

# Refusjonsrapport – Neupro (rotigotin) til behandling av Parkinson i senere stadier

## 1 OPPSUMMERING

### Formål:

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

### Medisinsk godkjent indikasjon:

Neupro er indisert for behandling av tegn og symptomer på tidlige stadier av idiopatisk Parkinsons sykdom, som monoterapi (dvs. uten levodopa) eller i kombinasjon med levodopa, dvs. gjennom hele sykdomsforløpet til sene stadier der effekten av levodopa avtar eller varierer og det oppstår fluktuasjoner i terapeutisk effekt ("end of dose" – eller "on-off"-fluktuasjoner).

Rotigotin har tidligere fått innvilget refusjon for tidligere stadier av Parkinsons sykdom. I denne rapporten vurderes refusjonsgrunnlaget for senere stadier av sykdommen.

### Refusjon er søkt med følgende informasjon:

#### Refusjonsberettiget bruk:

Neupro er indisert for behandling av tegn og symptomer på tidlige stadier av idiopatisk Parkinsons sykdom, som monoterapi (dvs. uten levodopa) eller i kombinasjon med levodopa, dvs. gjennom hele sykdomsforløpet til sene stadier der effekten av levodopa avtar eller varierer og det oppstår fluktuasjoner i terapeutisk effekt ("end of dose" - eller "on-off"-fluktuasjoner).

#### Refusjonskoder:

ICPC			ICD		
Kode	Tekst	Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
N87	Parkinsons sykdom		G20	Parkinsons sykdom	

### Bakgrunn:

Parkinsons sykdom er en progressiv degenerativ nervesykdom. Sykdommen er et resultat av celledød i flere deler av kroppens nervesystem, og følgelig blir en rekke funksjoner påvirket. Parkinsons sykdom er en kronisk lidelse der pasientene med tiden blir verre. Alvorlighetsgrad og sykdomsutvikling varierer fra person til person, men sykdommen representerer et betydelig handikap for pasienten og deres pårørende. Sykdommen kan også medføre høye samfunnsøkonomiske kostnader på grunn av et betydelig pleiebehov hos mange med langtkommen sykdom.

Parkinsons sykdom rammer ca 1 prosent av befolkningen over 50 år. Forekomsten er noe høyere hos personer over 70 år, og noe hyppigere hos menn enn hos kvinner. Totalt

*Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse*

er det ca 8000 som har Parkinsons sykdom i Norge. Gjennomsnittlig debutalder er ca 60 år, men sykdommen kan i sjeldne tilfeller oppstå allerede i 30-40 års alder.

Det finnes i dag ingen behandling som kan helbrede Parkinsons sykdom, men moderne behandling har bedret pasientenes livskvalitet og redusert dødeligheten. Pasienter kan tilbys ulike behandlinger i form av legemidler, kirurgiske inngrep og fysioterapi. Valg av behandling avhenger av pasientens alder og sykdomsutvikling.

Rotigotin tilhører klassen selektive, ikke-ergoline dopaminagonister. Rotigotin imiterer dopaminets virkning, og er en viktig transmittorsubstans i de deler av hjernen som kontrollerer bevegelse og koordinasjon. Rotigotin viser strukturell likhet med dopamin og apomorfin, og stimulerer hjernen på en tilsvarende måte som dopamin. Følgelig kan pasienter lettere få bevegelseskontroll og mindre symptomer som tretthet og stivhet. Rotigotin administreres som et plaster, og det aktive stoffet tas opp i blodet via huden.

I 2006 innvilget Legemiddelverket refusjon for Neupro for behandling av Parkinsons sykdom i tidlige stadier av sykdommen. Vedtaket var tidsbegrenset og gjaldt til 01-01-2012. Innen 01-06-2011 skulle refusjonssøker sende inn en ny legemiddeløkonomisk analyse. Som følge av usikkerhet knyttet til refusjonsverdigheten for rotigotin ble også døgnprisen for rotigotin koblet til døgnprisen for ropinirol.

I denne rapporten vurderes refusjonsgrunnlaget for senere stadier av sykdommen.

### **Resultat:**

Søker har benyttet en kostnad-effekt analyse, basert på en Markovmodell. Markovmodellen skal illustrere mulig sykdoms- og behandlingsutvikling over tid. Formålet med modellen / den helseøkonomiske analysen er å beregne forskjell i kostnad per kvalitetsjusterte leveår ved å behandle pasienter med Parkinsons sykdom med rotigotin i stedet for ropinirol eller pramipexol.

Analysen viser at behandling med rotigotin gir flere QALYs enn ropinirol, men færre QALYs enn pramipexol. Totale kostnader var lavere for behandling med rotigotin enn for de to sammenligningsalternativene. Dette betyr at rotigotin er dominant overfor ropinirol. Rotigotin er rimeligere og har litt dårligere effekt enn pramipexol og kommer ut med en besparelse per tapte QALY på NOK 274 594.

Resultatene er beheftet med vesentlig usikkerhet og noe av denne usikkerheten er undersøkt i enveis- og probabilistiske sensitivetsanalyser. Analysene viser blant annet at resultatene er robuste med hensyn på effekt og nytte, men at de er følsomme for endringer i legemiddelkostnadene.

**Vedtak:**

*Statens legemiddelverk vedtar at Neupro (rotigotin) innvilges refusjon etter § 2 som kombinasjonsbehandling med levodopa for behandling av tegn og symptomer på senere stadier av idiopatisk Parkinsons sykdom.*

Med følgende forbehold:

- Vedtaket er tidsbegrenset frem til 01-01-2012.
- Tre måneder etter at ropinirol eller pramipexol får generisk konkurranse og trinnpris, men uansett senest innen 01-06-2011, skal refusjonssøker sende inn ny legemiddeløkonomisk analyse av rotigotin.

**INNHold**

<b>1</b>	<b>OPPSUMMERING</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>SØKNADSLOGG</b> .....	<b>5</b>
<b>3</b>	<b>PARKINSONS SYKDOM</b> .....	<b>6</b>
3.1	EKSISTERENDE BEHANDLINGSMULIGHETER .....	8
<b>4</b>	<b>BEHANDLING MED ROTIGOTIN (NEUPRO)</b> .....	<b>9</b>
4.1	MEDISINSK GODKJENT INDIKASJON .....	9
4.2	VIRKNINGSMEKANISME .....	9
4.3	EFFEKTSTUDIER .....	9
4.4	BIVIRKNINGER .....	23
4.5	DOSERING .....	24
<b>5</b>	<b>EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV ROTIGOTIN (NEUPRO)</b> .....	<b>24</b>
5.1	REFUSJONSSØKNADENS MODELL- OG METODEAPPARAT .....	24
5.2	HELSEEFFEKTER, HELSEGEVINST VED ULIKE BEHANDLINGSMULIGHETER .....	25
5.2.1	<i>Overgangssannsynligheter</i> .....	25
5.2.2	<i>Dødelighetsdata</i> .....	25
5.2.3	<i>Etterlevelse</i> .....	26
5.2.4	<i>Forholdet mellom H&amp;Y og UPDRS</i> .....	26
5.2.5	<i>Nytte</i> .....	28
5.3	ANALYSENS KOSTNADSPERSPEKTIV .....	29
5.4	RESSURSBRUK.....	29
5.5	KOSTNADER .....	31
5.6	SAMMENLIGNING AV KOSTNADSSIDEN VED BEHANDLINGSMULIGHETERNE .....	32
5.7	DISKONTERING AV HELSEEFFEKTER OG KOSTNADER .....	32
5.8	LEGEMIDDELETS KOSTNADSEFFEKTIVITET.....	32
5.8.1	<i>Behandling i fremskredne stadier</i> .....	33
5.8.2	<i>Behandling i alle sykdomsstadier</i> .....	34
5.9	SENSITIVITETSANALYSE.....	35
5.9.1	<i>Deterministiske univariate sensitivitetsanalyser:</i> .....	35
5.9.2	<i>Probabilistiske multivariate sensitivitetsanalyser</i> .....	37
<b>6</b>	<b>DISKUSJON</b> .....	<b>38</b>
6.1	MIXED TREATMENT COMPARISON (MTC) .....	38
6.1.1	<i>Heterogenitet mellom studiene i metaanalysen</i> .....	38
6.1.2	<i>Sensitivitetsanalyser på elementer i metaanalysen</i> .....	39
6.2	FORHOLDET MELLOM UPDRS OG H&Y .....	41
6.3	NYTTE.....	42
6.4	KOSTNADER OG RESSURSBRUK .....	45
6.5	BETYDNINGEN AV DYSTONI, DEMENS OG DEPRESJON.....	46
6.6	DOSER.....	46
6.7	ETTERLEVELSE.....	47
6.8	RESULTATER I SCENARIET DER PASIENTENE BEHANDLES MED ROTIGOTIN I ALLE STADIER .....	47
<b>7</b>	<b>KONKLUSJON OG VEDTAK</b> .....	<b>48</b>
<b>8</b>	<b>REFERANSER</b> .....	<b>50</b>

## 2 SØKNADSLOGG

Refusjonssøker:	Schwarz Pharma Ltd. Shannon, Industrial Estate Co. Clare Irland
Preparat:	Neupro
Virkestoff:	Rotigotin
Indikasjon:	Neupro er indisert for behandling av tegn og symptomer på tidlige stadier av idiopatisk Parkinsons sykdom, som monoterapi (dvs. uten levodopa) eller i kombinasjon med levodopa, dvs. gjennom hele sykdomsforløpet til sene stadier der effekten av levodopa avtar eller varierer og det oppstår fluktuasjoner i terapeutisk effekt ("end of dose" – eller "on-off"-fluktuasjoner).
ATC-nr:	N04BC09
Søknadsprosess:	Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 05-07-2007 Saksbehandling startet: 12-07-2007 Opphold i saksbehandlingen 1: 14-12-2007 til 11-03-2008 Opphold i saksbehandlingen 2: 11-04-2008 til 23-04-2008 Opphold i saksbehandlingen 3: 22-05-2006 til 11-06-2008 Vedtak fattet: 16-07-2008 Saksbehandlingstid: 250 dager

### 3 PARKINSONS SYKDOM

Parkinsons sykdom er en progressiv degenerativ nervesykdom. Sykdommen er et resultat av celledød i flere deler av kroppens nervesystem, og følgelig blir en rekke funksjoner påvirket. Parkinsons sykdom er en kronisk lidelse der pasientene med tiden blir verre. Alvorlighetsgrad og hvor raskt sykdommen utvikler seg varierer fra person til person, men sykdommen representerer et betydelig handikap for pasienten og deres pårørende. Sykdommen har også store samfunnsøkonomiske konsekvenser på grunn av et betydelig pleiebehov hos mange med langtkommen sykdom.

