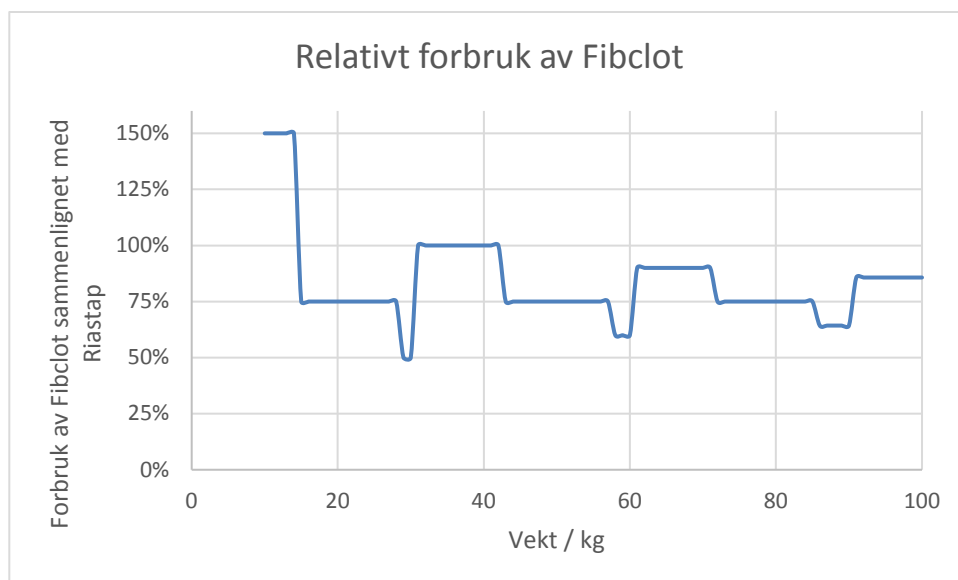


Figur 1: Sammenligning av kostnader mellom Fibclot og Riastap

For den voksne gjennomsnittspasienten var behandlingens kostnader 19 728,50 kr for Fibclot og 22 537,90 kr for Riastap.

4.2.2 Legemiddelverkets analyse

Legemiddelverket legger i sin hovedanalyse til grunn at forbruket av Fibclot og Riastap vil følge doseringen i preparatomtalen. Dette innebærer at forbruket av Fibclot vil være noe over 70 % av forbruket av Riastap. Riastap selges imidlertid i mindre pakninger, noe som gjør at det vil bli noe mindre svinn ved bruk av Riastap enn av Fibclot. Figuren under viser forholdet i forbruk (i gram/kg) mellom Riastap og Fibclot.



Figur 2: Forbruk av Fibclot relativt til Riastap for ulike kroppsvekter

Som vi ser varierer forbruket hovedsakelig mellom 50 % og 100 %. For gjennomsnittspasienter er forbruket inkludert svinn 75 % for Fibclot sammenlignet med Riastap, mens det i intervallet 61 kg – 71 kg er 90 %. For å kunne finne gjennomsnittlig forbruk for alle voksne pasienter har Legemiddelverket lagt til grunn gjennomsnittsvekt og standardavvik fra HUNT3 (9), altså henholdsvis 78,2 kg og 15,2 kg. Ved å anta at disse verdiene er normalfordelt får vi et vektet gjennomsnittsforkbruk på omtrent 78 % for alle voksne pasienter. Dette medfører at Fibclot kan prises 28 % høyere enn Riastap per gram uten at behandlingskostnadene vil bli høyere. Til maksimalpris (AUP) er prisen for Fibclot 16 % høyere enn Riastap.

4.3 LEGEMIDDELVERKET'S KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET

Legemiddelverket anser at Fibclot er kostnadseffektivt sammenlignet med Riastap dersom prisen ikke er mer enn omtrent 28 % høyere per gram. Siden maksimalprisen er 16 % høyere enn Riastap er Fibclot kostnadseffektiv til dagens maksimalpris.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Legemiddelverket mener Fibclot bør tas i bruk dersom prisen ikke er mer enn 28 % høyere per gram enn Riastap. Siden disse to legemidlene inneholder samme virkestoff antas det at bruken ikke vil utvides, men at Fibclot vil ta markedsandeler fra Riastap.

Innføring av Fibclot vil derfor ikke gi vesentlige budsjettkonsekvenser.

Budsjettkonsekvensene vil påvirkes av endringer i antall pasienter som får behandling med fibrinogen, endringer i deres helsetilstand og LIS-anbudspriser.

