

Refusjonsrapport – Ebixa (memantin) til behandling av alzheimers demens

1 OPPSUMMERING

Formål: Å vurdere forhåndsgodkjent refusjon for memantin (Ebixa) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2.

Medisinsk godkjent indikasjon: Behandling av pasienter med moderat til alvorlig grad av Alzheimers sykdom.

Refusjon er søkt med følgende informasjon:

<u>Refusjonsberettiget bruk:</u> Behandling av pasienter med moderat til alvorlig Alzheimers sykdom som har moderat agitasjon/aggresjon, vrangforestillinger eller hallusinasjoner.						
<u>Refusjonskoder:</u>						
		ICPC			ICD	
Kode	Tekst		Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
P70	Alzheimers sykdom			G30	Alzheimers sykdom	
<u>Vilkår:</u>						
	-	Pasienter med moderat Alzheimers sykdom som har avbrutt behandling med kolinesterasehemmere				
	-	Pasienter med moderat Alzheimers sykdom hvor kolinesterasehemmere er kontraindisert				
	-	Pasienter med moderat Alzheimers sykdom som trenger tillegg til stabile doser kolinesterasehemmere				
	-	Pasienter med alvorlig Alzheimers sykdom				

Bakgrunn:

Analysen av kostnadseffektiviteten ved bruk av memantin hos pasienter med moderat til alvorlig Alzheimers sykdom er basert på en markov-kohort modell der sammenlikningsalternativet er standard omsorg (dvs. ikke behandling med kolinesterasehemmere). Legemiddelverket finner sammenlikningsalternativet relevant for pasienter med moderat Alzheimers sykdom som ikke tolererer kolinesterasehemmere eller hvor kolinesterasehemmere er kontraindisert og for pasienter med alvorlig Alzheimers sykdom.

Som del av NICEs vurdering av kolinesterasehemmere og memantin er det utarbeidet en industriuavhengig helseøkonomisk analyse og modell. Denne er laget av Peninsula Technology Assessment Group (PenTAG) ved University of Exeter og vil bli omtalt som PenTAGs rapport.

I og med at det er store likheter mellom analysene Lundbeck har sendt inn i Storbritannia og Norge vil mange av forskjellene mellom PenTAGs modell og Lundbecks modeller være felles.

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

En sammenlikning av PenTAGs og Lundbecks modeller kan fortelle oss noe om hvilke parametre og antagelser som i særlig grad påvirker resultatene. Behandlingen i NICE er ikke ferdig, men den såkalte Appraisal Committee har vurdert Lundbeck og PenTAGs modeller og innspill fra høringsinstansene.

Resultat: Lundbeck og PenTAGs analyser gir svært ulike resultater. Memantin kommer ut som dominant i Lundbecks analyse mens memantin gir en kostnad per QALY på 32 100 £ eller 315 000 2009-kroner i PenTAGs analyse.

Lundbeck gjør flere antagelser som sannsynligvis overdriver kostnadseffektiviteten og etter Legemiddelverket vurdering kan følgende kan ha stor betydning for kostnadseffektivitetsestimater: antagelsen om at alle avslutter behandling når de når heldøgnsomsorg (heretter kalt FTC - full time care), ingen effekt på dødelighet, bruk av effektestimater basert på individdata, stort sprang mellom livskvalitet og ressursbruk i pre-FTC og FTC og høye institusjonskostnader. Av disse er det imidlertid vanskelig å benytte en annen antagelse når det gjelder effekt på dødelighet pga mangel på dokumentasjon. Når det gjelder effektestimater basert på individdata ser Legemiddelverket dette som positivt da det utvider pasientgrunnlaget og gir sikrere effektestimater. Utover dette kan også bruk av livskvalitetsdata fra pårørende ha overdrevet kostnadseffektiviteten noe men for pasienter med AD er det vanskelig å konkludere med om pasienter eller pårørende er riktig kilde.

Lundbeck gjør også noen antagelser som kan underdrive kostnadseffektiviteten. Det antas 100 % compliance noe som antagelig er for høyt. Videre gir antageligvis også inklusjon av kombinasjonsterapi et for lavt kostnadseffektivitetsestimater da effekten synes å være dårligere i disse studiene. Når det gjelder antagelsen om at alle avslutter behandling i FTC og modelleringen av sykdomsprogresjon er retningen på effekten av disse antagelsene usikre men de kan potensielt ha stor betydning for kostnadseffektivitetsestimater. PenTAG analyse gir imidlertid en viss sikkerhet for at de ikke vil føre til kostnadseffektivitetsestimater som overstiger det som vanligvis regnes som kostnadseffektivt.

PenTAG lager en analyse som baserer seg på mange antagelser som er forskjellig fra Lundbecks. Dette gir dermed en pekepinn om betydningen av de antagelsene som kan overdrive kostnadseffektiviteten i Lundbecks modell. Resultatene fra PenTAGs modell tyder på at andre antagelser på mange av områdene nevnt over ikke vil gi resultater som vanligvis ikke regnes som kostnadseffektive. Det er også sannsynlig at kostnadseffektiviteten i Norge er enda bedre enn vist i PenTAGs modell pga de lave institusjonskostnadene.

Etter Legemiddelverkets vurdering er det sannsynlig at Lundbecks analyse i betydelig grad overdriver kostnadseffektiviteten ved memantin. Det er likevel grunn til å tro at kostnad per QALY i en norsk sammenheng ligger noe lavere enn den som PenTAG kommer fram til. En kostnad på 300 000 kroner per QALY eller lavere vurderes vanligvis som kostnadseffektivt i Norge.

Etter Legemiddelverkets vurdering er det sannsynlig at kostnadseffektiviteten er minst like god for subgruppen med atferdsforstyrrelser (agitasjon/aggresjon, vrangforestillinger eller hallusinasjoner).

Anbefaling/ vedtak: Legemiddelverket vurderer alzheimers demens som en alvorlig sykdom som krever langvarig behandling. Videre er det etter Legemiddelverkets vurdering sannsynlighetsovervekt for at memantin (Ebixa) er kostnadseffektivt for pasienter med alvorlig alzheimers demens og pasienter med moderat alzheimers demens som har prøvde kolinesterasehemmere med manglende effekt eller som ikke tolererer kolinesterasehemmere eller hvor kolinesterasehemmere er kontraindisert. Dette gjelder også subgruppen med atferdsforstyrrelser.

Legemiddelverket finner derfor at memantin (Ebixa) oppfyller de faglige kriteriene for opptak på blå resept (jf Legemiddelforskriften § 14-13).

Etter Legemiddelverkets vurdering er de faglige kriteriene for opptak på blå resept ikke oppfylt for bruk av memantin i kombinasjon med kolinesterasehemmere eller for pasienter med moderat alzheimers demens som kan bruke kolinesterasehemmere.

Subgruppen Ludbeck har søkt refusjon for (pasienter med atferdsforstyrrelser) overstiger ikke bagatellgrensen og Legemiddelverket fatter derfor vedtak om generell refusjon for denne gruppen.

Den resterende gruppen uten atferdsforstyrrelser oppfyller også etter Legemiddelverket vurdering de faglige refusjonsvilkårene. Merutgiftene for denne gruppen overstiger imidlertid bagatellgrensen og Legemiddelverket oversender dermed en innstilling til Helse- og omsorgsdepartementet som anbefaler refusjon for denne gruppen.

INNHOLDSFORTEGNELSE

1	OPPSUMMERING	1
2	SØKNADSLOGG	5
3	INTRODUKSJON/BAKGRUNN	5
3.1	BESKRIVELSE AV DET UNDERLIGGENDE HELSEPROBLEM	5
3.2	EKSISTERENDE BEHANDLINGSMULIGHETER	6
4	BEHANDLING MED MEMANTIN (EBIXA)	6
5	EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV MEMANTIN (EBIXA)	8
5.1	REFUSJONSSØKNADENS MODEL- OG METODEAPPARAT	8
5.1.1	<i>Oversikt over modellen</i>	8
5.1.2	<i>Sammenlikningsalternativ</i>	9
5.2	HELSEEFFEKTER, HELSEGEVINST VED ULIKE BEHANDLINGSSALTERNATIV	10
5.2.1	<i>Pasientkjennetegn</i>	10
5.2.2	<i>Modellering av sykdomsutvikling uten behandling</i>	10
5.2.3	<i>Modellering av effekt og sykdomsutvikling med memantin-behandling</i>	11
5.2.4	<i>Modellering av nytte</i>	12
5.3	KOSTNADER	12
5.3.1	<i>Beregning av kostnader forbundet med tapt fritid og arbeidstid</i>	13
5.3.2	<i>Direkte kostnader</i>	14
5.4	LEGEMIDDELETS KOSTNADSEFFEKTIVITET	16
5.5	SENSITIVITETSANALYSE	17
6	DISKUSJON	18
6.1	EN TOTALVURDERING (OG DRØFTING AV SØKNADENS BEGRENSNINGER OG METODESVAKHETER)	18
6.1.1	<i>Sammenlikning av Lundbecks og PenTAGs analyse</i>	18
6.1.2	<i>Legemiddelverkets vurdering</i>	21
7	BUDSJETTKONSEKVENSER	26
8	KONKLUSJON	26
9	REFERANSER	28

2 SØKNADSLOGG

Refusjonssøker: H. Lundbeck AS

Preparat: Ebixa

Virkestoff: Memantin

Indikasjon: Behandling av pasienter med moderat til alvorlig grad av Alzheimers sykdom.