#### *Symptomer*

Parkinsons sykdom skyldes i hovedsak for liten produksjon av dopamin i hjernesenteret "den sorte substans" (substantia nigra). Den lave produksjonen skyldes tap av celler i dette området. Man antar at det tar flere år fra tap av slike celler begynner til symptomene utvikles. Hos to av tre debuterer sykdommen med lett skjelving i hviletilstand i en kroppshalvdel (hviletremor). Etter hvert utvikler det seg typiske tegn som "maskeansikt" (reduert ansiktsmimikk), fremoverlutende kroppsholdning og korte, trippende skritt ved gange. Stemmen kan bli lavere og mindre kraftfull, og problemer med artikulasjonen er vanlig. Ustøhet, dårlig balanse og tendenser til å falle er vanligvis tegn som først opptrer etter en tids sykdom. Dette gjelder også dårligere bevegelighet (akinesi) og alvorlig bevegelsesinnskrenkning som immobilitet. I tillegg kan sykdommen bringe med seg en rekke ikke-motoriske plager som depresjon, psykiske forandringer, søvnproblemer, generell tretthetsfølelse, blæreforstyrrelse, demens og annet (1).

#### *Etiologi*

Årsaken til Parkinsons sykdom er i de aller fleste tilfeller ukjent. Likevel oppfatter nå spesialistmiljøet at sykdommen synes å være multifaktoriell (2). Alder er den viktigste risikofaktoren, i tillegg er listen av foreslåtte miljøfaktorer lang. Nyere genetisk forskning tyder imidlertid på at genetiske årsaker med sikkerhet ligger til grunn for sykdommen hos en del pasienter (3).

#### *Forekomst*

Parkinsons sykdom rammer ca 1 prosent av befolkningen over 50 år. Forekomsten er noe høyere hos personer over 70 år (4). Totalt er det ca 8000 som har Parkinsons sykdom i Norge. Gjennomsnittlig debutalder er ca 60 år, men sykdommen kan i sjeldne tilfeller oppstå allerede i 30-40 års alder.

### *Diagnostikk*

Diagnosen Parkinsons sykdom stilles ved at legen får en beskrivelse av symptomene og gjennom en nevrologisk undersøkelse. Diagnosen bør stilles av nevrolog, og selv da kan diagnosen være ukorrekt i opptil 25 prosent av tilfellene. To av de fire hovedsymptomene må påvises før diagnosen Parkinsons sykdom kan stilles: dårlig bevegelighet (akinesi), stivhet (rigiditet), skjelving (tremor) og postural instabilitet/endret kroppsholdning. Ved diagnostisering er det i tillegg til alder viktig å vektlegge forekomst av hviletremor, effekt av medikamenter, påvisning av demens eller andre autonome forstyrrelser. I enkelte tilfeller vil det være nødvendig med røntgenundersøkelse av hodet, for å utelukke annen sykdom (2, 4).

### *Instrumenter for å vurdere alvorlighetsgrad av sykdom*

Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) og Hoehn og Yahr (H&Y) er de to mest brukte instrumenter for å vurdere alvorlighetsgrad og utvikling av plagene ved Parkinsons sykdom. Refusjonssøker har benyttet begge instrumenter i søknaden. I det følgende gis en kort beskrivelse av instrumentene.

#### Hoehn og Yahr (H&Y)

Skalen er inndelt i fem stadier (de to første betegnes tidlige stadier, mens de tre resterende betegnes senere stadier):

- Stadium 1: Kun symptomer på den ene siden av kroppen, pasienten trenger ikke hjelp i hverdagen.
- Stadium 2: Symptomer i begge kroppshalvdeler, pasienten trenger hjelp i enkelte situasjoner.
- Stadium 3: Tegn på nedsatt motorisk refleks, pasienten er fortsatt i stand til å klare seg selv, men kan trenge noe hjelp til daglige gjøremål. Funksjonsnedsettingen er mild til moderat.
- Stadium 4: Sykdommen er etablert, pasienten kan fortsatt gå selv, men trenger mye hjelp.
- Stadium 5: Pasienten kan ikke bevege seg uten hjelp og har en alvorlig funksjonsnedsettelse.

#### Unified Parkinson Disease Rating Scale

UPDRS er det vanligste og mest brukte instrumentet for å vurdere plager og behandlingseffekt ved Parkinsons sykdom. Instrumentet er en samling av flere metoder og består av fem deler:

- Del I – Måler de psykiske aspekter ved sykdommen og/eller behandlingen.
- Del II – Måler det daglige aktivitetsnivå (Activities of daily life, ADL).
- Del III – Måler den motoriske funksjonsevne og kliniske symptomer.
- Del IV – Måler komplikasjoner ved behandlingen, eksempelvis fluktuasjoner og dyskinesier
- Del V – Måler Hoehn og Yahr stadiene. Er primært en beskrivelse av de ulike sykdomsstadier og er mindre sensitiv.

Disse delene vurderes på intervju. Total UPDRS skår for monoterapi består av summen av del I, II og III. En skår på null poeng betyr ingen tap av funksjonsevne og 176 poeng betyr alvorlig tap av funksjonsevne. For kombinasjonsterapi er del IV lagt til. Del IV består av 11 spørsmål og pasienten kan skåre mellom null og 23 poeng. Dette betyr at en Parkinson pasient i kombinasjonsterapi kan totalt skåre mellom 0 og 199 poeng, hvor 199 er den verste tenkelige tilstanden.

### 3.1 Eksisterende behandlingsmuligheter

Det finnes i dag ingen behandling som kan helbrede Parkinsons sykdom, men moderne behandling har bedret pasientenes livskvalitet og redusert dødeligheten. Pasienter kan tilbys ulike behandlinger i form av legemidler, kirurgiske inngrep og fysioterapi. Valg av behandling avhenger av pasientens alder og sykdomsutvikling. Vi vil her kun omtale legemiddelbehandling.

Verken i Norge eller internasjonalt synes det å være enighet om når symptomatisk behandling av Parkinsons sykdom bør startes, og hvilke medikamenter som initialt skal velges (2, 5, 6). Likevel er den generelle oppfatningen at medikamentell behandling bør utsettes om sykdommen ikke innebærer et vesentlig sosialt funksjonstap. Hvor stort funksjonstap som kan tolereres avhenger av pasientens livssituasjon. Behandling bør startes tidligere hos en pasient som er i arbeid og trues av arbeidsuførhet, enn hos en pensjonist, men dette vurderes individuelt.

#### *Nevroproteksjon*

Det har vært forsøkt ulike tilnærminger for å bremse den pågående nerveødeleggelsen ved nevroproteksjon. Selegelin er til nå den substans som er mest undersøkt med tanke på dette. Langtidsstudier av behandling med selegelin i tidlig fase av sykdomsforløpet har vist klare fordeler blant annet ved at pasienter har mindre uførhet og mindre behov for levodopa. Dessuten synes pasientene å ha mindre risiko for å utvikle motoriske fluktuasjoner (2, 7).

#### *Levodopa og dopaminagonister*

Levodopa med karboksylasehemmer har best effekt og minst bivirkninger (2, 4-6). Levodopa finnes både som vanlige tabletter og depottabletter. Behandling med levodopa kan medføre økt risiko for motoriske komplikasjoner ved langvarig bruk (8). Derfor ønsker mange å utsette behandling med levodopa lengst mulig. Dopaminagonister er derfor anbefalt av de fleste nevrologer som førstevalg hos yngre pasienter (2). Det finnes i dag fem dopaminagonister i Norge; rotigotin, ropinirol, pramipexol, kabergolin og bromokriptin. Legemidlene imiterer dopaminets effekt. Både effekt og bivirkningsforekomst varierer mellom de ulike dopaminagonistene. Generelt bør dopaminagonister uten ergotbivirkninger foretrekkes (rotigotin, ropinirol, pramipexol).



## 4 BEHANDLING MED ROTIGOTIN (NEUPRO)

Parkinsons sykdom er en kronisk progredierende nevrodegenerativ sykdom. Dette innebærer at pasientens plager øker, samt at patologiske forandringer i hjernen blir mer uttalte over tid. Kliniske studier har vist at perorale dopaminagonister gir lavere forekomst av stivhet (dyskinesi) og motoriske forstyrrelser hos pasienter med tidlig Parkinsons sykdom sammenlignet med levodopabehandling (9, 10). Rotigotin er en selektiv dopaminagonist som gis via huden gjennom et plaster.

### 4.1 Medisinsk godkjent indikasjon

Neupro er indisert for behandling av tegn og symptomer på tidlige stadier av idiopatisk Parkinsons sykdom, som monoterapi (dvs. uten levodopa) eller i kombinasjon med levodopa, dvs. gjennom hele sykdomsforløpet til sene stadier der effekten av levodopa avtar eller varierer og det oppstår fluktuasjoner i terapeutisk effekt ("end of dose" – eller "on-off"-fluktuasjoner) (11).

### 4.2 Virkningsmekanisme

Rotigotin er en ny kjemisk substans som tilhører klassen selektive, ikke-ergoline dopaminagonister. Rotigotin imiterer dopaminets virkning, og er en viktig transmittorsubstans i de deler av hjernen som kontrollerer bevegelse og koordinasjon. Rotigotin viser strukturlikhet med dopamin og apomorfin, og stimulerer hjernen på en tilsvarende måte som dopamin. Følgelig kan pasienter lettere få bevegelseskontroll og mindre av symptomer på treghet og stivhet. Rotigotin administreres som et plaster, og det aktive stoffet tas opp i blodet via huden. Bakgrunnen for at legemidlet gis via et transdermalt system (plaster) er for å kunne oppnå stabil konsentrasjon i blodet gjennom døgnet, slik at sykdomssymptomene blir mindre (11).

### 4.3 Effektstudier

Effektdataene søknaden og den legemiddeløkonomiske modellen bygger på kommer fra resultatene til en mixed treatment comparison (MTC), en form for meta-analyse der det benyttes effektdata både fra direkte og indirekte sammenligninger mellom de relevante behandlingsalternativene. Hovedfordelen ved bruk av MTC er at, gitt at vi er interessert i forskjellene mellom behandling A og B, kan både direkte og indirekte sammenligninger (dvs. A mot B, A mot C og B mot C) inneholde relevante data om forskjellene mellom A og B. Dataene fra de indirekte sammenligningene kan dermed lede til mer presise effektestimater og høyere teststyrke.

Søkeren benyttet også MTC pga. mangel på direkte sammenligninger mellom ropinirol og rotigotin for Parkinson-pasienter i fremskredne stadier.

MTC-sammenstillingen har følgende effektmål:

- UPDRS II (Activities of Daily Live eller ADL)
- UPDRS III (Motor)
- Dyskinesier (3-måneders prevalens)
- Off-tid (antall timers reduksjon i off-tid, som er tiden der behandlingseffekten uteblir)
- Andre sikkerhetsparametere som bivirkninger og uønskede komplikasjoner.
  - o Forstyrrelser i nervesystemet: Hodepine, svimmelhet og skjelving
  - o Psykiatriske og kognitive forstyrrelser: Søvnløshet, søvnighet, depresjon, angst og hallusinasjoner.
  - o Gastro-intestinale komplikasjoner: Kvalme, oppkast, forstoppelse, dyspepsi og diaré.
  - o Hudreaksjoner (relatert til plaster formuleringen)

Studier inkludert i MTC:

Firmaet gjennomførte et litteratursøk i Medline og EMBASE etter en forhåndsbestemt søkestrategi basert på blant annet sykdom, type av behandling, terapiområde, publikasjonsdato, type studie og en kombinasjon av disse.

Flere av studiene som ble funnet i det første trinnet ble ekskludert ut ifra beskrivelsen i sammendraget. Visse eksklusjonsregler gikk for eksempel ut på å ikke inkludere metaanalyser, lederartikler, ikke-farmakologiske intervensjoner, upubliserte studier, publiserte sammendrag, studier som ikke handlet om behandling av Parkinson, og studier med mindre enn totalt 10 pasienter.