6 DISKUSJON

Afibrinogenemi er en svært sjelden sykdom, og det er derfor vanskelig å gjennomføre kliniske studier med tilstrekkelig størrelse i pasientantallet. Dette gjør at dokumentasjonsgrunnlaget blir tynt, og at alle konklusjoner i rapporten blir usikre.

Behandlingsprinsippet som vi har vurdert i denne saken er ren erstatningsterapi, og det er god klinisk erfaring som viser at tilførsel av fibrinogen er effektivt hos pasienter som mangler det (1).

Sammenligningen mellom de ulike produktene er også usikker, men siden både Fibclot og Riastap er rensset fibrinogen fra donorplasma, er det svært vanskelig å se at de skal gi ulik effekt i optimale doser. Legemiddelverket har derfor godtatt at produktene er likeverdige, selv om dette ikke er vist ved formelle analyser.

Det er ulike doseringer i de godkjente preparatomtalene (3, 4), selv om produktene er svært like. Dette skyldes at det er observert ulik effekt på farmakokinetiske parametre. I utgangspunktet er det svært vanskelig å sammenligne slike parametre direkte når studiene er gjort på ulike tidspunkt. Samtidig inneholder Riastap albumin, mens dette er fjernet fra Fibclot, og det er vist at albumin kan redusere effekten av fibrinogen, i alle fall i laboratorieforsøk (10, 11). Legemiddelverket mener derfor at det ikke kan utelukkes at det er en forskjell mellom disse produktene når det gjelder hvilken dose som trengs for å øke fibrinogennivået til ønsket nivå. De tilgjengelige data kan også tyde på dette. Fibclot har tilnærmet fullstendig recovery, slik at det er usannsynlig at forskjellen er større enn det som er beskrevet i preparatomtalene. Dersom nødvendig dose Fibclot er større enn det som fremkommer av preparatomtalen, vil behandlingen med Fibclot bli dyrere enn antatt i denne rapporten. Samtidig øker faren for blodpropp med høyere doser av fibrinogen, så også bivirkningsfaren øker i forhold til det som ble sett i de kliniske studiene dersom dosen økes.

7 KONKLUSJON

Legemiddelverket anser, med foreliggende dokumentasjon, at:

- *Kriteriet for alvorlighet er oppfylt*
Medfødt fibrinogenmangel er en alvorlig sykdom som kan føre til alvorlige og livstruende blødninger.
- *Kriteriet for dokumentert klinisk effekt er oppfylt*
Det er få pasienter og hendelser som ligger til grunn for den kliniske dokumentasjonen, samtidig mener Legemiddelverket at afibrinogenemi er en sjelden sykdom og at det derfor ikke kan forventes større studier. Legemiddelverket anser at dokumentasjonen er tilstrekkelig til å dokumentere sammenlignbar klinisk effekt mellom Fibclot og Riastap.
- *Kriteriet for kostnadseffektivitet er oppfylt*
Legemiddelverket mener at forbruket av Fibclot (målt i gram) i gjennomsnitt vil være omtrent 78 % av forbruket til Riastap, og at Fibclot vil være et rimeligere alternativ dersom prisen er mindre enn 28 % høyere enn prisen til Riastap. Til maksimalpris (AUP) er dette oppfylt, men fibrinogen bør inngå i et anbud for å etablere hva som er mest kostnadseffektivt.

Legemiddelverket mener Fibclot kan tas i bruk i stedet for Riastap dersom prisen er mindre enn omtrent 28 % høyere per gram enn Riastap.