ATC-nr: N06DX01

Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 07-05-2010

Saksbehandling startet: 14-05-2010

Vedtak fattet: 26-11-2010

Innstilling sendt til departementet: 26-11-2010

Saksbehandlingstid: 196 dager

Behandling av pasienter med moderat til alvorlig Alzheimers sykdom som har moderat agitasjon/aggresjon, vrangforestillinger eller hallusinasjoner. Pasienter med moderat alzheimers demens skal oppfylle følgende vilkår:

- Pasienter med moderat Alzheimers sykdom som har avbrutt behandling med kolinesterasehemmere
- Pasienter med moderat Alzheimers sykdom hvor kolinesterasehemmere er konstraindisert
- Pasienter med moderat Alzheimers sykdom som trenger tillegg til stabile doser kolinesterasehemmere

3 INTRODUKSJON/BAKGRUNN

3.1 Beskrivelse av det underliggende helseproblem

Alzheimer sykdommen er den vanligst typen demens (om lag 60% av pasienter med demens). Alzheimer klassifiseres som en degenerative hjernesykdom (degenerativ demens).

Symptomene ved utvikling av demens kan deles inn i:

- kognitive symptomer,
- psykiske og atferdsmessige symptomer,
- motoriske symptomer.

Det finnes, per i dag, ingen objektiv diagnostisk test. Diagnose baserer seg på etiologien, standardiserte tester, MR bilder, med mer.

Alzheimers sykdom kan inndeles i tre stadier: mild, moderat og alvorlig.

Alzheimers sykdom har ett omfattende diagnostisk forløp. For en mer detaljert oversikt over sykdomsforløp henvises til **Demensplan 2015 «Den gode dagen»(1)**

3.2 Eksisterende behandlingsmuligheter

Det finnes per i dag ingen spesifikk behandling for Alzheimers sykdom. Behandlingen varierer etter pasientens behov og inkluderer:

Kognitive funksjoner: Hos pasienter med mild og moderat Alzheimer brukes antikolinesteraser. Memantine (NMDA-reseptorantagonist) brukes hos pasienter med moderat til alvorlig Alzheimer demens. Det er denne behandling refusjonssøknaden refererer til.

Denne rapporten fokuserer kun på behandling med antikolinesteraser og NMDA-reseptorantagonister. For en mer komplett informasjon om Alzheimers behandling henvises til **Demensplan 2015 «Den gode dagen»(1)**.

4 BEHANDLING MED MEMANTIN (EBIXA)

Memantin er en NMDA-reseptorantagonist og er indisert for behandling av pasienter med moderat til alvorlig grad av Alzheimers sykdom. Memantin er en spenningsavhengig, ikke-kompetitiv NMDA-reseptorantagonist med moderat affinitet. Den modulerer virkningen av patologisk økte spenningsnivåer av glutamat som kan føre til nevronal dysfunksjon.

Behandling med memantin bør initieres og veiledes av lege med erfaring i diagnostisering og behandling av Alzheimers demens. Behandlingen skal bare igangsettes hvis en omsorgsperson er tilgjengelig og jevnlig kan monitorere pasientens legemiddelinntak. Diagnostisering bør gjøres i tråd med gjeldende retningslinjer. Den maksimale daglige dose er 20 mg per dag. Risikoen for uønskede virkninger reduseres ved gradvis å øke dosen med 5 mg per uke i de første tre ukene opp til vedlikeholdsdosenivå

Memantin er per i dag den eneste legemiddel med indikasjon for moderat til alvorlig Alzheimers demens. Memantin har indikasjon for både moderat og alvorlige Alzheimers demens. Memantin kan brukes i kombinasjon med antikolinesteraser hos pasienter med dårlig respons til antikolinesteraser alene.

Effekten av memantin er dokumentert med flere kliniske studier samt metanalyser.

En metanalyse (2) av pasienter med moderat til alvorlig Alzheimers sykdom (MMSE totalskår < 20) fra seks fase III, placebokontrollerte, 6-måneders studier (inkludert monoterapistudier og studier med pasienter på en stabil dose acetylkolinesterasehemmere) viste at det var en statistisk signifikant effekt i favør av memantinbehandling på de kognitive, globale og funksjonelle domeneene.

Studiene som inngår i metanalysen er:

Studier hos pasienter med moderat-alvorlig til alvorlig Alzheimers demens: MRZ 90001-9605/191, Forest MEM-MD-0192 og Forest MEM-MD-0293.

Studier hos pasienter med mild til moderat Alzheimers demens: Lundbeck 9967994, Forest MEM-MD-1096 og Forest MEM-MD-1296.

Hos pasienter med samtidig forverring i alle tre domener viste resultatene en statistisk signifikant effekt av memantin i å forhindre forverring. Dobbelte så mange placebobehandlede pasienter som memantinbehandlede pasienter viste forverring i alle tre domener (21% vs. 11%, $p < 0.0001$).

Metanalysen er også grunnlaget til effektdata for indikasjons godkjenning.

Bivirkninger: I kliniske studier med pasienter med mild til alvorlig demens, som involverte 1784 pasienter behandlet med Ebixa og 1595 pasienter behandlet med placebo, var forekomst av bivirkninger med Ebixa den samme som for de med placebo; bivirkningene var vanligvis milde til moderat alvorlige. De vanligste bivirkningene, med høyere forekomst i Ebixa-gruppen enn i placebogruppen var svimmelhet, hodepine, forstoppelse, søvnighet og hypertensjon.

Behandling med memantin i søknaden:

Selv om effektdata tilsier at memantin har effekt både til moderat og alvorlig demens har søkeren begrenset refusjonssøknaden til følgende pasient subgruppe:

Pasienter med moderat til alvorlig Alzheimers demens har moderat agitasjon/aggresjon, vrangforestillinger eller hallusinasjoner

5 EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV MEMANTIN (EBIXA)

5.1 Refusjonssøknadens modell- og metodeapparat

5.1.1 Oversikt over modellen

Kostnadseffektiviteten ved bruk av memantin er analysert ved hjelp av en markov kohortmodell. Modellen har tre tilstander: pasienter som ikke har behov for fulltids omsorg (pre-FTC), pasienter som har behov for fulltids omsorg (FTC) og død. Alle pasienter starter modellen i pre-FTC. Modellen har en tidshorisont på 5 år og sykler på en måned. Det er gjort en kostnad per QALY analyse .

Naturlig sykdomsutvikling uten behandling for AD er modellert ved hjelp av data om kognisjon, evne til å utføre daglige gjøremål og atferd fra en observasjonsstudie. Effekten av memantin er modellert som en engangs forbedring som varer i ca 6 måneder på bakgrunn av data fra randomiserte kliniske studier. Utover dette antas pasientenes sykdomsutvikling å følge den naturlige utviklingen. Pasienter som får memantin får altså en parallell sykdomsutvikling, men beholder memantineffekten ved at de er noe bedre på samme tidspunkt. Behandling med memantin er antatt avsluttet når pasientene når FTC. Det er antagelig antatt at 100 % av pasientene blir stående på memantin så lenge de ikke dør eller når FTC. Mortalitetsdata er hentet fra en observasjonsstudie i Oslo. Sannsynligheten for å dø er den samme i begge behandlingsarmer og alle tilstander i modellen. Det er altså ikke lagt inn en indirekte effekt av memantin på dødelighet. Data om kostnader og livskvalitet er hentet fra en skandinavisk observasjonsstudie. Kostnadsperspektivet er samfunnets og både tapt fritid og tapt produksjonstid er inkludert. Både kostnader og helseeffekter ble diskontert med 3%. Det gjøres en subgruppeanalyse for pasienter med atferdsforstyrrelser (agitasjon/aggresjon, vangforestillinger og hallusinasjoner).

NICE er for tiden i ferd med å revidere sine retningslinjer for behandling med kolinesterashemmere og memantin. Lundbeck har i den forbindelse sendt inn en modell til NICE med lik struktur som den norske. Den norske modellen har imidlertid norske og skandinaviske studier som kilder mortalitets-, kostnads-, og nytte data. I forbindelse med vurdering i NICE har en egen analysegruppe (PenTAG) gjennomgått Lundsecks modell og også laget sin egen modell. Videre har saken vært på høring og både Lundbecks og analysegruppens modell, samt høringsuttalelsene er blitt vurdert av Appraisal Committee. De endelige retningslinjene er forventet å bli publisert mars 2011.

Lundbeck henviser også til en randomisert klinisk studie (3, 4) der det ble samlet inn ressursdata i tillegg til de kliniske endepunktene. Vi vil ikke legge vekt på denne studien da den var av kort varighet (6 måneder) og ikke inkluderte livskvalitetsdata. Slik sett kan den ikke gi et fullstendig bilde av kostnadseffektiviteten til memantin uten at det modelleres i tillegg. Studien er også utført i USA og det er derfor usikkert om resultatene kan generaliseres til Norge.

5.1.2 Sammenlikningsalternativ

Lundbeck søker eksplisitt refusjon for:

- Pasienter med moderat AD som enten ikke tolererer kolinesterasehemmere eller hvor kolinesterasehemmere er kontraindisert.
- Pasienter med moderat AD som trenger tilleggsbehandling til kolinesterasehemmere
- Pasienter med alvorlig AD.