Artiklene som ikke ble ekskludert ble dermed tatt med i neste runde, der firmaet foretok en fullstendig gjennomgang av studiene. De studiene som oppfylte visse inklusjonskriterier ble benyttet i MTC. Disse kriteriene var:

- Om studien er en randomisert klinisk studie (bare fase III- og IV-studier ble inkludert)
- Om den er en overkryssningsstudie (cross-over study) der dataene er publisert etter den første randomiseringen.
- Om studien rapporterer effektmål. Minst ett objektive effektmål eller ett objektive sikkerhetsmål måtte være rapportert.
- Om studien inkluderer visse legemiddelgrupper. De gruppene som måtte være med i studiene var: L-dopa/carbidopa, L-dopa/Benserazide eller dopaminagonister (ropinirol, pramipexol)

Listen på neste side er hentet fra søknaden og oppsummerer studiene som oppfylte inklusjonskriteriene og dermed ble benyttet i MTC:

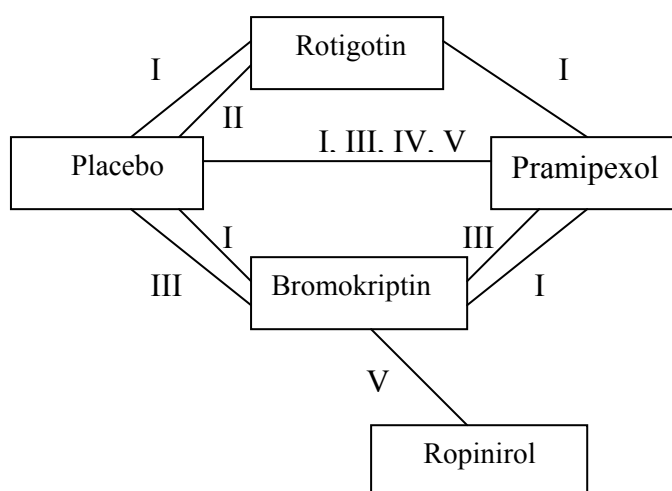
**Table 33. Summary table 1 of the RCTs of combotherapy (late PD)**

Reference	Guthman et al 1997 Neurology 49(9)	Mizuno 2003, Movement disorders 18(10)	SP 650	SP 515	Brunt et al 2002	Pogarell et al 2002
Description	Pranipexole + Ldopa vs Bromocriptine+ Ldopa vs placebo+Ldopa	Pranipexole+Ldopa vs Bromocriptine+Ldopa vs Placebo+Ldopa	Rotigotine (18mg or 27mg) + Ldopa vs Placebo+Ldopa	Rotigotine + Ldopa vs Placebo+Ldopa vs Pranipexole+Ldopa	Ropinrole + Levodopa vs Bromocriptine + Levodopa	Pranipexole+ Levodopa vs. Placebo+Levodopa
Therapy	combination therapy	combination therapy	combination therapy	combination therapy	combination therapy	combination therapy
HY stages	II, III, IV ON	Advanced PD	Advanced stage	Advanced stage	II,III,IV	I,II,III,IV
Mean duration of the disease(m)	7 y (median)	5.19 y		na	Group A: Ro: 5.9 y and Br: 6.0 y; Group B: Ro:8.5 y and Br: 9.5 y; Group C: Ro: 9 y and Br: 9.3 y	6.3 y
Design	RCT double blind placebo-controlled multicenter Pranipexole =79 Bromocriptine= 84 Placebo=83	RCT double blind placebo controlled parallel group study. Pranipexole= 102 Bromocriptine= 104 Placebo=107 (FAS analysis)	RCT double blind placebo-controlled multicenter multinational Placebo = 120 Rotigotine 18mg = 118 Rotigotine 27mg = 111	RCT Placebo =101 rotigotine =204 Pranipexole = 506	RCT multicentre, double blind, parallel group study. Ropinrole: 367 Bromocriptine: 188	RCT double blind placebo-controlled multicentre, parallel group study. Pranipexole: 44 Placebo: 40
Time horizon(months)	up to 9 months and 11 days	3 months	6 months	6 months	6 months	Trial duration up to 3 month
Geographic regions included	34 centers: Europe and Canada	37 sites in Japan			66 centres in Europe, Israel, South Africa and Canada	4 study sites in two European countries
% Female					Group A: 40.4% Group B: 26.9% Group C: 36.7%	
Mean age	36.6%	52.7%		na	65.83	23.0%
Ethnicity	na	na	na	na	65.83	63.6
Main Efficacy Endpoints	1. UPDRS 2. Modified HY both at on and off (tother scales) 3. Off / On times 4. QoL scores 5. safety, tolerability (AEs)	1. UPDRS 2. HY stage at on and at off + other scales 3. Clinical global impression on efficacy 4. safety, tolerability (AEs)	1. Off/on times 2. dyskinesia 3. safety, tolerability (AEs)	1. Off/on times 2. UDPRS 3. dyskinesia 4. safety, tolerability (AEs)	1. Reduction in L-dopa dose after titration phase 2. UPDRS motor score 3. Awake time spend "off" 4. CGI	1. Tremor score 2. Single UPDRS tremor items 3. UPDRS III/IV scores 4. Patients' diaries 5. Long term EMG 6. Global assessment

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse

For å foreta en MTC trengs det et sammenhengende nettverk av sammenligninger, dvs. at for enhver behandling finnes det et kjede av parsammenligninger som kobler den aktuelle behandlingen til de andre alternativene. Diagrammet nedenfor viser nettverket av sammenligninger søkeren benyttet i sin søknad:

**Diagram 1: Nettverk av sammenligninger i MTC**



Hver av de nummererte linjene representerer en direkte sammenligning. Unntaket er sammenligningen mellom placebo og pramipexol, som er undersøkt i totalt fire studier selv om det bare vises en linje. Romertallene står for hvilken studie som inkluderer den relevante sammenligningen. Disse studiene er:

- I: SP 515
- II: SP 650
- III: Guttman et al (12)
- IV: Mizuno et al. (13)
- V: Pogarell et al. (14)
- VI: Brunt et al. (15)

Nedenfor gis et sammendrag av de seks studiene:

#### Studie 515 og studie 650

Begge studier er fase III pivotale studier som evaluerte effekt, sikkerhet og tolerabilitet av rotigotin via huden gjennom et plaster, i kombinasjon med levodopa hos Parkinson-pasienter i avanserte stadier. Sammenligningsalternativet er placebo + levodopa i SP 650, og både placebo + levodopa og pramipexol + levodopa i SP 515. Begge studier har en randomisert, dobbelt-blind, placebo-kontrollert og parallell design.

For å bli inkludert i studien måtte Parkinsons sykdom være diagnostisert for mer enn tre år siden. Pasienter i SP 650 fikk en stabil dose på minst 200 mg levodopa per dag, mens pasienter i SP 515 fikk 300 mg levodopa per dag i minst 28 dager før starten av studien. Pasientene befant seg i enten stadie II, III eller IV i H&Y-skalaen, både i on- og off-tid,

Primært endepunkt var responsraten ved studieslutt. Responsraten ble definert som andelen pasienter som har opplevd en nedgang i opplevd off-tid på 30 % eller mer. Sekundære endepunkter var bl.a. absolutte endringer i off-tid, UPDRS II-ADL, UPDRS III-Motor, UPDRS IV-Impairment og EuroQoL (det siste bare i SP 650).

I tabellen under vises resultatene fra studiene:

**Tabell 1: Resultater fra SP 650 og SP 515. Primær endepunkt: Responsrater**

	SP 650			SP 515		
	Placebo + levodopa	Rotigotin 18 mg/dag + levodopa	Rotigotin 27 mg/dag + levodopa	Placebo + levodopa	Rotigotin + levodopa	Pramipeksol + levodopa
<b>n</b>	119	113	109	100	201	200
<b>Andel pasienter som opplever 30 % reduksjon eller mer i off-tiden</b>	34%	57%	55%	35%	60%	67%
<b>Forskjell med placebo</b>		22.2%	20.6%		24.7%	32%
<b>95 % KI</b>		(9.7%, 34.7%)	(7.9%, 33,3%)		(13.2%, 36.3%)	(20.6%, 43.4%)
<b>p-verdi</b>		p<0.001	p<0.001		p<0.001	p<0.001
<b>Forskjell mellom aktive behandlinger</b>			-2%		-7.3%	
<b>95 % KI</b>			(-14.6%, 11.5%)		(-16.7%, 2.1%)	

Tabell 2: Sekundære endepunkt: Absolutt endring i "off"-tid (i antall timer)

	SP 650			SP 515		
	Placebo + levodopa	Rotigotin 18 mg/dag + levodopa	Rotigotin 27 mg/dag + levodopa	Placebo + levodopa	Rotigotin + levodopa	Pramipeksol + levodopa
<b>n</b>	119	113	109	100	201	200
<b>Off-tid (antall timer)</b>						
Baseline	6.4	6.8	6.3	6.6	6.2	6
Behandlingslutt	5.5	3.6	3.5	5.5	3.8	3.3
Endring	-0.9	-2.7	-2.1	-0.88	-2.46	-2.81
<b>Forskjell med placebo</b>		-1.8	-1.2		-1.58	-1.94
<b>95 % KI</b>		(-2.6, -1)	(-2, -0.4)		(-2.27, -0.9)	(-2.63, -1.25)
<b>p-verdi</b>		p<0.001	p=0.003		p<0.0001	p<0.0001
<b>Forskjell mellom aktive behandlinger</b>			-0.6			-0.35
<b>95 % KI</b>			(-0.29, 1.49)			(-0.91, 0.21)

Tabell 3: Andre sekundære endepunkter: Absolutt endring i UPDRS-II, UPDRS-III og "on"-tid med dyskinesier (antall timer per dag)

	SP 650			SP 515		
	Placebo	Rotigotin 18 mg/dag	Rotigotin 27 mg/dag	Placebo	Rotigotin	Pramipeksol
<b>n</b>	119	113	109	100	201	200
<b>UPDRS-II</b>						
Baseline	13.1	13.4	13.6	12.8	12.3	12.1
Endring v/ behandlingsslutt	-0.5	-3.1	-3.2	-2	-4.2	-4.6
<b>UPDRS-III (On-tid)</b>						
Baseline	26.7	27.4	27.7	26.8	26.3	26.4
Endring v/ behandlingsslutt	-3.4	-6.8	-8.7	-4.3	-8.7	-10.3
<b>On-tid+dyskinesier (antall timer pr dg)</b>						
Baseline	1.2	1.2	1.1	1.2	1.4	1.5
Behandlingslutt	1.2	0.8	1.2	0.7	1	1.5
Endring	0	-0.5	0.1	-0.5	-0.4	0

Ut i fra tabellene ser man at rotigotin var effektiv når det gjaldt reduksjon av ”off”-tid sammenlignet med placebo, uavhengig av om man så på responsraten eller på absolutte endringer. Det ble ikke påvist ikke-inferioritet av rotigotin sammenlignet med pramipexol for responsrater (den nedre grensen til KI er lik -16.7 %, som er lavere enn ikke-inferioritetsgrense satt lik -15 %). Ikke-inferioritet av rotigotin mot pramipexol ble påvist for absolutte endringer i ”off”-tiden (den nedre grensen til KI er lik -0.91, som er høyere enn ikke-inferioritetsgrense satt lik -1.2 timer). Til slutt ble det påvist en bedre effekt i on-tid med dyskinesier for rotigotin sammenlignet med pramipexol, selv om begge preparater oppnår en dårligere effekt enn placebo.