Statens legemiddelverk, 22-05-2017

Kristin Svanqvist (e.f.)
enhetsleder

Bjørn Oddvar Strøm
Elin Bjørnhaug

REFERANSER

1. Bérubé C. Disorders of fibrinogen: UpToDate; 2016 [Available from: https://www.uptodate.com/contents/disorders-of-fibrinogen?source=search_result&search=afibrinogenemia&selectedTitle=1~10].
2. Senter for sjeldne diagnoser. Koagulasjonsfaktor I-mangel 2012 [Available from: http://www.sjeldnediagnoser.no/docs/PDF/Diagnosefoldere/Afibrinogenemi_12.pdf].
3. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale - Fibclot 2017 [Available from: <https://www.legemiddelsok.no/>].
4. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale - Riastap 2016 [Available from: https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/10-7506.pdf].
5. Negrier C, Rothschild C, Goudemand J, Borg JY, Claeysens S, Alessi MC, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a new highly secured fibrinogen concentrate. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2008;6(9):1494-9.
6. Negrier C, Rothschild C, Borg JY, Lambert T, Claeysens S, Sanhes L, et al. Post-authorization safety study of Clottafact(R) , a triply secured fibrinogen concentrate in congenital afibrinogenemia. A prospective observational study. *Vox sanguinis*. 2016;111(4):383-90.
7. Totland TH, Melnæs BK, Lundberg-Hallén N, Helland-Kigen KM, Lund-Blix NA, Myhre JB, et al. Norkost 3 En landsomfattende kostholdsundersøkelse blant menn og kvinner i Norge i alderen 18-70 år, 2010-11.: Helsedirektoratet; 2012 [Available from: <https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/301/Norkost-3-en-landsovmfattende-kostholdsundersokelse-blant-menn-og-kvinner-i-norge-i-alderen-18-70-ar-2010-11-IS-2000.pdf>].
8. Juliusson PB, Roelants M, Eide GE, Moster D, Juul A, Hauspie R, et al. Vekstkurver for norske barn. *Tidsskrift for den Norske laegeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raeke*. 2009;129(4):281-6.
9. Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag. HUNT Databank - weight [Available from: <https://hunt-db.medisin.ntnu.no/hunt-db/#variab31>].
10. Kottke-Marchant K, Anderson JM, Umemura Y, Marchant RE. Effect of albumin coating on the in vitro blood compatibility of Dacron® arterial prostheses. *Biomaterials*. 1989;10(3):147-55.
11. Pathirana S, Wong G, Williams P, Yang K, Kershaw G, Dunkley S, et al. The effects of haemodilution with albumin on coagulation in vitro as assessed by rotational thromboelastometry. *Anaesthesia and intensive care*. 2015;43(2):187-92.

APPENDIKS 1 BEREGNINGER

Beregning av dose ved kjent fibrinogennivå:

I preparatomtalene er formlene for dosering ved kjent fibrinogennivå gitt på litt ulike former. Disse formlene er like, men har ulik form – i utledningen under blir doseringen i Riastap omgjort til tilsvarende formel som for Fibclot.

Formelen for Riastap som gitt i preparatomtalen:

$$\text{Fibrinogendose} \left(\frac{\text{mg}}{\text{kg}} \text{ kroppsvekt} \right) = \frac{\left[\text{Ønsket nivå} \left(\frac{\text{g}}{\text{l}} \right) - \text{målt nivå} \left(\frac{\text{g}}{\text{l}} \right) \right]}{0,017 \left(\frac{\text{g}}{\text{l}} \text{ pr } \frac{\text{mg}}{\text{kg}} \text{ kroppsvekt} \right)}$$

Vi multipliserer med kroppsvekt på begge sider og får

$$\text{Fibrinogendose (mg)} = \frac{\left[\text{Ønsket nivå} \left(\frac{\text{g}}{\text{l}} \right) - \text{målt nivå} \left(\frac{\text{g}}{\text{l}} \right) \right]}{0,017 \left(\frac{\text{g}}{\text{l}} \text{ pr } \frac{\text{mg}}{\text{kg}} \text{ kroppsvekt} \right)} \times \text{Kroppsvekt (kg)}$$

Skriv inn formel her.

Vi endrer enheten på fibrinogen fra mg til g og får dermed:

$$\text{Fibrinogendose (g)} = \frac{\left[\text{Ønsket nivå} \left(\frac{\text{g}}{\text{l}} \right) - \text{målt nivå} \left(\frac{\text{g}}{\text{l}} \right) \right]}{17 \left(\frac{\text{g}}{\text{l}} \text{ pr } \frac{\text{g}}{\text{kg}} \text{ kroppsvekt} \right)} \times \text{Kroppsvekt (kg)}$$

I formelen for Fibclot er det en faktor (0,043) som tilsvarer der 0,043 svarer til 1/gjenvinning ((g/l)/(g/kg)). For Riastap er gjenvinningen under brøkstreken, og dersom vi gjør samme omforming for Riastap får vi, siden $1/17 = 0,059$ følgende formel:

$$\text{Fibrinogendose (g)} = \left[\text{Ønsket nivå} \left(\frac{\text{g}}{\text{l}} \right) - \text{målt nivå} \left(\frac{\text{g}}{\text{l}} \right) \right] \times 0,059 \times \text{Kroppsvekt (kg)}$$

Følgelig vil forholdet mellom forbruket ved kjent faktornivå (uten koreksjon for svinn) være $0,043/0,059 = 73 \%$, som er svært nærme forholdet på 71% for ukjent faktornivå.

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

APPENDIKS 2: 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 behandlingmessige 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 behandlingalternativet/legemidlet som vurderes og som er utgangspunkt for analysen.

Komparator – er det behandlingalternativet/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 (VEDLAGT SEPARAT)