I tillegg skriver Lundbeck: *pasienter med nylig diagnostisert moderat AD kan gis et behandlingsvalg mellom memantin og kolinesterasehemmere; bruken av memantin hos disse pasientene forventes imidlertid å bli lav.* Under ”indication for reimbursement” skriver Lundbeck i pkt 4 i søknaden: behandling av pasienter med moderat til alvorlig AD. Det er derfor uklart om det søkes refusjon for hele gruppen med moderat til alvorlig AD eller undergruppene i de tre punktene over.

For moderat AD har memantin og kolinesterasehemmere overlappende indikasjon og memantin kan derfor potensielt fortrenge kolinesterasehemmere. For pasienter med alvorlig AD er memantin eneste legemiddel med indikasjon og memantin vil dermed ikke fortrenge annen legemiddelbehandling. Relevant sammenlikningsalternativ for pasienter med alvorlig AD er derfor standard omsorg uten kolinesterasehemmere. Dette gjelder også for pasienter som ikke tolerer kolinesterasehemmere eller hvor kolinesterasehemmere er kontraindisert. For pasienter som trenger tilleggsbehandling til kolinesterasehemmere er kolinesterasehemmere + standard omsorg riktig sammenlikningsalternativ. For andre pasienter med moderat AD er kolinesterasehemmere relevant sammenlikningsalternativ.

Pasienter med moderat AD som kan bruke kolinesterasehemmere i monoterapi.

Lundbeck har ikke sendt inn dokumentasjon som viser at memantin er kostnadseffektivt for denne pasientpopulasjonen. Analyser utført for NICE viser at kolinesterasehemmere dominerer memantin i denne pasientgruppen (5).

Memantin som tilleggsbehandling til kolinesterasehemmere

Lundbeck antar at memantin er kostnadseffektiv i denne gruppen, men har ikke laget en egen analyse for disse pasientene. Man antar at kostnadseffektiviteten er som for monoterapi sammenliknet med standard omsorg. Legemiddelverket vurderer effekten av å legge memantin til kolinesterasehemmere som liten og usikker. Legemiddelverket mener videre at man ikke uten videre kan anta en additiv effekt. Lundbeck har ikke gjort en helseøkonomisk analyse for denne pasientpopulasjonen.

Pasienter med alvorlig AD og pasienter som ikke kan bruke kolinesterasehemmere

Lundbeck har sendt inn en helseøkonomisk analyse for denne sammenlikningen som vil bli vurdert i det følgende.

5.2 Helseeffekter, helsegevinst ved ulike behandlingsalternativ

5.2.1 Pasientkjennetegn

Det antas at alle pasienter starter modellen i pre-FTC. Pasientkjennetegn ved modellens start er hentet fra observasjonsstudien LASER-AD, men begrenset til den subgruppen som hadde moderat til alvorlig AD og var pre-FTC. Pasientpopulasjonen synes etter Legemiddelverkets vurdering relevant for den norske populasjonen som det søkes refusjon for.

5.2.2 Modellering av sykdomsutvikling uten behandling

Modellen har tre tilstander: pre-FTC, FTC og død. FTC er ikke knyttet til kun institusjonalisering og kan også omfatte pasienter som trenger full tids pleie men ikke er institusjonalisert. Om pasientene er i tilstanden FTC avgjøres av bosted (alle som er institusjonalisert) og deres mentale og fysiske handikap. Det er altså pasientenes mentale og fysiske behov for pleie som er avgjørende og ikke om de faktisk får denne pleien eller hvor de får den. Denne inndelingen i tilstander er vanlig i nyere helseøkonomiske modeller av AD.

Sannsynlighet for overgang fra pre-FTC til FTC ble modellert ved hjelp av en likning basert på individdata fra subgruppen som ikke var institusjonaliser eller avhengige av fulltids omsorg ved starten av observasjonsstudien LASER-AD (6). LASER-AD fulgte opp 224 pasienter med mulig eller sannsynlig AD over 4,5 år, mens subgruppen som ikke var avhengig av fulltids omsorg besto av 117 pasienter. Pasientene hadde mild (59 %), moderat (37 %) eller alvorlig (4 %) AD ved starten (6). Gjennomsnittsalder var 79,8 år og 59 % hadde mild AD. Hele 72 % av pasientene mottok behandling med kolinesterasehemmere. Førtien pasienter dvs 35 % døde i løpet av studieperioden. Likningen predikerer tid til FTC basert på kognisjon (ADAS-cog), evne til å utføre daglige gjøremål (ADCS-ADL) og atferd (NPI) ved baseline og hastighetene på forverringen i kognisjon og evne til å utføre daglige gjøremål. Inklusjonen av mange pasienter med mild AD og pasienter som fikk behandling med kolinesterasehemmere gjør det usikkert om likningene blir representative for personer med moderat til alvorlig AD som kun får standard omsorg.

En annen analyse (7) gjort på de samme data har funnet andre predikatorer for institusjonalisering i tillegg: fravær av omsorgsperson i nær familie, lavere utdanningsnivå på omsorgspersoner og mindre tid brukt på omsorg fra pårørende. Det er imidlertid intet sammenfall mellom FTC og institusjonalisering slik at de to likningene predikerer ulike ting. Av pasientene som utviklet avhengighet av fulltidsomsorg i LASER-AD var det 56 % som ikke ble institusjonalisert, mens 19 % ble institusjonalisert uten å være avhengige. Forholdet mellom avhengighet og institusjonalisering kan antagelig variere mellom land: det er derfor f. eks mulig at det er en nærere sammenheng mellom avhengighet og institusjonalisering i Norge.

Data om dødelighet er hentet fra Oslo-studien (8). Dette var en observasjonsstudie av 334 eldre over 75 år som bodde hjemme. Studien startet i 1984 og rapporterte 3-års dødelighet på 46 % av pasientene med demens mot 23 % av de uten demens. Den totale dødeligheten i studiepopulasjonen var representative for nordmenn i Norge på samme alder i 1985. Demens var en av 4 faktorer som i regresjonsanalysen framsto som uavhengige forklaringsfaktorer på dødelighet. En svakhet ved studien

er at den er relativt gammel. Mortalitetsraten i studien er høyere enn i den tilsvarende LASER-AD studien som er brukt for Storbritannia.

I helseøkonomiske modeller er det vanlig å legge inn død av alle årsaker (fratrukket sykdomsspesifikk dødelighet) og sykdomsspesifikk dødelighet hver for seg. Siden intet er nevnt om dette antas det at dette ikke gjort og at man har brukt data fra Oslo-studien for å modellere all dødelighet. Siden det ikke er antatt at memantin har noen effekt på dødelighet, verken direkte eller indirekte er dette antagelig av liten betydning. Inklusjon av indirekte effekt på dødelighet unngås ved å anta at dødeligheten er den samme for pasienter i pre-FTC og FTC. En annen nærliggende antagelse hadde imidlertid vært at dødeligheten var større i FTC fordi de har mer alvorlig sykdom. Selv om totaldødeligheten i modellen blir riktig kan lik dødelighet føre til at levetid i pre-FTC blir for lav og levetid i FTC for lang. Dette gjelder begge armene i modellen. Gevinsten ved memantin ligger i å utsette tid til FTC noe som gir gevinst i reduserte kostnader og øket livskvalitet. Ved at levetiden i pre-FTC blir for kort og levetiden i FTC for lang kan den absolutte reduksjonen i tid i FTC bli større fordi utgangspunktet er større (den relative reduksjonen tilsvarer en større absolutt størrelse).

5.2.3 Modellering av effekt og sykdomsutvikling med memantin-behandling.

Behandlingseffekten ble lagt inn ved å trekke behandlingseffekten på kognisjon (ADAS-cog), evne til å utføre daglige gjøremål (uførhetsutvikling målt ved ADCS-ADL) og atferd (NPI) fra pasientenes baseline verdier ved start av modellen. Pasientene som behandles med memantin går deretter etter de første 6 månedene tilbake til samme utvikling som pasienter uten behandling. Det antas altså at memantin ikke har noen effekt på hastigheten i forverrelsen i kognisjon, evne til å utføre daglige gjøremål og atferd over tid. Pasienter som behandles med memantin får mao en parallell utvikling som de som ikke får behandling etter den initiale forbedringen.

Behandlingseffekten hentes fra en meta-analyse av 6 randomisert kliniske studier (2). Alle studiene hadde imidlertid ikke de samme endepunktene, man måtte derfor i noen tilfeller transformere mellom ulike skåringsinstrumenter. Lundbeck bruker individdata fra de seks studiene og ekskluderer pasienter med mild sykdom. De inkluderer også data fra studier av kombinasjonsterapi med kolinesterasehemmere. Effektestimatene brukt i den helseøkonomiske modellen er vist i tabell 1.

Tabell 1. Effektestimater brukt i den helseøkonomiske modellen.