Alt i alt konkluderes det i EMEAs EPAR (16) med at studiene 515 og 650 ikke lider av vesentlige feil verken i design eller gjennomføring, og at de dermed har høy intern validitet (resultatene anses som troverdige). Rotigotin fikk derfor et utvidet indikasjon som også omfatter pasienter med Parkinson i fremskredne/senere stadier.

#### Guttman et al.(12)

I denne studien sammenlignes effekt, sikkerhet og toleranse av pramipexol + levodopa mot placebo + levodopa og bromokriptin + levodopa for behandling av Parkinson-pasienter i fremskredne stadier og med motoriske svingninger.

Studien er randomisert, dobbeltblind, placebo-kontrollert og multisenter.

Det ble inkludert 247 pasienter som befant seg i H&Y-stadie 2, 3 eller 4 og som opplevde ”wearing off” av levodopas effekt. Studien besto av tre faser: opptitrering, vedlikehold i 6 måneder og deretter dosenedtrapping. Maksimal daglig dose for pramipexol og bromokriptin var hhv. 4,5 mg og 30 mg.

Primære endepunkt var endringer i UPDRS II og III fra baseline. Resultatene viser at pramipexol-pasientene opplevde en reduksjon i UPDRS II på 2,5 poeng (26,67 %) mot 1,5 poeng (13,96 %) hos bromokriptin-pasienter og 0,5 poeng (4,76 %) hos placebo-pasienter. For UPDRS III var reduksjonene på 6 poeng (34,88 %) hos pramipexol-pasientene, 5 poeng (23,83 %) hos bromokriptin-pasientene og 2 poeng (5,71 %) hos placebo-pasientene. Både pramipexol og bromokriptin var statistisk signifikant bedre enn placebo, men bromokriptin hadde enn lavere effekt enn pramipexol.

Studien inneholdt også en rekke sekundære endepunkt (se tabell 2). Pramipexol var statistisk signifikant bedre enn placebo i gjennomsnittlig opplevd ”off”-time ( $p < 0.0068$ ) og ”Global clinical assessment of efficacy”-skala ( $p < 0.001$ ). For de samme parametrene hadde pramipexol bedre effekt enn bromokriptin, selv om disse forskjellene ikke var statistisk signifikante.

Det var ingen bemerkelsesverdige forskjeller i sikkerhetsdata mellom bromokriptin og pramipexol.

Brunt et al.

I denne studien sammenlignes effekt og sikkerhet av ropinirol + levodopa mot bromokriptin + levodopa ved behandling av Parkinson-pasienter som ikke var optimalt behandlet med levodopa.

555 pasienter deltok i studien. Pasientene ble før studien startet fordelt tilfeldig i tre grupper:

- Gruppe A, for pasienter som hadde en lav dose av levodopa
- Gruppe B, for pasienter som hadde en høy dose av levodopa
- Gruppe C, for pasienter som i tillegg til levodopa, var behandlet med en dopaminagonist som var byttet ut ved studiens start hvis de da ble tildelt en annen dopaminagonist.

Pasientkarakteristika i de tre gruppene var som følger:

- Pasientene i gruppe A hadde hatt Parkinson-sykdom i gjennomsnitt 6 år ved studiens start, flertallet befant seg i H&Y-stadie 2 eller 3, og 40,6 % av dem var kvinner.
- Pasientene i gruppe B hadde hatt Parkinson-sykdom i gjennomsnitt 9 år ved studiens start, flertallet befant seg igjen i H&Y-stadie 2 eller 3, og 29,6 % av dem var kvinner.
- Pasientene i gruppe C hadde hatt Parkinson-sykdom i gjennomsnitt litt over 9 år ved studiens start, flertallet befant seg i H&Y-stadie 2, 3 eller 4 (over 25 % av ropinirol- og bromokriptin-pasientene befant seg i stadium 4), og 36,7 % av dem var kvinner.

Etter en ukes innrulleringsfase med placebo, ble pasientene tilfeldig fordelt til behandling med bromokriptin eller ropinirol (i hver gruppe for seg). Studien var dobbeltblind, multisenter og inkluderte en parallellgruppe.

Primære endepunkt var andel pasienter som oppnådd en 20 %- reduksjon i levodopa-dosen etter titrering (de såkalte respondere), reduksjon fra baseline i UPDRS III (motor), reduksjon i ”off”-tid når våken og endring i Clinical Global Impression (CGI).

Resultatene viser at andelen respondere i ropinirol-armen var høyere enn i bromokriptin-armen, og at denne forskjellen var statistisk signifikant i gruppe B. Endringen i UPDRS III mellom ropinirol- og bromokriptin-pasientene var omtrent like for alle tre grupper, og ikke statistisk signifikante. Alle pasienter opplevde forbedring i CGI-skalaen, men forskjellene ble ikke formelt testet. Ropinirol-pasientene i gruppe B opplevde en større reduksjon i antall timer i ”off”-tid enn bromokriptin-pasientene (17,7 % mot 4,8 % reduksjon).

Når det gjelder sikkerhetsdata ble det observert at i gruppene A og B var insidensen av bivirkninger omtrent lik mellom behandlingene, mens i gruppe C var antall tilfeller av bivirkninger høyere hos ropinirol-pasientene.



Mizuno et al.

Målet til denne studien var å teste om effekt og sikkerhet av pramipexol + levodopa var statistisk signifikant bedre enn placebo + levodopa og ikke dårligere enn bromokriptin + levodopa ved behandling av Parkinson-pasienter i fremskredne stadier.

I studien deltok 325 pasienter diagnostisert med Parkinsons sykdom. Videre var inklusjonskriteriet/ene reduksjon i levodopas effekt over tid og/eller suboptimal dosering av levodopa pga. bivirkninger. I gjennomsnitt var pasientene 64,64 år, hadde hatt Parkinsons sykdom i ca. 5,19 år før studiens start, befant seg i H&Y-stadiet 2,63, og 47,3 % av dem var kvinner.

Studiens design er dobbeltblind, placebo-kontrollert, multisenter og med parallellgruppe. Den foregikk i Japan. Pasientene ble randomisert til behandling med bromokriptin, pramipexol eller placebo vha. en datagenerert kode som forsikret deltakernes og forskernes blindhet. Studien besto av to faser, den første på 12 uker (med opptitrering, opp til 8 uker, og vedlikehold i 4 uker) og den andre på 4 uker (dose-nedtrapping). Maksimal dosen var 4,5 mg per dag i pramipexol-armen og 22,5 mg per dag i bromokriptin-armen.

Primære endepunkt var endringer i UPDRS II (gjennomsnitt av skårene i on- og off-tid) og UPDRS III (skårene fra on-tid) fra baseline. Resultatene viser at pramipexol-pasientene opplevde en reduksjon i UPDRS II på 3,98 poeng mot 3,25 poeng hos bromokriptin-pasienter og 2,03 poeng hos placebo-pasienter. Forskjellene mellom hver av de aktive referansene og placebo var signifikante, men forskjellen mellom de aktive referansene var ikke signifikant ( $p = 0,183$ ). UPDRS III ble redusert med 11,75 poeng hos pramipexol-pasientene, 9,98 poeng hos bromokriptin-pasientene og 5,55 poeng hos placebo-pasientene. Her var igjen forskjellene mellom hver av de aktive referansene og placebo statistisk signifikante, mens forskjellen mellom de aktive referansene ikke var signifikant ( $p = 0,376$ ). Studien hadde ikke nok teststyrke til å oppdage forskjeller mellom pramipexol og bromokriptin.

Studiens sekundære endepunkter var totalskår i UPDRS I, II, III og IV, modifisert H&Y-skala, CGI, og responder-analyser på endringer i total-skårene UPDRS II, III og IV.

Sikkerhetsdataene viser lignende andeler av pasienter som opplevde bivirkninger i hver av behandlingsarmene. I pramipexol-armen var denne andelen på 85,3 %, mens den var 90,5 % i bromokriptin-armen og 76,9 % i placebo-armen.

Pogarell et al.

Målet til denne studien var å teste om effekt og sikkerhet av pramipexol er statistisk signifikant bedre enn placebo ved behandling av Parkinson-pasienter i fremskredne stadier på en stabil og optimal dose av ett eller flere antiparkinson legemidler (levodopa og/eller selegiline og/eller amantadin) og med behandlingsresistente skjelvninger.

I studien deltok 83 pasienter diagnostisert med Parkinsons sykdom. I gjennomsnitt var pasientene 63,6 år, hadde hatt Parkinsons sykdom i ca. 6,3 år før studiens start og ca 27,7 % av dem var kvinner. I on-tiden befant ca 23 % av pasientene seg i H&Y-stadie 1 ca 71 % i H&Y-stadiet 2, ca 6 % i H&Y-stadiet 3, men ingen i H&Y-stadiet 4. Gjennomsnittlige UPDRS II og III var hhv. 12,3 og 33,2 poeng (gjennomsnitt av on- og off-tiden).

Studien var randomisert, dobbeltblind, placebo kontrollert, multisenter og med parallellgruppe. I den første fasen i studien ble det foretatt en screening av pasientene der relevante data ble registrert (fysisk undersøkelse, EKG, skår i den modifiserte H&Y-skalaen, skår i UPDRS II og III, osv). Etter denne fasen på to uker ble pasientene randomisert til behandling med pramipexol eller placebo. Dosen ble deretter opptitrert etter behov i 7 uker fra et minimum på 0,375 mg til et maksimum på 4,5 mg per dag, inntil pasienten opplevde en stabil og optimal forbedring. Når dette skjedde ble dosen vedlikeholdt i 4 uker, fulgt av en gradvis nedtrapping i 1 uke.

Det primære endepunktet er absolutt endring i tremor-skåren, som er beregnet som en sum av svarene i UPDRS-spørsmål 16, 20 og 21 i on-tiden. Resultatene viser at pramipexol-pasientene opplevde en reduksjon i dette skåret på 5.8 poeng, mot 1.5 poeng for placebo-pasientene. Den absolutte forskjellen var på 4.4 poeng og var statistisk signifikant (95 % KI: -6.2, -2,5)

Studiens sekundære endepunkt var bl.a. absolutte og relative (prosentvise) endringer i de enkelte UPDRS-spørsmål 16, 20 og 21, i UPDRS II (gjennomsnitt av skårene i on- og off-tider) og UPDRS III (skårene fra on-tid) fra baseline. Resultatene viser at pramipexol-pasientene opplevde en reduksjon i UPDRS II på 3.6 poeng mot 0.1 poeng hos placebo-pasienter. Den absolutte forskjellen på 3.5 poeng var signifikant (95 % KI: -4.9, -2). Når det gjelder UPDRS III var reduksjonene på 15.2 poeng hos pramipexol-pasientene og 3.7 poeng hos placebopasientene. Den absolutte forskjellen var også statistisk signifikant (95 % KI: -15.7, -7.4).

Sikkerhetsdataene viser at pramipexol-pasientene opplevde bivirkninger som er vanlige for dopaminagonistene, som kvalme, svimmelhet, somnolens og skjelving. Imidlertid var tilfellene av skjelvinger og forverret parkinsonisme hyppigere i placebo-armen.

#### Fremgangsmåte i metaanalysen

1) Estimering av effektestimater:

I metaanalysen ble det benyttet både en modell med faste effekter og en modell med tilfeldige effekter for å beregne effektestimater for følgende parametre:

- UPDRS II (Activities of Daily Live eller ADL)
- UPDRS III (Motor)
- Dyskinesier (3-måneders prevalens)
- Off-tid (antall timer reduksjon i off-tid)
- Andre sikkerhetsparametere som bivirkninger og uønskede komplikasjoner.

Modellen med faste effekter tar ikke hensyn til studieheterogenitet og estimerer behandlingseffekten som om den var en enkel sann verdi som lå til grunn for alle studieresultatene, mens modellen med tilfeldige effekter tar hensyn til at andre faktorer kan modifisere behandlingseffektene, samtidig som en antar at de inkluderte studiene er et tilfeldig utvalg fra en studiepopulasjon (17)

Videre ble det kontrollert hvor godt modellen med faste effekter og modellen med tilfeldige effekter beskrev dataene i de inkluderte studiene for den konkrete parameteren. Estimater fra den modellen som best beskrev dataene ble da valgt som input i den legemiddeløkonomiske analysen.

Som kriterie for vurdering av modellens tilpasning benyttet søkeren den såkalte residual deviance (D)<sup>1</sup>, eller log likelihood ratio statistic (logaritmen av sannsynlighetskvoteobservatoren) ganget med to (18). Det antas at responsvariablene  $Y_i$  er normal fordelte ( $Y_i \sim N(\mu_i, \sigma_i^2)$ ), dermed blir D lik:

$$D = \sum_{i=1}^n \frac{(y_i - \mu_i)^2}{\sigma_i^2}$$

Søker anfører at hvis modellen beskriver dataene bra, har D en  $\chi^2$  – fordeling med n frihetsgrader (der n er antall studier som benyttes i metaanalysen) og dermed en forventet verdi, lik n. For hver parameter beregnet søkeren D to ganger: Én for modellen med faste effekter og én for modellen med tilfeldige effekter; deretter ble parameterestimatet fra den modellen med forventet D nærmest antall studier i metaanalysen valgt. For tilfellene der antall studier var for lite (dvs. der få observasjoner var tilgjengelige), anså søker å benytte estimatet til modellen med faste effekter som mer hensiktsmessig.

I tabellen under vises resultatene fra metaanalysen for fire viktige parametere:

---

<sup>1</sup>  $D = 2 \log \lambda = 2[l(b_{\max}; y) - l(b; y)]$ , hvor  $\lambda$  er sannsynlighetskvoteobservatoren,  $[l(b_{\max}; y)]$  er rimelighetsfunksjonen for den saturated-modellen og  $[l(b; y)]$  er rimelighetsfunksjonen for modellen søkeren benytter.

Tabell 4: Utvalgte resultater fra metaanalysen for fire viktige effektparametere

	<u>UPDRS-ADL-skår</u> Poengforskjell fra base line	<u>UPDRS-Motor-skår</u> Poengforskjell fra base line	<u>Dyskinesi</u> (registrert 3-mnds prevalens)	<u>Off-Time per dag</u> (registrert antall timers reduksjon)
<b>placebo</b>	-1,203	-4,271	0,111	-10,7057
<b>rotigotin</b>	-3,531	-8,997	0,1694	-12,286
<b>pramipexol</b>	-3,776	-11,37	0,2055	-12,793
<b>ropinirol</b>	-3,776	-9,364	0,2512	-11,916

## 2) Tester av heterogenitet (17, 19)

I metaanalyser er det vanlig å foreta heterogenitetstester, som for eksempel Q-tester, for å undersøke om (det summariske) effektestimater er representativt for dataene som inngår i de inkluderte studiene. Er heterogeniteten signifikant (dvs. forkastes nullhypotesen om homogenitet), anbefales det da i den faglige litteraturen å ikke tolke det summariske estimatet uten videre. Det anbefales i stedet:

- Å granske og forklare årsakene til heterogeniteten mellom studiene, for å sjekke om den skyldes virkelige forskjeller i effekt, eller om det i stedet skyldes forskjeller i pasientpopulasjonene, design eller gjennomføring av studiene.
- Deretter anbefales det å undersøke hvilke studier som bidrar mest til verdien av Q-observatoren, ekskludere dem og beregne effektestimater med utgangspunkt i resten av studiene.

Søker foretok ikke slike Q-tester for effektestimaterne i sin MTC, og redegjørelsen for heterogenitet mellom studiene var etter Legemiddelverkets mening altfor kortfattet. Firmaet ble derfor bedt om å utvide den og sendte inn en ny redegjørelse om metodologisk og klinisk heterogenitet. Nedenfor vises et utdrag fra firmaets redegjørelse, mens Legemiddelverkets vurderinger kommer i avsnitt 6.

- Avsnittet om metodologisk heterogenitet inkluderte redegjørelser om:
  - o Randomiseringsprosedyren:
 

*“The study design in all of the six studies used in the advanced stages MTC was multicenter, controlled, double-blind, randomized, parallel group trial. Thus, all of the studies used a randomization procedure to prevent selection bias. For four of the six studies the use of a computerized randomization procedure is described in the study publications. In the two SP trials, SP650 and SP515, subjects were assigned to different treatment groups using a computerized randomization schedule implemented by an interactive voice response system, Mizuno et al., (2003) used a computer generated code prepared by an external statistician and Pogarell et al., (2002) used a*

*computer generated randomization plan. Guttman et al., (1997) and Brunt et al., (2002) did not provide any information on randomization procedure.*

*Further Pogarell et al., (2002) and Mizuno et al., (2003) used block randomization in order to ensure a close balance of the numbers in each treatment group whereas the patients in SP 650, SP 515 and Brunt et al., (2002) were randomized in a 2:1 ratio. Hence, the study design and randomization procedure is comparable across the six studies,*

*In three of the studies SP515, SP650 and Pogarell et al. randomization included stratification per site. In the other three studies, Guttman et al, Mizuno and Brunt et al., unfortunately, there is no mention of stratification in the publications. Stratification per site strengthens the results of the study by lowering the risk of inter-site bias.”*

○ Tidshorisont:

*The time horizon of the six studies varies from 3 months to approximately 9 month. Hence, it can be concluded that the time horizon was comparable between the studies.*

○ Antall pasienter:

*The number of patients included in the studies varied across the studies from Pogarell et al., (2002) with a total of 84 patients included to SP515 with more than 800 patients included in the study. However, half of the studies had a patient population of approximately 250-300 patients. The differences in the number of included patients in the included studies are not believed to cause any heterogeneity. Furthermore, in the advanced stages there is sufficient data for all comparators (pramipexole N=731, rotigotine N=433 and ropinirole N=367). It should however be mentioned that there is not sufficient data for ropinirole for all parameters of efficacy and complications. Hence, as a conservative assumption the efficacy of ropinirole is then assumed equal to the efficacy of the best comparator (pramipexole or rotigotine) for the individual parameter.*

○ Omfanget av frafall:

*In Guttman et al., (1997) 40% of the patients in the placebo group withdrew during the study, which were twice as many as in both the pramipexole and the bromocriptine group. The majority of the placebo-treated group dropouts were due to worsening of PD. In the Mizuno et al., (2003) study, the dropout percentages were somewhat similar in all the treatment groups varying from 12.7% to 15.2%. Also in the Brunt et al., (2002) study, the withdrawal percentages did not differ much between the treatment groups, 18.5% and 19.2% respectively. The lowest withdrawal percentages were found in the*

*Pogarell et al., (2002) study, where no patients withdrew in the pramipexole group and only two out of forty patients (5%) in the placebo group withdrew during the study. In the SP515 the dropout rates for placebo, rotigotine and pramipexole were 26 %, 11 % and 15 %, respectively, and in the SP650 there were 23 % non-completers in the placebo group and 27.5 % (weighted average) in the rotigotine groups.*

*Looking at the withdrawal rates in each separate study, it is evident that the treatment groups are usually within the same range of withdrawals. The only exceptions are the Guttman et al. and SP515 where the placebo group suffers from approximately a doubling of withdrawals compared to the groups receiving active treatment. Looking at the withdrawal rates in the studies overall, there are also variations across the studies. However, the number of withdrawals is generally in the area 10-20 %.*

*Even if the number of patient withdrawals vary slightly both between treatment arms in single studies as well as between studies, this is not believed to add any bias in the results since all of the six studies used intention-to-treat population (ITT) for calculations of end-points. Hence, the information on patient withdrawal was used in the analyses of all six studies.*

- Avsnittet om klinisk heterogenitet inkluderte redegjørelser om forskjellene mellom studienes pasienter. Pasientenes kjennetegn som diskuteres i dette avsnittet er:
  - o Alder:  
*“While the mean age of patients included in the studies is comparable, varying from 62.7 years in Guttman et al., (1997) to 65.83 years in Brunt et al., (2002),...”*
  - o Kjønnfordeling:  
*“...differences in share of male and female patients can be found in the studies. Guttman et al., (1997), Brunt et al., (2002) and Pogarell et al., (2002) are all dominated by male patients, while Mizuno et al., (2003) has most female patients included in the study.”*
  - o Statsborgerskap og etnisitet:  
*“Further, all but one study are multicenter multinational studies, with a patient population mainly from Europe. However, patients from Canada were also included in three of the six studies, and patients from South Africa and Israel were included in two studies. One study included patients from Japan and another, patients from US. With respect to ethnicity, no information could be found in the studies.”*

- Gjennomsnittlig antall år med Parkinson ved studiens start:  
*“Before entering the studies, the patients had a mean duration of disease varying from 5.19 years in Mizuno et al., (2003) to 9.5 years in Brunt et al., (2002). The duration of the disease is not believed to affect the homogeneity of the studies as such, whereas disease severity is of more importance.”*
- Behandlingsregime (utover placebo og de aktive referansene)  
*“Treatment of advanced stages of Parkinson's Disease patients is usually based on a combination regimen consisting of a dopamine agonist and levodopa. In all the studies included in the advanced stage evaluation patients receive combination therapy.”*
- Sykdommens alvorlighet:  
*“Furthermore, only minor differences with respect to disease severity, measured by H&Y stages, were found. While all of the studies included patients with advanced PD, patients in H&Y I and II was also included in Pogarell et al., (2002) and patients in H&Y II in Guttmann et al. (1997).”*

Søkeren anser det som lite sannsynlig at de påviste kliniske forskjeller mellom studier vil endre MTCs konklusjoner. Som nevnt ovenfor, kommenterer Legemiddelverket denne redegjørelsen i avsnitt 6.