Domene	Vektet gjennomsnittlig forskjell vs placebo etter 6 mnd
Kognisjon (ADAS-cog)	-1,54
Daglige gjøremål (ADCS-ADL)	1,53
Atferd (NPI)	-1,34

Pasientene starter modellen i pre-FTC og behandling med memantin antas avsluttet når de når FTC. Memantin har indikasjon for moderat til alvorlig AD og det er ikke angitt at behandling skal avbrytes ved institusjonalisering eller ved FTC. Legene vil antagelig være opptatt av om pasienten responderer på behandlingen mer enn om de er institusjonalisert eller hvor avhengige de er av pleie. AD er en

sykdom som gradvis forverres selv om man får behandling. Et viktig spørsmål for pårørende og leger ved vurdering av å avbryte behandlinger vil være om pasienten vil bli dårligere uten behandling. Frykt for at pasienten blir dårligere hvis man avbryter behandlingen kan gjøre det vanskelig å ta denne avgjørelsen. Det er derfor en fare for at antagelsen om at behandlingen avbrytes ved FTC ikke vil holde i praksis. Dette vil øke kostnadene ved behandling med memantin.

Det er videre antatt at alle pasienter som ikke dør eller går over til FTC blir stående på behandling. I lys av data fra klinisk praksis er dette lite realistisk. Dette kan overvurdere kostnadene. I og med at effekten legges inn som en engangshendelse ved start av modellen påvirker det ikke effekten over lang tid.

5.2.4 Modellering av nytte

Nyttevekter er hentet fra den skandinaviske SQUAD-studien (9, 10). Denne inkluderte 272 personer med AD og deres omsorgspersoner som ble fulgt i ett år. Livskvalitet ble målt ved EQ-5D TTO. Når pasienten ikke kunne besvare spørreskjema på en troverdig måte ble omsorgspersonens svar brukt.

Tabell 2. Livskvalitetsvekter brukt i Lundbecks analyse

Tilstand	Nyttevekt
FTC/inst	0,27
Pre-FTC/pre-inst	0,56

Det er kjent at pårørende til pasienter med AD skårer pasientenes livskvalitet mye lavere enn pasientene selv. Dette er et generelt fenomen på tvers av mange sykdommer som kan skyldes pasientenes tilpassning til sykdommen. I dette tilfellet kan det også skyldes sykdommens innvirkning på pasientens kognisjon som kan føre til manglende innsikt i sykdommens innvirkning på f. eks evne til å utføre daglige gjøremål. Måling av livskvalitet hos pasienter med AD er utfordrende og ekstra usikkert.

5.3 Kostnader

Lundbeck bruker et samfunnspektiv og kostnadene ble diskontert med 3 %.

Ressursdata ble også hentet fra SQUAD-studien (9). SQUAD inkluderte 272 par av AD pasienter og nærmeste omsorgsperson i Skandinavia. Pasientene ble inkludert i 2000 og 2001 og fulgt opp i ett år. Man samlet inn informasjon om kognisjon (MMSE) og atferd (NPI), livskvalitet og ressursbruk. Pasientene ble rekruttert fra hukommelsesklinikker i Sverige, Danmark, Finland og Norge. Pasientene ble fulgt opp i 12 måneder. Pasientene ble delt inn i 5 alvorlighetsnivåer etter MMSE. Ressursbruk ble målt ved Resouce Utilization in Dementia (RUD) instrumentet. Det ble samlet inn informasjon om institusjonalisering og hjemmesykepleie for hver person i tillegg til medisinbruk, sykehusinnleggelse og legebesøk (fastlege og spesialist). I tillegg ble det samlet inn informasjon om omsorgspersoners uformelle omsorg, inkludert fravær fra arbeid for å gi omsorg. Man bruker ressursdata fra studien og multipliserer med norske enhetskostnader.

Det er et mulig problem at modellen er for enkel når det gjelder kostnader og nytte fordi den kun operer med to tilstander. Det blir derfor en stor forskjell i nytte og kostnader mellom pasientene i disse to tilstandene mens man i virkeligheten antagelig vil se jevnere overganger, dvs. at kostnadene stiger gradvis og livskvalitetsvektene reduseres gradvis over tid i pre-FTC. Studien sykdomsprogresjonen er modellert ut fra (LASER-AD) fant f. eks tre nivåer av uførhet: avhengige, ikke-avhengige men med problemer med å utføre daglige gjøremål, og uavhengige. Ikke-avhengige med problemer ble klassifisert som pre-FTC. Det er mulig denne gruppen vil utgjøre en mellomkategori når det gjelder kostnader og livskvalitet. Resultater fra LASER-AD viser at det faktisk er slik (11).

5.3.1 Beregning av kostnader forbundet med tapt fritid og arbeidstid

Verdien av tapt arbeidstid ble antatt lik gjennomsnittlig timelønn for industriarbeidere. Denne ble satt til 315 kroner per time, kilde OECD. Man bruker mao humankapitalmetoden. SINTEF beregnet i 2000 produksjonstapet ved en sykefraværsdag til 55 % av 1700 kroner. Justert til 2009-tall blir dette 1090 kroner (12). Regner vi med 7,5 timer per dag blir kostnaden Lundbeck har regnet med 2 205 kroner per dag, dvs over dobbelt så høy.

Direktoratet for arbeidsstilsynet beregnet i 2007 den samfunnsøkonomiske kostnaden ved en sykefraværsdag til 2 142 kroner (2007-priser) (13). Dette er basert på justering av gjennomsnittlige arbeidskraftkostnader per år i ulike sektorer fra SSB på 460 397 kroner i 2004. Dette tallet deles på 225 dager. Arbeidskraftkostnader omfatter bruttolønn, arbeidsgiveravgift og personalkostnader.

Lundbeck og Direktoratet for arbeidstilsynet bruker humankapitalmetoden for å verdsette tapt arbeidstid. Denne metoden er blitt kritisert for å overdrive produktivitetstapet ved tapt arbeidstid fordi man ikke tar hensyn til kompensasjonsmekanismer i form av en selv eller andre tar igjen tapt arbeid eller at man ansetter vikarer. Hvor mye humankapitalmetoden overdriver tapet vil variere fra situasjon til situasjon og det finnes få generelle anslag på dette.

Verdien av tapt fritid hevdes å være basert på en studie av eksplisitte preferanser utført av Transportøkonomisk institutt i 1997(14). Denne er satt til 49 kroner per time. Den norske tidsverdiundersøkelsen ble gjennomført basert på intervjuer gjort av reisende eller personer om reiser i perioden 1994 – 1996. Verdiene i tidsverdistudien gjaldt reisetid og det er betydelige problemer forbundet med å generalisere fra dette til fritid generelt. F. eks vil verdien av reisetid avhenge av forhold under reisen som ikke gjelder for annen fritid. Studien kommer opp med mange ulike tidsverdier avhengig av reiselengde, transportmiddel. Hvorfra tallet på 49 kroner kommer fra er uklart.

NOU om nytte-kostnadsanalyser (15) skriver at verdsetting av tid generelt bør ta utgangspunkt i markedsteori der verdien av tidsinnsparinger som brukes til arbeid settes lik lønn inklusive skatt og arbeidsgiveravgift og verdien av tidsinnsparinger som brukes til fritid bør verdsettes lik lønn eksklusiv skatt og arbeidsgiveravgift. Verdien av innspart tid er lik verdien av tiden i beste alternative anvendelse minus verdien av tiden i den nåværende anvendelsen. I et fritt arbeidsmarked er verdien av arbeidstiden lik kostnaden ved for arbeidsgiver ved å ansette en person ekstra og verdien av fritiden lik gevinsten for arbeidstageren av å oppgi fritiden, dvs. lønn minus skatt.

Dette gjelder når forutsetningene ikke er for urimelig eller det ikke utføres egne undersøkelser. I SQUAD ble det samlet inn data om hvorvidt pårørende var borte fra arbeidet for å pleie pasientene. Man vet dermed mengden av henholdsvis produksjonstid og fritid som ble ofret for å pleie pasientene. For pårørende som er i lønnet arbeid kan både arbeidstid og fritid gå med til pleie. For disse kan det virke rimelig å bruke bruttolønn pluss arbeidsgiveravgift og personalkostnader for tapt arbeidstid og lønn eksklusive skatt for fritid. For pårørende som er utenfor arbeidslivet er det imidlertid annerledes. Her synes det ikke rimelig å verdsette fritiden til det beløp den pårørende kunne fått i arbeidsmarkedet. Forutsetningene er her kanskje ikke oppfylt og det kan være bedre å bruke egne undersøkelser slik Lundbeck gjør. Problemet i dette tilfellet er imidlertid at det er svært problematisk å anta at undersøkelsen Lundbeck bruker kan generaliseres til all fritid generelt. Det er derfor fare for at kostnader for tapt fritid i Lundbecks analyse ikke er representative.

Det bør gjøres sensitivitetsanalyser uten tapt arbeidstid og fritid. Dette er ikke gjort av Lundbeck hvilket er en svakhet. Det er imidlertid mulig å gjøre en slik ut fra de presenterte resultatene av analysen for kostnader. I og med at Memantin gir innsparinger i direkte kostnader er memantin fortsatt dominant uten indirekte kostnader.

5.3.2 Direkte kostnader

Tabell 3. Legemiddelkostnader. Kroner per 25.10.2010.

Legemiddelkostnad	Kroner per pakning	Kostnad per tablett	Kostnad per dag	Kostnad per dag eks mva
10 mg, 100 pakning	1612,7	16,13	32,25	25,80
20 mg, 98 pakning	3177,3	32,42	32,42	25,94

Tabell 4 viser årlige kostnader for ulike typer helse- og omsorgstjenester per pasient i pre-FTC og FTC. Dette er basert på ressursdata fra SQUAD-studien og er multiplisert med norske enhetskostnader. Det er en stor forskjell mellom årlige kostnader for pasienter i FTC og pre-FTC: 744 247 kroner mot 175 372 kroner. Forskjellen er særlig knyttet til kostnadene ved institusjonalisering i FTC. Forskjellen i indirekte kostnader i form av tapt arbeids- og fritid mellom pre-FTC og FTC var liten med 100 310 kroner mot 110 688 kroner per år.

Tabell 4. Årlige kostnader for pasienter i pre-FTC og FTC brudd ned på kostnadskomponenter. Kroner.

Kostnadselementer	Pre-FTC	FTC	Andel av total pre-FTC	Andel av total FTC
Dementia medikasjon	9 144	7 208	5%	1%
Annen medikasjon	2 266	3 276	1%	0%
Institusjonell omsorg	0	476 833	0%	64%
Sykehusinnleggelse	11 005	68 992	6%	9%
poliklinisk og allmennlegebehandling	8 046	9 958	5%	1%
formell omsorg utenfor inst	44 602	67 291	25%	9%
Direkte kostnader	75 063	633 558	43%	85%
Tapt fritid	85 158	101 186	49%	14%
Tapt produksjon	15 151	9 504	9%	1%
Indirekte kostnader uformell omsorg	100 309	110 690	57%	15%
Totalt	175 372	744 248	100%	100%

De indirekte kostnadene utgjør imidlertid en mye større andel av de totale kostnadene for pre-FTC enn for FTC. Av de indirekte kostnadene utgjør tapt fritid den klart største kostnaden. Dette forklares antagelig av at pasientene er for syke til å være i arbeid og at de pårørende særlig bruker av sin fritid for å gi omsorg, noe som bla kan skyldes at de hovedsakelig er over pensjonsalder.

Enhetskostnader for beboere i institusjon (aldershjem, sykehjem og lignende) ble antatt å være lik og satt til kommunenes brutto driftsutgifter per institusjonsplass. Dette var 771 610 i 2008 (Lundbeck bruker det ukorrigerede tallet mens korrigeret tall er 778 160) og økte til 823 708 kroner. Dette tallet inkluderer beboernes egenbetaling som utgjorde ca 15 %.

Lundbeck trekker imidlertid ikke fra utgifter til mat, bolig, brensel, lys, møbler osv som beboerne uansett ville hatt. Dette er gjort i den opprinnelige svenske artikkelen som presenterer dataene fra SQUAD. Man multipliserte her ressursdata med svenske enhetskostnader. Stort sett kommer man fram til vesentlig lavere enhetskostnader i Sverige. Dette kan delvis skyldes at kostnadsåret for de svenske enhetskostnadene var 2003 og at kostnadsnivået er høyere i Norge enn i Sverige. Når det gjelder institusjonskostnader er imidlertid en del av forklaringen for den store forskjellen at man i den svenske studien trakk fra kostnader for mat, oppvarming osv (9). Dette bør man gjøre så lenge man ikke legger inn slike utgifter for personer som ikke bor i institusjon. Det har Lundbeck ikke gjort. Vi har ikke funnet institusjonskostnader fordelt på ulike typer utgifter. Et grovt anslag kan man imidlertid beregne basert på SSBs forbruksundersøkelser (16). Tallene viser utgifter til mat, bolig, brensel, lys og møbler på 134 000 kroner per år for husholdninger med en person og 200 000 kroner for personer med 2 personer. Legemiddelverket anslår ut fra dette at Lundbecks institusjonskostnader kan ligge mellom 100 – 134 000 kroner for høyt.

Når det gjelder åpen omsorg regner Lundbeck med kostnader på 44 602 pre-FTC og 67 291 i FTC. Dette er antagelig et lavt tall da kommunenes samlede brutto utgifter til hjemmehjelpstjenester i 2009 var ca 176 000 kroner per bruker.

5.4 Legemiddelets kostnadseffektivitet

Resultatene av analysen er vist i tabell 5.

Tabell 5. Samlede kostnader og QALY per pasient over 5 år for memantin og standardbehandling.

Resultater	Lundbeck Norge
Kostnader	
Memantin	1 352 282
Standard	1 382 323
Forskjell	-30 041
QALY	
Memantin	1,238
Standard	1,214
Forskjell	0,024
Tid i preFTC (uker)	
Memantin	79,2
Standard	74,8
Forskjell	4,4
ICER	dominant

Som vi ser gir memantin både bedre effekt i form av 0,025 QALY per pasient over 5 år og reduserte kostnader. Memantin er dermed dominant. Samlet QALY i standardbehandlingsarmen er 1,21 hvilke betyr at pasientene i gjennomsnitt har en QALY på omkring 0,25 over de 5 årene. Memantin gir ca 1 måned lengre tid i pre-FTC.

Tabell 6. Nedbrytning av kostnadene per pasient over 5 år

	Memantin	Standard	Forskjell
Memantin kostnader	18 022	0	18 022
Dementia medikasjon	24 222	24 058	164
Annen medikasjon	8 146	8 231	-85
Institusjonell omsorg	684 151	724 437	-40 286
Sykehusinnleggelse	115 700	120 599	-4 899
Poliklinisk og allmennelegebehandling	26 523	26 684	-161
formell omsorg utenfor inst	164 318	166 235	-1 917
Direkte kostnader	1 041 082	1 070 244	-29 162
Tapt fritid	274 558	275 912	-1 354
Tapt produksjon	36 661	36 184	477
Indirekte kostnader uformell omsorg	311 219	312 096	-877
Totalt	1 352 301	1 382 340	-30 039

Tabell 6 viser en nedbrytning av kostnadene og kostnadsforskjellene mellom de to alternativene.

Som vi ser utgjør institusjonell omsorg den klart største kostnadsforskjellen. Merkostnaden ved legemiddelkostnaden til memantin er under halvparten av innsparingen på institusjonell omsorg. Indirekte kostnader spiller en beskjeden rolle og tapt fritid utgjør her den største innsparingen. Det er dermed lite sannsynlig at inklusjon eller eksklusjon av indirekte kostnader er av vesentlig betydning for modellens resultater og dette vil derfor ikke bli diskutert videre.

Den probabilistiske analysen ga resultater som avvok lite fra de gjengitt over. Man fant at ved betalingsvillighet på 300 000 kroner per QALY var sannsynligheten for at memantin var kostnadseffektivt 99 %.

Lundbeck gjør også en analyse i en subgruppe med atferdsforstyrrelser (agresjon, agitasjon og psykotiske symptomer). Denne analysen viser noen flere QALY-vunnet (0,05) og noe mer innsparing (78 000 kroner) sammenliknet med hovedalternativet.

5.5 Sensitivitetsanalyser

I enveis sensitivitetsanalyser varierte man effekten av memantin på kognisjon, funksjon og atferd innenfor 95 % konfidensintervall. Videre varierte man kostnader og nytte for tilstandene i modellen med +/- 20 % og diskonteringsraten mellom 0 og 8 %. De parametrene som påvirket resultatene mest var effektanslaget for funksjon (uførhet) og atferd, nyttevektene og kostnader. Memantin var imidlertid dominant i alle sensitivitetsanalysene.

Generelt kan man si at det er memantins effekt på utsettelse av tid til pre-FTC som driver modellens resultater i form av økt livskvalitet og reduserte kostnader – særlig kostnader til institusjonalisering.

Det er imidlertid et problem at det kun er gjennomført sensitivitetsanalyse for et relativt lite utvalg av parametre eller forutsetninger.

6 DISKUSJON

6.1 En totalvurdering (og drøfting av søknadens begrensninger og metodesvakheter)

I forbindelse med NICEs vurdering av kolinesterashemmere og memantin laget og sendte Lundbeck inn en helseøkonomisk analyse til NICE. Det er mange grunnleggende likheter i denne analysen og den som er sendt inn i Norge. Sykdomsprogresjon er modellert ut fra de samme individuelle pasientdata fra LASER-studien. Pasientene har de samme kjennetegnene i baseline og det brukes en identisk regresjonslikning for å modellere sykdomsprogresjonen. Data om dødelighet, nytte og ressursbruk er imidlertid hentet fra ulike kilder.

Resultatene i de to søknadene er relativt like. I begge tilfeller finner man at memantin er dominant. I Norge finner man innsparinger på 30 000 mot ca 17 000 i UK. QALY-gevinsten er 0,024 i den norske modellen mot 0,031 i UK-modellen. I Norge er altså innsparingen litt høyere, men QALY-gevinsten litt lavere.

Som del av NICEs vurdering av kolinesterasehemmere og memantin er det utarbeidet en industriuavhengig helseøkonomisk analyse og modell. Denne er laget av Peninsula Technology Assessment Group (PenTAG) ved University of Exeter og vil bli omtalt som PenTAGs rapport.

6.1.1 Sammenlikning av Lundbecks og PenTAGs analyse

Lundbeck og PenTAG har modellert samme beslutningsproblem og kommet til ulike resultater. Det er derfor interessant å se på forskjeller og likheter mellom modellene. I og med at det er store likheter mellom analysene Lundbeck har sendt inn i Storbritannia og Norge vil mange av forskjellene mellom PenTAGs modell og Lundbecks modeller være felles. En sammenlikning av PenTAGs og Lundbecks modeller kan fortelle oss noe om hvilke parametre og antagelser som i særlig grad påvirker resultatene. De viktigste forskjellene er oppsummert under. Behandlingen i NICE er ikke ferdig, men den såkalte Appraisal Committee har vurdert Lundbeck og PenTAGs modeller og innspill fra høringsinstansene. Deres kommentarer er også gjengitt nedenfor.