#### 4.4 Bivirkninger

Basert på analysen av sammenlignende placebokontrollerte kliniske studier av totalt 1083 pasienter med rotigotin-behandling og 508 pasienter med placebo-behandling, rapporterte 73,0 prosent av rotigotin-pasientene og 56,3 prosent av placebo-pasientene minst én bivirkning. Ved starten av behandlingen kan dopaminrelaterte bivirkninger som kvalme og oppkast forekomme. Disse er vanligvis milde eller moderate, og forbigående selv om behandlingen fortsetter. Andre bivirkninger som er rapportert hos mer enn 10 prosent av pasientene som behandles med rotigotin depotplaster, er kvalme, svimmelhet, somnolens og reaksjoner på applikasjonsstedet. Av de 830 pasientene som brukte Neupro depotplaster fikk 35,7 % reaksjoner på applikasjonsstedet, men hos de fleste var reaksjonene milde eller moderate (11).

EMEA's EPAR om rotigotin (16) for behandling av pasienter i fremskredne stadier omtaler virkestoffets bivirkningsprofil og -forekomst i studiene SP 515 og SP 650, og finner at den ligner profilen til de to andre dopaminagonistene (pramipexol og ropinirol). Videre ble det ikke observert noe forhold mellom dose og forekomst av bivirkninger.

#### 4.5 Dosering

Rotigotin depotplaster festes på huden én gang daglig. Plasteret sitter på huden i 24 timer og skiftes så ut med et nytt. Plasteret bør settes på et nytt sted hver gang. Ved tidlige stadier av Parkinsons sykdom bør daglig startdose være 2 mg/24 timer og økes med 2 mg/24 timer hver uke til effektiv dose nås. Maksimal dose er 8 mg/24 timer. Ved fremskredne stadier av Parkinsons sykdom med fluktuasjoner bør daglig startdose bør være 4 mg/24 timer og økes med 2 mg/24 timer hver uke til effektiv dose nås. Maksimal dose er 16 mg/24 timer (20). Antagelser om doser i søknaden presenteres i kapittel 5.

### 5 EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV ROTIGOTIN (NEUPRO)

#### 5.1 Refusjonssøknadens modell- og metodeapparat

Søker har benyttet en kostnad-effekt analyse, basert på en Markovmodell. Markovmodellen simulerer overgangen mellom ulike helsetilstander over tid, og kjøres over henholdsvis tre år, fem år og livslang behandling (base case). Modellen er delt inn i sykler av tre måneders varighet. Hensikten med analysen er å analysere kostnadseffektiviteten av rotigotin, og det er redegjort for dette i følgende to scenarier:

1. Senere stadier av sykdommen (H&Y 3-5)
  - rotigotin + levodopa
  - ropinirol + levodopa
  - pramipexol + levodopa
2. Alle stadier av sykdommen (H&Y 1-5)
  - rotigotin i tidlige stadier, legger til levodopa i senere stadier
  - ropinirol i tidlige stadier, legger til levodopa i senere stadier
  - pramipexol i tidlige stadier, legger til levodopa i senere stadier

I denne rapporten er hovedfokus på analysen av senere stadier da det er denne fasen av sykdommen det søkes refusjon for.

Modellen er bygd opp rundt Hoehn og Yahr's fem stadier i sykdomsutviklingen for Parkinsons sykdom hos pasienter som ikke får behandling. Pasientene kan i løpet av en sykkel bevege seg fra et stadium på H&Y-skalaen til et mer alvorlig stadium med en viss sannsynlighet. Modellen er laget slik at en pasient ikke kan gå til et mindre alvorlig stadium enn der han befinner seg. Overgangssannsynlighetene er utledet fra en artikkel av Martilla og medarbeidere (21).

I tillegg til å bevege seg mellom de ulike tilstandene kan pasientene dø i løpet av en sykkel. Det er lagt til grunn at dødeligheten blant Parkinson-pasienter er den samme som i den mannlige befolkningen for øvrig, og dødelighetsrater er hentet fra Statistisk sentralbyrå.



Det antas at behandling med de ulike medikamentene ikke påvirker overgangs-sannsynlighetene, verken med hensyn til overgang mellom de ulike stadiene eller dødelighet. Effektmål i modellen er blant annet gjennomsnittlig offtid, år med dyskinesier og UPDRS-score. Effektdata er kun tilgjengelig for UPDRS-resultater og refusjonssøker antar derfor en lineær sammenheng mellom H&Y og UPDRS. Gjennom ulik virkning på effektmålene og ulike kostnader forbundet med dette, påvirkes QALYs og samlet ressursbruk. På bakgrunn av dette er det beregnet en inkrementell kostnad per kvalitetsjusterte leveår for hvert behandlingalternativ.

Nedenfor og i kapittel 6 beskrives og diskuteres de ulike delene av analysen mer i detalj.

## 5.2 Helseeffekter, helsegevinst ved ulike behandlingalternativ

### 5.2.1 Overgangssannsynligheter

Overgangssannsynlighetene er utledet fra en artikkel av Martilla og medarbeidere (21) og beskriver sannsynligheten i hver syklus for at en pasient på et trinn i H&Y-skalaen forflytter seg til neste trinn i H&Y-skalaen. Artikkelen til Martilla gir informasjon om gjennomsnittlig varighet fra sykdommens begynnelse til hvert trinn på H&Y-skalaen. Det antas at valg av preparat ikke har betydning for sannsynlighetene for å endre tilstand i H&Y-skalaen. Pasientene kan ikke hoppe over et trinn, bli friske eller bevege seg til et tidligere stadium i sykdommen. Tabellen under viser overgangssannsynlighetene for hver syklus av 3 måneder.

**Tabell 5: Overgangssannsynligheter**

		Fra stadie				
		H&Y I	H&Y II	H&Y III	H&Y IV	H&Y V
Til stadie	H&Y I	0,914				
	H&Y II	0,086	0,904			
	H&Y III		0,096	0,875		
	H&Y IV			0,125	0,886	
	H&Y V				0,114	1

### 5.2.2 Dødelighetsdata

Dødelighetsdata i modellen er basert på dødelighet i en norsk pasientpopulasjon. Det er lagt til grunn at dødeligheten blant Parkinson-pasienter er den samme som i den mannlige befolkningen for øvrig. Det er brukt aldersspesifikke rater for menn for årene 2001-2005. Dataene er hentet fra Statistisk sentralbyrå. Som for de andre overgangssannsynlighetene er det antatt at behandling ikke har noen effekt på dødelighet.

### 5.2.3 Etterlevelse

Søker hevder at plaster vil ha bedre etterlevelse (compliance) enn tabletter og viser til studier som sier at etterlevelse faller desto flere tabletter pasientene må ta per dag (21). Det antas likevel lik etterlevelse fordi man stort sett ikke kjenner konsekvensene på sykdomsutvikling av Parkinson ved lav etterlevelse.

Forutsetningene rundt etterlevelse testes i en enveis sensitivitetsanalyse. I base case antas full etterlevelse, men i sensitivitetsanalysen endres dette til 80 %, eller såkalt faktisk etterlevelse.

### 5.2.4 Forholdet mellom H&Y og UPDRS

Klinisk effekt måles i forbedring i UPDRS mens overgangssannsynlighetene er basert på H&Y. Det er derfor behov for å etablere et forhold mellom disse to skalaene. Denne relasjonen baseres på en studie (22) der man målte utviklingen i livskvalitet i en gruppe Parkinson-pasienter. Målinger ble utført to ganger med fire års mellomrom. I tillegg til livskvalitet ble blant annet H&Y og UPDRS undersøkt og registrert og søker har ut i fra disse dataene etablert en lineær sammenheng mellom UPDRS og H&Y skalaen. Metoden som er brukt for dette forklares på følgende måte:

*“At the time of the analysis, there was no information in the published literature other than the study by Karlsen 2000 that allowed to estimate the relation between Hoehn-and-Yahr -stage and UPDRS: The relationship between Hoehn & Yahr and UPDRS was based on a prospective longitudinal study on health related quality of life in Parkinson's disease). In this study, H&Y and the UPDRS scores were reported on two time-points with a four year interval. By means of regression it was possible to derive a relationship between H&Y and UPDRS. The following data were used to estimate this relation.*

*Data in 1993 (n=111)*

*Mean UPDRS motor score: 21.2*

*Mean UPDRS adl score: 10.3*

*Reorder the distribution of H&Y-stages in paper over 5 H&Y stages*

*HY 1: n=28*

*HY 2: n=51*

*HY3: n=20*

*HY4: n=11*

*HY5: n=1*

*Calculate the mean HY-score*

*Data in 1997 (n=109)*

*Mean UPDRS motor score: 29.2*

*Mean UPDRS adl score: 16.8*

*Reorder the distribution of HY-stages in paper over 5 HY stages*

*HY 1: n=9*

*HY 2: n=38*

*HY3: n=29*

*HY4: n=19*

*HY5: n=14*

*Calculate the mean HY-score*

*Next, divide the difference in UPDRS score over time by the difference in mean HY score over time. This gives the change in UPDRS score by change in HY stage. Next, use the absolute mean UPDRS score and calculated mean HY score to fit the regression equation.”*

Firma har gjort følgende beregninger:

1. Først har forholdet mellom H&Y og UPDRS-ADL og -Motor (hhv.  $\beta_{ADL}$  og  $\beta_{Motor}$ ) blitt estimert vha to observasjoner (målinger i 1993 og 1997) for hver av disse variablene, dvs.:

$$\beta_{ADL} = \frac{\Delta UPDRS_{ADL}}{\Delta H \& Y}$$

$$\beta_{Motor} = \frac{\Delta UPDRS_{Motor}}{\Delta H \& Y}$$

2. Deretter estimeres gjennomsnittlig UPDRS-ADL og -Motor for 1993 ( $UPDRS_{1993}^*$ ) som en funksjon av produktet av  $\beta$ -verdien og gjennomsnittlig H&Y-stadie i 1993:

$$UPDRS_{ADL-1993}^* = \beta_{ADL} (H\&Y)_{1993}$$

$$UPDRS_{Motor-1993}^* = \beta_{Motor} (H\&Y)_{1993}$$

3. Til slutt estimeres gjennomsnittlig UPDRS-ADL og -Motor for 1997 ( $UPDRS_{1997}^*$ ) som en funksjon av produktet av  $\beta$ -verdien og gjennomsnittlig H&Y-stadie i 1997, pluss forskjellen mellom modellens estimerte UPDRS i 1993 ( $UPDRS_{1993}^*$ ) og den aktuelle gjennomsnittlige verdien ( $UPDRS_{1993}$ ):

$$UPDRS_{ADL-1997}^* = \beta_{ADL} (H\&Y)_{1997} + [UPDRS_{ADL-1993} - UPDRS_{ADL-1993}^*]$$

$$UPDRS_{Motor-1997}^* = \beta_{Motor} (H\&Y)_{1997} + [UPDRS_{Motor-1993} - UPDRS_{Motor-1993}^*]$$

Den siste ligningen er den som benyttes i modellen for å tallfeste pasientenes skår i UPDRS-ADL og -Motor. Nedenfor vises resultatene:

**Tabell 6: H&Y stadiet og forventet UPDRS-skåre**

	H&Y stadiet				
	1	2	3	4	5
UPDRS ADL	0,4927111	8,997469	17,50222	26,00698	34,51174
UPDRS motor	9,1294905	19,59688	30,06428	40,53167	50,99907
<b>UPDRS total</b>	<b>9,6222018</b>	<b>28,59435</b>	<b>47,56650</b>	<b>66,53866</b>	<b>85,51081</b>

### 5.2.5 Nytte

De primære endepunktene i de kliniske studiene er UPDRS-resultater, men i den legemiddeløkonomiske analysen anvendes QALY som effektmål. Det måtte derfor etableres en sammenheng mellom UPDRS og QALY. Dette er gjort ved hjelp av en algoritme presentert av Siebert med medarbeidere (23). Studien bygger på en tidligere studie av Siebert der de fant at UPDRS II-IV alene kan forklare 51 % av variasjonen i QALY ( $R^2 = 0,51$ ). I den nå aktuelle studien undersøkte man om sosiodemografiske faktorer, motoriske komplikasjoner og nevropsykologiske forstyrrelser hadde selvstendig effekt på livskvalitet målt ved EQ-5D, når det ble kontrollert for UPDRS II-IV. EQ-5D data fra 157 parkinson-pasienter i Tyskland ble benyttet. Ved hjelp av multivariat regresjonsanalyse fant man at depresjon, målt ved BDI, var eneste faktor som hadde en statistisk signifikant effekt på livskvalitet. UPDRS II, UPDRS III, UPDRS IV og Beck Depression Inventory (BDI) forklarte 52 prosent av variasjonen i QALY. Algoritmen benyttes i modellen for å predikere forskjeller i QALY mellom de tre behandlingene.

#### Formel 1: Algoritme for beregning av livskvalitet

$$EQ-5D = (103.23 - 1.29 * UPDRS II - 0.3 * UPDRS III - 1.23 * UPDRS IV - 0.55 * BDI) * 1/100$$

Som forventet viser algoritmen at en forverring i symptomene fører til redusert livskvalitet estimert ved EQ-5D. Ved en forverring i tilstanden vil UPDRS øke. Dermed blir summen som trekkes fra den totale livskvaliteten større.

Graden av depresjon påvirker i stor grad Parkinsonpasienters livskvalitet. På grunn av mangel på data antas det i analysen at depresjon hos Parkinsonpasientene er eksogent gitt. Basert på gjennomsnittlig BDI i Karlsen (2000), en studie av livskvalitet hos Parkinsonpasienter, antas det derfor at alle pasientene i analysen har BDI på 12.2. Dette gjelder uavhengig av type behandling. Siste ledd i parentes må derfor betraktes som en konstant ( $0.55 * 12.2 = 6.71$ ).

### 5.3 Analysens kostnadsperspektiv

Søker legger til grunn et samfunnsmessig kostnadsperspektiv, men etter Legemiddelverkets mening er dette relativt snevert, fordi:

- Pasientkostnader og indirekte kostnader ikke er inkludert. De første, fordi det ikke forventes store forskjeller mellom behandlinger, og de andre fordi de aktuelle Parkinson pasientene i søknaden stort sett har gått av med pensjon og ikke jobber lenger.
- Verdsettelsen av brukte ressurser er gjort med utgangspunkt i offentlige godkjente takster, og ikke de alternative kostnadene knyttet til ressursbruken. Dette godtas så lenge det ikke finnes tilgjengelige bedre estimater for disse alternative kostnadene.

### 5.4 Ressursbruk

Ressursbruk for pasienter med Parkinsons sykdom i H&Y-stadium 1-5 er basert på litteratur og ekspertuttalelser.

#### *Komplikasjoner*

På grunn av mangelen på studier på ressursbruk for Parkinsonpasienter i de nordiske landene, har søker rådført seg med kliniske eksperter fra Norge, Finland og Sverige. Ekspertuttalelsene er validert mot norske og svenske behandlingsretningslinjer der hvor det var mulig.

Ressursbruken er estimert for sykler av 3 måneder varighet. I tabellen under presenteres ressursbruk som følge av komplikasjoner.

**Tabell 7: Ressursbruk som følge av komplikasjoner (per 3 måneder)**

<b>Ressursbruk</b>	<b>Dyskinesia</b>	<b>Dystonia</b>	<b>Depresjon</b>	<b>Demens</b>
Fastlege – antall besøk	0	0	0,25	0,25
Nevrolog – antall besøk	0,5	0,5	0,5	0,5
Fysioterapeut – antall besøk	0,5	0,5	0	0
Taleterapi – antall leksjoner	0	0	0	0
Sykehusinnleggelse – antall dager	1,25	1,25	0,25	0,25
Utsettende behandling – antall dager	0	0	0,5	2,5
Hjemmepleier – antall timer	26	26	26	26
Pleiehjem – prosentandel av pasienter henvist til pleiehjem			0,02	0,10
Måltider – antall måltider levert	0	0	0	0

Prevalens av dystoni og demens er antatt å være den samme for alle behandlinger, og disse komplikasjonene har derfor ingen betydning for resultatene av modellen.

*Bivirkninger*

Behandlingen kan medføre at noen pasienter opplever bivirkninger. Behandling av bivirkninger medfører kostnader. Ressursbruken i forbindelse med bivirkninger er basert på estimater fra kliniske eksperter. Tabellen nedenfor viser ressursbruk per hendelse:

**Tabell 8: Ressursbruk pga bivirkninger (engangshendelser)**

<b>Ressursbruk</b>	<b>Medisinering</b>	<b>Fastlege eller spesialist- besøk</b>
Hodepine	0	0
Svimmelhet	0	0
Skjelving	0	0
Søvnløshet	0	0
Døsighet	0	1 besøk hos fastlege eller nevrolog
Kvalme	0	1 besøk hos fastlege eller nevrolog
Oppkast	0	0
Forstoppelse	30 mg lactulose per dag i 4 uker	0
Dyspepsi		
Diaré	0	0
Angst	3x15 mg Sobril for 4 uker	1 besøk hos fastlege eller nevrolog
Hallusinasjoner	Clozapine (100 mg per dag i 3 mnd)	1,5 besøk hos fastlege eller nevrolog
Hudreaksjoner	Hydrokortison Mild eller moderat, 200 g pr år	0 (antar at det inngår som en del av et annet legebesøk)

*Legemidler*

I modellen brukes gjennomsnittlige doser av behandlingsalternativene til å beregne legemiddelkostnadene. Disse dosene baseres på de randomiserte kliniske undersøkelsene i MTC-analysen og har i følge søker blitt validert mot kliniske retningslinjer. Unntak er levodopa der dosene er basert på klinisk praksis.

**Tabell 9: Doser i mg, basert på MTC**

<b>Behandling</b>	<b>H&amp;Y stadium</b>	<b>Dose i mg pr dag</b>
<b>Ropinirol</b>		
Monoterapi	2	11,70
Kombinasjon med levodopa	3, 4, 5	11,26
<b>Pramipexol</b>		
Monoterapi	2	3,80
Kombinasjon med levodopa	3, 4, 5	3,29
<b>Rotigotin</b>		
Monoterapi	2	6,81
Kombinasjon med levodopa	3, 4, 5	10,90
<b>Levodopa (senere stadier)</b>	3	500
	4, 5	600

### 5.5 Kostnader

Det benyttes norske enhetskostnader uttrykt i 2006/2007 kroner. Legemiddelkostnader er uttrykt i 2007 kroner. Enhetskostnader er basert på kostnadsdata fra norsk helsesektor. De er oppgitt i 2006/2007 priser. Legemiddelkostnader er oppgitt i AUP eksklusiv merverdiavgift. Indirekte og ubestemte kostnader er ikke inkludert i analysen.

**Tabell 10: Enhetskostnader**

<b>Ressursgenererende hendelse</b>	<b>Enhetskostnad</b>	<b>Kilde</b>
Fastlege	125 per besøk	Takster fra Fastlegetariffen
Nevrolog	337 per besøk	Takster fra Normaltariffen
Fysioterapeut	240 per besøk	Takster fra Privatpraktiserende Fysioterapeuters Forbund
Tale terapi	855 per besøk	Trygdeetaten
Sykehusopphold	7412 per dag	Sintef
Utsettende behandling	1489 per dag	SSB
Hjemmepleier	435,11 per time	Kommunesektorens interesse- og arbeidsgiverorganisasjon
Pleiehjem	538 720 per år	SSB
Måltider	57,50 per måltid	Gjennomsnitt av priser i 4 kommuner

## 5.6 Sammenligning av kostnadssiden ved behandlingalternativene

I tabellen under presenteres kostnader per pasient over et livstidsperspektiv. *Legemiddelkostnader* inkluderer også levodopa. *Dyskinesier* inkluderer helsetjenestekostnader knyttet til dyskinesier, mens *Bivirkninger* inkluderer helsetjenestekostnader knyttet de ulike bivirkningene. Alle kostnadene er diskontert med 3 %.

**Tabell 11: Kostnader per pasient i senere stadier av PD (NOK 2007). Livstidsperspektiv.**

	<b>Rotigotin</b>	<b>Ropinirol</b>	<b>Pramipexol</b>
Legemiddelkostnader (inkl. levodopa)	384 359	425 099	385 588
Dyskinesier (helsetjenestekostnader)	2 138 022	2 175 200	2 157 902
Bivirkninger	28 815	32 208	43 909
<b>Totale kostnader</b>	<b>2 551 196</b>	<b>2 632 507</b>	<b>2 587 399</b>

Tabellen viser at rotigotin kommer rimeligere ut enn ropinirol og pramipexol både med hensyn til legemiddelkostnader, dyskinesier og bivirkninger, og er dermed rimeligste alternativ sett over et livstidsperspektiv. Pramipexol kommer best ut av de to andre, selv om kostnadene knyttet til bivirkninger er høyere med dette medikamentet. Ropinirol har klart høyest legemiddelkostnader av de tre.

## 5.7 Diskontering av helseeffekter og kostnader

Tidshorisonten i base case og i sensitivitetsanalysene er lengre enn ett år. For å kunne sammenligne kostnader og effekter som påløper i ulike tidspunkt i pasientenes liv, omregnes kostnadene og effektene til nåverdi ved hjelp av en kalkulasjonsrente. Søkeren har i base case analysen benyttet en kalkulasjonsrente på 3 %, ett prosentpoeng lavere enn renten Finansdepartementet har fastsatt, nemlig 4 % (24).

Imidlertid foretok søkeren to enveis sensitivitetsanalyser på diskonteringsrenten (se avsnitt 5.9.1). Resultatene viste at med en rente på 4 % ville rotigotin bli mer kostnadseffektivt sammenlignet med pramipexol og fortsatt dominant sammenlignet med ropinirol (selv om dominansen blir svakere). Legemiddelverket drøfter disse resultatene i avsnitt 5.9.

## 5.8 Legemiddelets kostnadseffektivitet

Kostnads- og effektdata for behandlingalternativene er benyttet for å beregne den inkrementelle kostnadseffektivitetsratioen (IKER) til rotigotin vs. ropinirol og rotigotin vs. pramipexol for to alternative scenarier: Ett der pasientene behandles i alle sykdomsstadier (H&Y-stadier 1, 2, 3, 4 og 5), og det andre for behandling i fremskredne stadier (H&Y-stadier 3, 4 og 5).



IKER informerer om kostnaden som trengs for å oppnå en enhetsøkning i effektmålet man benytter (i dette tilfellet, QALY eller kvalitetsjusterte leveår) ved bruk av rotigotin i stedet for hhv. ropinirol og pramipexol.