1. Antagelser om behandling og avbrytelse av behandling

PenTAG antar at 40 % starter modellen i institusjon. Videre antas det at behandlingen avsluttes ved mangel på respons og ved institusjonalisering. Dette er forskjellig fra Lundbecks modell hvor behandlingen avbrytes ved FTC. Appraisal Committee mener at for de 40 % som starter i institusjon i PenTAGs modell er det liten mulighet for å oppnå behandlingsgevinster av memantin slik modelleringen er gjort – dette kan ha undervurdert effekten av memantin (5).

2. PenTAG modellerer sykdomsutvikling og effekt via kognisjon og funksjon. Lundbeck via kognisjon, funksjon og atferd. De bruker også ulike skåringsinstrumenter (ADAS-cog vs MMSE og ADCS-ADL vs Barthel-ADL).

3. PenTAG modellerer sykdomsutvikling ut fra observasjonsstudien til Wollstoneholme (17) som inkluderte pasienter som ikke var behandlet med kolinesterasehemmere. Lundbeck bruker LASER-studien der hele 72 % av pasientene var behandlet med memantin og kolinesterasehemmere. Selv om Wollstoneholme var mindre og eldre anser Appraisal Committee denne som best egnet fordi den var lengre og ikke inkluderte pasienter som hadde fått kolinesterasehemmere eller memantin (18).

4. PenTAG har pre-institusjon og institusjon som tilstander. Lundbeck pre-FTC og FTC. Det siste er definerte ved at man bor i institusjon eller er avhengig av andre for omsorg.

5. I PenTAGs modell er hoppet i kostnader fra før institusjon til institusjon mye mindre enn spranget mellom preFTC og FTC hos Lundbeck. Det samme gjelder nytteforskjellen. Dette skyldes at PenTAG lar nyttetap og ressursbruk variere med tid til institusjonalisering som igjen gjespeiler alvorlighet av sykdommen. PenTAGs modell er dermed mindre dikotom. Hos Lundbeck er månedlige kostnader før FTC 724 £. Hos PenTAG avhenger kostnaden før institusjonalisering av alvorlighet men ligger mellom 1200 og 3000 £ per måned (19).

Forskjellen framgår klart av de to modellenes resultater (Lundbecks britiske og PenTAG) som er gjengitt i tabell 7.

Tabell 7. Nedbrytning av kostnader per pasient over 5 år på ressursbruk pre-FTC/pre-inst og FTC/Inst

	Lundbeck		PenTAG	
	Memantin	Ingen behandling	Memantin	Ingen behandling
Pre-inst	163 177	140 449	337 425	327 630
Inst	756 301	788 962	424 544	438 389
Forskjell	593 124	648 513	87 119	110 759

Der forskjellen mellom bruk av ressurser per pasient pre-FTC og FTC ligger rundt ca 500 000 kroner hos Lundbeck er den kun ca 100 000 kroner hos PenTAG.

PenTAGs nyttevekter er basert på samme studie som Lundbecks norske analyse. Studien målte livskvalitet ved EQ-5D TTO, EQ-5D VAS og ved et sykdomsspesifikt mål (QoL-AD) besvart av både pasientene og pårørende. Både PenTAG og Lundbeck bruker EQ-5D TTO verdier fra pårørende. Man bruker likevel ulike nyttevekter fordi man kategoriserer pasientene ulikt. Lundbeck slår alle pasienter i institusjon samt de utenfor institusjon som bedømmes som avhengige sammen i FTC. PenTAG inkluderer kun pasienter i institusjon. Nyttvekt i institusjon finner PenTAG å være 0,33 mot Lundbecks verdi på 0,26 for FTC. PenTAGs nyttevekter utenfor institusjon avhenger av MMSE, mens Lundbeck kun operer med ett gjennomsnittstall på 0,56 for alle i pre-FTC. Gjennomsnittet av PenTAGs nyttevekter utenfor institusjon ligger lavere enn Lundbecks tall for pre-FTC. Forskjellen mellom pre-institusjon og institusjon hos PenTAG blir dermed mindre enn forskjellen mellom preFTC og FTC hos Lundbeck. Dette er antagelig til fordel for memantin.

6. Lundbeck inkluderer tapt fritid og arbeidstid for pårørende noe PenTAG ikke gjør. De to analysene har dermed ulikt kostnadsperspektiv. Som del av det ulike kostnadsperspektivet inkluderer PenTAG også kun 72 % av institusjonskostnadene fordi de antar at pasientene dekker resten selv.

7. De to analysene bruker ulike effektdata. Lundbeck baserer seg på data fra en meta-analyse av 6 RCT på kognisjon, daglige gjøremål og atferd. Videre inkluderer Lundbeck data fra studier på kombinasjonsbehandling og bruker individdata fra studiene og ekskluderer pasienter med mild sykdom.

PenTAG ekskluderer 4 av studiene fordi de så på kombinasjonsterapi eller inkluderte mild sykdom og man ikke hadde tilgang til individdata. PenTAG ser kun på kognisjon og daglige gjøremål og bruker et annet mål på kognisjon (MMSE vs ADAS-cog). Appraisal Committee mente at selv om atferd kan bidra til institusjonalisering viser fjerning av atferd fra Lundbecks modell liten effekt på resultatene (5). At atferd ikke var inkludert i PenTAGs modell har derfor sannsynligvis i liten grad påvirket resultatene. Meta-analysen til Lundbeck bruker observed cases mens PenTAG bruker LOCF. Meta-analysen gjør imidlertid sensitivitetsanalyse med LOCF og finner omtrent samme resultater (2). Dette har derfor sannsynligvis liten betydning.

Appraisal Committee konkluderer med at memantin har effekt på kognisjon, funksjons, atferd og global vurdering selv om størrelsen er usikker. Appraisal Committee mente at fordi data fra pasienter med moderat til alvorlig AD i studier hvor man trengte individdata var ekskludert fra PenTAGs analyse kunne den undervurdere effekten og kostnadseffektiviteten (5). PenTAGs analyse har imidlertid etter Appraisal Committees mening den fordel at man ikke slår sammen effektdata for monoterapi og kombinasjonsterapi (5). Man konkluderer imidlertid med at kombinasjonsbehandling ikke er effektivt.

8. Resultatene i populasjon med moderat til alvorlig AD er forskjell. Ifølge PenTAGs analyse er det 38 % sannsynlighet for at memantin er mest kostnadseffektivt sammenliknet med standard omsorg ved betalingsvillighet på 30 000 £. PSA gir IKER på 36 900 £ eller 362 000 kroner per QALY vunnet. I en deterministisk analyse utsettes institusjonalisering med 23 dager og 0,013 QALY vinnes. Dette til en merkostnad av 3 971 kroner, noe som gir en kostnad per QALY på 315 000 kroner. Memantin gir

innsparinger i en institusjonalisert fase, men merutgiftene til legemidler og overvåking i fasen før institusjonalisering er noe høyere slik at man samlet sett får en merutgift. QALY-gevinsten oppnås i fasen før institusjonalisering fordi tid til institusjonalisering utsettes.

Lundbecks modell gir større behandlingseffekt i forsinkelse av FTC og derfor større QALY-gevinst. Lundbecks modell har høyere FTC kostnader og lavere pre-FTC kostnader slik at forsinkelse av FTC har høyere innvirkning på kostnader i Lundbecks modell. Dette resulterer i at Lundbecks modell gir totale innsparinger mens PenTAG finner totale merutgifter.

PenTAG beregner også kostnadseffektiviteten av Memantin vs. standard omsorg i subgruppen med alvorlig AD. Man fant her noe bedre kostnadseffektivitet med en kostnad per QALY på 26 500 £ eller 260 000 kroner. Resultatene må tas med forsiktighet da man ikke har effektdata fra denne subgruppen spesielt.

6.1.2 Legemiddelverkets vurdering

Lundbeck og PenTAGs analyser gir svært ulike resultater. Memantin kommer ut som dominant i Lundbecks analyse mens memantin gir en kostnad per QALY på 32 100 £ eller 315 000 2009-kroner i PenTAGs analyse.

Lundbecks analyse kan overvurdere kostnadseffektiviteten av følgende grunner:

Pasientene starter i Lundbecks modell behandlingen i pre-FTC og avbryter den når det når FTC. Dette er usikre antagelser. Hvis en andel av pasientene starter i FTC og fortsetter etter at de når FTC vil kostnadseffektiviteten antagelig bli lavere. Dette fordi det ville påløpe en behandlingkostnad samtidig som disse pasientene ikke vil få noen behandlingseffekt slik modellen er konstruert. PenTAG kjører sensitivitetsanalyser på andelen som starter behandling i institusjon og finner at dette kun har en liten påvirkning på kostnadseffektiviteten.

Både Lundbeck og PenTAG antar at memantin ikke påvirker dødeligheten. PenTAG kjører imidlertid sensitivitetsanalyser av sin modell som viser at denne antagelsen kan påvirke resultatene i stor grad. Når man antar at memantin også påvirker dødeligheten mer enn fordobles kostnad per QALY til nesten 66 000 £. Dette skyldes at selv om effekt på dødelighet gir større QALY-gevinst fordi memantin pasientene lever lengre øker kostnadene relativt sett enda mer. Det finnes imidlertid ingen data om effekten av memantin på dødelighet og det er vanskelig å anta som hovedalternativ at det påvirker dødeligheten.

Når det gjelder modellering av sykdomsutviklingen er det usikkerhet knyttet til denne bla fordi den er basert på en pasientpopulasjon som inkluderte mange pasienter med mild AD og hvor mange fikk behandling med kolinesterasehemmere. Kolinesterasehemmeres innvirkning på langtidsutviklingen av sykdommen er svært usikkert da det finnes lite data fra randomiserte kliniske studier utover 6 måneder. Hvis man skal anta noe ville det være rimelig å anta en langsommere sykdomsprogresjon ved behandling med kolinesterasehemmere. I så tilfelle vil valget av pasientpopulasjon antagelig ikke

være til fordel for memantin. PenTAG modellerer sykdomsutvikling basert på en populasjon som ikke er behandlet med kolinesterasehemmere og gir dermed en viss pekepinn på hvordan dette påvirker resultatene av modelleringen.

Pasientpopulasjonen som sykdomsutviklingen er modellert på bakgrunn av i Lundbecks modell inkluderte også pasienter med mild AD. En mulig antagelse er at dette fører til lengre tid til FTC, noe som gir større relativ behandlingseffekt. PenTAG observerer imidlertid at Lundbecks modell synes å gi raskere overgang til FTC enn pasientene i LASER-AD og at det er usikkert om modellen gjenspeiler kildedata på en korrekt måte. Dette er det motsatte av forventet. Effekten av inkludering av milde pasienter i grunnlaget for likningen for sykdomsprogresjon er derfor usikker. PenTAGs modell er basert på pasienter med moderat til alvorlig AD og gir en viss pekepinn på hvordan dette påvirker resultatene av analysen.

Når det gjelder effektestimaterne bruker Lundbeck individdata, ekskluderer pasienter med mild AD. Dette er generelt en fordel da pasientgrunnlaget blir større en visse man kun ser på studier som kun inkluderte pasienter med moderat til alvorlig AD.

Et annet viktig spørsmål knyttet til effektdataene er om man kan slå sammen data fra monoterapi og kombinasjonsterapi. Kan man anta at effekten er den samme i disse to gruppene? En indikasjon på dette er at det ikke var signifikant heterogenitet i meta-analyse for noen av effektmålene. Meta-analysen brukte imidlertid ikke LOCF. Når man så på LOCF var det en viss heterogenitet for atferd. Effekten virker dårligere i kombinasjonsstudiene. Dette kan overdrive kostnadseffektiviteten. Lundbeck kjører imidlertid sensitivitetsanalyser der LOCF er brukt og dette hadde liten innvirkning på resultatene.

Lundbecks analyse har et stort sprang mellom nytte og ressursbruk i pre-FTC og FTC. Det er antagelig betydelig spredning i både livskvalitet og ressursbruk blant pasienter i pre-FTC. Det er mulig at en gradering av nytte og kostnader i pre-FTC kan gi dårligere kostnadseffektivitet for memantin. PenTAGs graderer både nytte og ressurser i tilstanden før institusjonalisering basert på tid til institusjonalisering beregnet ut fra data om nytte og ressursbruk relatert til MMSE.

Måling av livskvalitet hos pasienter med AD er beheftet med stor usikkert pga pasientenes kognitive svikt. Lundbeck bruker verdier fra pårørende. Dette gir lavere verdier enn når pasientene selv spørsmålene. Dette er sannsynligvis til fordel for memantin. Det er imidlertid svært vanskelig å bedømme om det er pårørende eller pasientenes verdier som er mest korrekte å bruke. Også PenTAG bruker pårørendes verdier. Lundbeck varierer livskvalitetsvektene med +/- 20 % i sensitivitetsanalyser. Dette påvirker QALY-gevinsten med +/- 40 % og kan slik sett ha en del betydning for kostnadseffektiviteten. Så lenge Lundbeck finner at memantin er kostnadsbesparende påvirker det imidlertid ikke konklusjonen om at memantin er dominant. PenTAG gjør sensitivitetsanalyser der pasientenes livskvalitetsverdier brukes noe som gir dårligere kostnadseffektivitet for memantin fordi pasientenes verdier ligger høyere. Utslaget på resultatene er imidlertid moderate.

Kostnadene for tapt arbeidstid og fritid kan i Lundbecks modell være for høye. Sensitivitetsanalyser viser imidlertid at indirekte kostnader har liten betydning for modellens samlede resultater. Lundbecks institusjonskostnader er sannsynligvis noe for høye da man ikke trekker fra kostnader pasientene uansett ville hatt.

PenTAGs analyse kan undervurdere kostnadseffektiviteten av følgende grunner:

Pasienter som starter i institusjon har liten mulighet til å få gevinst av behandlingen slik modellen er konstruert. Dette kan undervurdere kostnadseffektiviteten.

PenTAG inkluderer effektdata fra færre pasienter fordi de ekskluderer flere studier og pasienter. Dette kan ha undervurdert effekten og kostnadseffektiviteten. PenTAG inkluderer heller ikke atferd, men sensitivitetsanalyser viser at dette sannsynligvis er av liten betydning.

PenTAG bruker helsetjenesteperspektiv og inkludere kun 72 % av institusjonelle kostnader. I forhold til Norge hvor vi bruker samfunnsperspektiv blir dermed institusjonskostnadene for lave. Videre er det også en mulighet for at forskjellen mellom de absolutte kostnadene i preFTC og FTC er høyere i Norge enn i Storbritannia bla som følge av høyere lønninger i Norge.

PenTAG inkluderer ikke tap av arbeidstid og fritid, men sensitivitetsanalyser viser at dette antagelig har relativt liten betydning for resultatene.

PenTAG vurderer følgende antagelser og datakilder som de viktigste for kostnadseffektivitetsresultaten i sin modell: antagelsen om effekten av memantin på dødelighet og antagelsene som andelen som avbryter behandlingen. Institusjonskostnader, effektestimater og nytteverdier ansees også som viktige. Bruk av nytteverdier fra pasientene gir dårligere kostnadseffektivitet fordi de ligger vesentlig høyere enn de som er basert delvis på verdier fra pårørende.

Samlet vurdering av usikkerhet knyttet til viktige antagelser og deres betydning for kostnadseffektiviteten

En vurdering av hvordan ulike antagelser har påvirket kostnadseffektivitetsestimater i Lundbecks analyse er oppsummert i tabell 8.

Tabell 8. Ulike antagelsers sannsynlig betydning for kostnadseffektivitetsestimater.

Antagelse	Effekt på kostnadseffektivitet	Betydning for estimatet
Alle starter i pre-FTC	+	Liten
Behandling avsluttes når man når FTC	+	Usikkert
Ingen diskontinuasjon	-	Stor
Ingen effekt på dødelighet	+	Stor
Sykdomsprogresjon basert på populasjon som har fått kolinesterasehemmere	-	Usikkert
Sykdomsprogresjon basert på populasjon med mild AD	Usikkert	Usikkert
Effektestimater basert på individdata	+	Stor
OC vs LOCF	+	Liten
Inklusjon av kombinasjonsstudier	-	Stor
Stort sprang mellom nytte og ressursbruk i pre-FTC og FTC	+	Stor
Livskvalitetsverdier fra pårørende	+	Moderat
For høye kostnader ved tapt arbeidstid og fritid	+	Liten
For høye institusjonskostnader	+	Stor

+ Overdriver sannsynligvis estimatet, - underdriver sannsynligvis estimatet

Av antagelser som sannsynligvis overdriver kostnadseffektiviteten vurderer Legemiddelverket at følgende kan ha stor betydning for estimatet: antagelsen om at alle avslutter behandling når de når FTC, ingen effekt på dødelighet, bruk av effektestimater basert på individdata, stort sprang mellom livskvalitet og ressursbruk i pre-FTC og FTC og høye institusjonskostnader. Av disse er det imidlertid vanskelig å benytte en annen antagelse når det gjelder effekt på dødelighet pga mangel på dokumentasjon. Når det gjelder effektestimater basert på individdata ser Legemiddelverket dette som positivt da det utvider pasientgrunnlaget og gir sikrere effektestimater. Utover dette kan også bruk av livskvalitetsdata fra pårørende ha overdrevet kostnadseffektiviteten noe men for pasienter med AD er det vanskelig å konkludere med om pasienter eller pårørende er riktig kilde.

Lundbeck gjør også noen antagelser som kan underdrive kostnadseffektiviteten. Det antas 100 % compliance noe som antagelig er for høyt. Dette gir antagelig netto en for dårlig kostnadseffektivitet fordi det gir en for høy legemiddelkostnader samtidig som mereffekten er modellert som en engangshendelse i starten av modellen og dermed ikke påvirkes av langsiktig compliance. Også i PenTAGs modell fører høyere andel som avbryter behandlingen til bedre kostnadseffektivitet for memantin. Videre gir antageligvis også inklusjon av kombinasjonsterapi et for lavt kostnadseffektivitetsestimert da effekten synes å være dårligere i disse studiene. Når det gjelder antagelsen om at alle avslutter behandling i FTV`C og modelleringen av sykdomsprogresjon er retningen på effekten av disse antagelsene usikre men de kan potensielt ha stor betydning for kostnadseffektivitetsestimert. PenTAG analyse gir imidlertid en viss sikkerhet for at de ikke vil føre til kostnadseffektivitetsestimater som overstiger det som vanligvis regnes som kostnadseffektivt.

Samlet sett vurderer Legemiddelverket det som sannsynlig at Lundbecks modell i betydelig grad overdriver kostnadseffektiviteten til memantin.

PenTAG lager en analyse som baserer seg på mange andre antagelser enn Lundbeck. Dette gir dermed en pekepinn om betydningen av de antagelsene som kan overdrive kostnadseffektiviteten i Lundbecks modell. Resultatene fra PenTAGs modell tyder på at andre antagelser på mange av områdene nevnt over ikke vil gi resultater som vanligvis ikke regnes som kostnadseffektive. Det er også sannsynlig at kostnadseffektiviteten i Norge er enda bedre enn vist i PenTAGs modell pga de lave institusjonskostnadene.

Etter Legemiddelverkets vurdering er det sannsynlig at Lundbecks analyse i betydelig grad overdriver kostnadseffektiviteten ved memantin. Det er likevel grunn til å tro at kostnad per QALY i en norsk sammenheng ligger noe lavere enn den som PenTAG kommer fram til. En kostnad på 300 000 kroner per QALY eller lavere vurderes vanligvis som kostnadseffektivt i Norge.

En subgruppeanalyse på pasienter med alvorlig AD gjort av PenTAG viser noe bedre kostnadseffektivitet selv om denne analysen er enda mer usikker.

Lundbeck gjør også en subgruppeanalyse på pasienter med atferdsforstyrrelser. Denne er meget knapt omtalt, men den eneste forskjellen fra hovedalternativet synes å være at det er lagt inn noe bedre effekt av memantin. Dette gir naturlig nok også bedre kostnadseffektivitet. Det var ca 1/3 av pasientene i den kliniske studien som tilhørte subgruppen med atferdsforstyrrelser. Effekten på kognisjon, daglige gjøremål og atferd var numerisk bedre i denne gruppen enn i hele populasjonen. Resultater av slike subgruppeanalyser bør imidlertid tolkes med forsiktighet. Etter Legemiddelverkets vurdering er det imidlertid sannsynlig at kostnadseffektiviteten i denne subgruppen er minst like god som for hele populasjonen.

7 BUDSJETTKONSEKVENSER

Tall fra Lysstrup (20) viser at ca 14 % av hjemmeboende personer med AD har alvorlig sykdom. Dette tilsvarer ca 3000 personer i 2015. Legemiddelverket har videre trukket fra de som får memantin på individuell refusjon i dag og antatt at ca 40 % av de potensielle brukerne av memantin vil ta det i bruk innen 2015. Dette gir en vekst på ca 700 pasienter som bruker memantin innenfor gruppen med alvorlig AD. Dette tilsvarer en merutgift for folketrygden på 3,7 mill. kroner i 2015 når vi tar hensyn til at hver pasient ifølge statistikk fra Reseptregisteret kun bruker ca ½ definert døgndose i gjennomsnitt per dag fordi mange pasienter kommer til eller faller fra i løpet av året.

Basert på tall fra Reseptregisteret antar Legemiddelverket at er ca 12 000 pasienter som fikk kolinesterasehemmere i 2009 og at dette antallet ikke vil stige fram mot 2015. Ut fra tall fra Lysstrup (20) antas det at ca 50 % eller 5 650 hadde moderat AD. Videre antas det at ca 35 % avbryter behandlingen med kolinesterasehemmere pga manglende effekt eller bivirkninger hvert år. Dette gir ca 2 000 pasienter i 2015 som er aktuelle for memantin. Av disse antas det at 40 % eller ca 800 personer vil ta det i bruk. Dette tilsvarer en merutgift for folketrygden på 4,2 mill. kroner i 2015.

Samlet anslås det at refusjon for memantin for pasienter med alvorlig AD eller moderat AD som ikke kan bruke kolinesterasehemmere vil føre til en merutgift for folketrygden på ca 8 mill. kroner i 2005.

Subgruppen med atferdsforstyrrelser antas å utgjøre ca 1/3 (andelen i meta-analysen med APS) av de med moderat til alvorlig AD. Dette tilsvarer en merutgift på 2,5 mill. kroner. Ifølge legemiddelforskriften har Legemiddelverket dermed myndighet til å ta opp memantin på blå resept for denne subgruppen.

Når det gjelder den resterende gruppen oversendes en innstilling til Helse- og omsorgsdepartementet.

8 KONKLUSJON

Legemiddelverket vurderer alzheimers demens som en alvorlig sykdom som krever langvarig behandling. Videre er det etter Legemiddelverkets vurdering sannsynlighetsovervekt for at memantin (Ebixa) er kostnadseffektivt for pasienter med alvorlig alzheimers demens og pasienter med moderat alzheimers demens som ikke tolererer kolinesterasehemmere eller hvor kolinesterasehemmere er kontraindisert. Dette omfatter etter Legemiddelverkets vurdering også subgruppen med atferdsforstyrrelser.

Legemiddelverket finner derfor at memantin (Ebixa) oppfyller de faglige kriteriene for opptak på blå resept (jf Legemiddelforskriften § 14-13) for pasientgruppene nevnt over. Siden merutgiftene for hele gruppen ved opptak blå resept antas å overstige 5 mill. kroner oversendes imidlertid refusjonssaken utover subgruppen med atferdsforstyrrelser til Helse- og omsorgsdepartementet.

Etter Legemiddelverkets vurdering er de faglige kriteriene for opptak på blå resept ikke oppfylt for bruk av memantin i kombinasjon med kolinesterasehemmere eller for pasienter med moderat alzheimers demens som kan bruke kolinesterasehemmere.

Statens legemiddelverk, 26-11-2010

Kristin Svanqvist (e.f.)
seksjonssjef

Lars Granum Pilar Martin
seniorrådgiver forsker

9 REFERANSER

1. Helse-og omsorgsdepartementet. Demensplan 2015: den gode dagen. http://www.regjeringen.no/upload/HOD/Vedlegg/Omsorgsplan_2015/Demensplan2015pdf. 2007.
2. Winblad B, Jones RW, Wirth Y, Stoffler A, Mobius HJ. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007;24(1):20-7.
3. Reisberg B, Doody R, Stoffler A, Schmitt F, Ferris S, Mobius HJ. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2003 Apr 3;348(14):1333-41.
4. Wimo A, Winblad B, Stoffler A, Wirth Y, Mobius HJ. Resource utilisation and cost analysis of memantine in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Pharmacoeconomics*. 2003;21(5):327-40.
5. NICE 2010. Alzheimer's disease - donepezil, galantamine, rivastigmine and memantin (review): appraisal consultation document. 2010.
6. Rive B, Le Reun C, Grishchenko M, Cochran J, Katona C, Livingston G, et al. Predicting time to full-time care in AD: a new model. *J Med Econ*. Jun;13(2):362-70.
7. Habermann S, Cooper C, Katona C, Livingston G. Predictors of entering 24-h care for people with Alzheimer's disease: results from the LASER-AD study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2009 Nov;24(11):1291-8.
8. Engedal K. Mortality in the elderly— A 3-year follow-up of an elderly community sample. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 1996;11(5):467-71.
9. Jonsson L, Eriksdotter Jonhagen M, Kilander L, Soinen H, Hallikainen M, Waldemar G, et al. Determinants of costs of care for patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006 May;21(5):449-59.
10. Jonsson L, Andreasen N, Kilander L, Soinen H, Waldemar G, Nygaard H, et al. Patient- and proxy-reported utility in Alzheimer disease using the EuroQoL. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2006 Jan-Mar;20(1):49-55.
11. Livingston G, Katona C, Roch B, Guillaume C, Rive B. A dependency model for patients with Alzheimer's disease: its validation and relationship to the costs of care--the LASER-AD Study. *Curr Med Res Opin*. 2004 Jul;20(7):1007-16.
12. Samdal K, Hagen G, Flem E, Klemp M. Kostandseffektivitet av å inkludere vaksinasjon mot rotavirus i det norske barnevaksinasjonsprogrammet. Rapport Nr 31-2009 Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2009. 2009.
13. Direktoratet for arbeidstilsynet. Samfunnsøkonomiske kostnader av arbeidsrelatert astma. Notat, april 2008. 2008.
14. Ramjerdi F, Rand L, Sætermo IF, Sælensminde K. The Norwegian Value of Time Study. TØI Rapport 379. 1997.
15. NOU 1998:16. Nytte-kostnadsanalyser. 1998.
16. SSB. Forbruksundersøkelsen 2007-2009. <http://www.ssb.no/emner/05/02/fbu/>. 2010.
17. Wolstenholme J, Fenn P, Gray A, Keene J, Jacoby R, Hope T. Estimating the relationship between disease progression and cost of care in dementia. *Br J Psychiatry*. 2002 Jul;181:36-42.
18. Burslem. Technologies for the prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. NICE. 2006.

19. Bond M et. al. The effectiveness and cost-effectiveness of donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (review of TA111): a systematic review and economic model. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12248/51056/51056pdf>. 2010.
20. Lystrup LS, Lillesveen B, Nygard AM, Engedal K. [Public social health services to demented persons living at home in Norway]. Tidsskr Nor Laegeforen. 2006 Aug 10;126(15):1917-20.