### 5.8.1 Behandling i fremskredne stadier

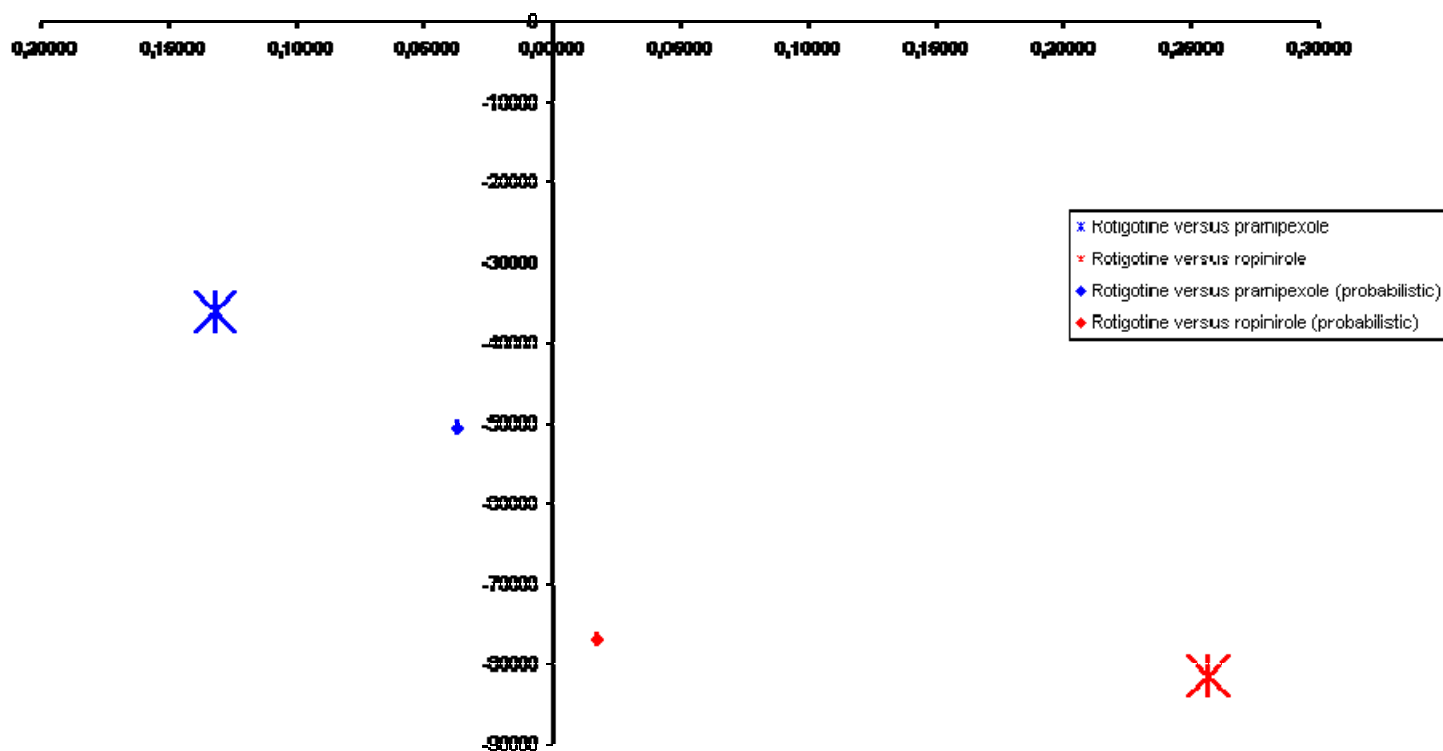
Tabellen nedenfor viser resultatene for fremskredne stadier:

**Tabell 12: Inkrementelle kostnader, effekter og IKER per pasient i fremskredne stadier (H&Y stadier III, IV og V), diskontering 3 %.**

	<b>Inkrementelle kostnader (NOK 2007)</b>	<b>Inkrementelle QALYs (diskontert)</b>	<b>IKER (NOK per vunnet QALY)</b>
Rotigotin vs ropinirol	- 81 311	0,256	-317 620 (Rotigotin dominant)
Rotigotin vs pramipexol	- 36 203	- 0,132	274 594

Diagrammet nedenfor viser hvor disse IKER-verdiene befinner seg i kost-nytte-planet:

**Diagram 2: IKER for rotigotin vs. pramipexol og rotigotin vs. ropinirol, både deterministiske og probabilistisk**



I base case analysen fremstår rotigotin som et dominant alternativ sammenlignet med ropinirol, fordi rotigotin medfører besparelser i totale behandlingskostnader (NOK 81 311) og en helsegevinst i form av høyere opplevd livskvalitet (en økning på 0,256 QALY). Bildet er imidlertid endret i den probabilistiske analysen, som viser en mer beskjeden mereffekt sammenlignet med ropinirol. Dette vil bli ytterligere drøftet i avsnitt 5.7.2.

I sammenligningen mellom rotigotin og pramipexol medfører rotigotin besparelser i totale behandlingskostnader på NOK 36 203. Mereffekten målt i antall vunnet QALY er imidlertid negativ (tap på 0,132 QALY), dvs. at pramipexol-pasientene opplever en høyere livskvalitet enn rotigotin-pasientene. I slike tilfeller der både merkostnadene og mereffektene er negative, befinner vi oss i den sørvestlige kvadranten av IKER-planet (dvs. besparelser langs y-aksen og dårligere helseeffekt langs x-aksen) og tolkningen av IKER snus. Intervensjonen anses her som mer kostnadseffektiv sammenlignet med alternativet jo høyere IKER. Dette skyldes at en rasjonell aktør kun vil være villig til å betale for et helsetiltak som gir lavere helseeffekt enn et annet tilgjengelig tiltak når kostnadsbesparelser kompenserer for den lavere helseeffekten.

### 5.8.2 Behandling i alle sykdomsstadier

I scenarioriet der pasienten antas å få rotigotinbehandling i alle stadier i sykdommen er resultatene enda mer positive for rotigotin enn i base case:

**Tabell 13: Inkrementelle kostnader, effekter og IKER per pasient i alle stadier**

	<b>Inkrementelle kostnader (NOK 2007)</b>	<b>Inkrementelle QALYs (diskontert)</b>	<b>IKER (NOK per vunnet QALY)</b>
Rotigotin vs ropinirol	- 116 435	0,114	-1 021 359 (Rotigotin dominant)
Rotigotin vs pramipexol	- 68 966	- 0,138	499 750

Sammenlignet med ropinirol blir rotigotins mereffekt mer enn halvert (fra 0.256 vunnet QALY til 0.114), samtidig som besparelsen øker med ca. 53 %. Alt i alt forblir rotigotin dominant ved livslang behandling vs. ropinirol. IKER-verdien befinner nå seg nærmere det sørvestlige planet i IKER-planet, slik det er tilfelle for IKER-verdien rotigotin vs. pramipexol. Disse mindre positive resultater for rotigotin vs. ropinirol i dette scenariet skyldes trolig at studiene som undersøkte behandlingen av pasienter i tidlige stadier ikke viste en så klar effektforskjell til fordel for rotigotin som i fremskredne stadier.

For sammenligningen mellom rotigotin og pramipexol er resultatene i dette scenariet mer positive for rotigotin enn i base case. Selv om nyttetapet øker fra 0.132 til 0.138 tapte QALY, øker besparelsene fra ca. 36 200 kr per pasient til ca. 69 000 kr, slik at alt i alt øker IKER-verdien fra 274 594 til 498 800 kr. per QALY. Rotigotins kostnadseffektivitet sammenlignet med pramipexol øker altså betraktelig sammenlignet med base case.

## 5.9 Sensitivitetsanalyse

Til grunn for den helseøkonomiske analysen ligger forutsetninger og variabler som er usikre. Derfor er det viktig å teste hvordan endrede forutsetninger og endrede verdier av variablene påvirker resultatet.

Søkeren har foretatt flere sensitivitetsanalyser, både deterministiske univariate og probabilistiske multivariate.

### 5.9.1 Deterministiske univariate sensitivitetsanalyser:

I denne typen analyser endres én variabel eller forutsetning om gangen og resultatene rapporteres fortløpende.

Tabellene nedenfor viser de variablene som ble gjenstand for deterministiske univariate sensitivitetsanalyser, og hvilket utslag disse enkelte endringene hadde på den inkrementelle kostnadseffektivitetsraten (IKER). Det antas at behandling er livslang:

**Tabell 14: Diskonteringsrate satt lik 0 % eller 5 %**

	IKER	
	0 %	5 %
<b>Rotigotin vs. ropinirol</b>	rotigotin dominant	rotigotin dominant
<b>Rotigotin vs. pramipexol</b>	230 102	306 847

**Tabell 15: Tidshorisont satt lik 3 eller 5 år**

	IKER	
	3 år	5 år
<b>Rotigotin vs. ropinirol</b>	rotigotin dominant	rotigotin dominant
<b>Rotigotin vs. pramipexol</b>	1 438 846	870 541

**Tabell 16: Legemiddelpris basert på den relevante gjennomsnittlige dosen eller den aritmetiske gjennomsnittlige dosen**

	IKER	
	relevant	aritmetisk
<b>Rotigotin vs. ropinirol</b>	rotigotin dominant	rotigotin dominant
<b>Rotigotin vs. pramipexol</b>	274 594	573 594

**Tabell 17: Compliance-rate satt lik 100 % eller 80 %**

	IKER	
	100 % compliance	80 % compliance
<b>Rotigotin vs. ropinirol</b>	rotigotin dominant	rotigotin dominant
<b>Rotigotin vs. pramipexol</b>	274 594	355 734

Sensitivitetsanalysene viser at i senere stadier er behandling med rotigotin en dominant strategi fremfor behandling med ropinirol, noe som støtter resultatene i base case. Også for sammenligningen mellom rotigotin og pramipexol, støttes resultatene i base case av resultatene i alle fire sensitivitetsanalysene.

Compliance-analysen viser at resultatene endrer seg betydelig når compliance-raten for alle preparatene senkes fra 100 % i base case ned til 80 %. En slik reduksjon fører til en betraktelig reduksjon i effekt og legemiddelkostnader for alle pasientgruppene. Rotigotin fører i denne analysen til lavere nyttetap sammenlignet med pramipexol, og lavere mereffekt sammenlignet med ropinirol. Samtidig blir besparelsene sammenlignet med pramipexol og ropinirol lavere. Alt i alt øker kostnadseffektiviteten til rotigotin sammenlignet med pramipexol fra 274 594 kr/QALY opp til 355 734 kr/QALY, mens kostnadseffektiviteten sammenlignet med ropinirol forverres. Likevel forblir rotigotin dominant fremfor ropinirol.

Ellers observerer Legemiddelverket at det finnes et positivt forhold mellom den inkrementelle kostnadseffektivitetsratioen (IKER) og hvordan tidsperiodene vektet, i den forstand at periodene nærmest behandlingens start ser ut til å ha størst positiv effekt på kostnadseffektiviteten til rotigotin. Ett eksempel er at når diskonteringsraten øker fra 0 % til 5 %, dvs. at periodene langt frem i tid diskonteres med en høyere rate, øker ratioen og dermed blir rotigotin mer kostnadseffektivt. Et annet eksempel finner vi i sensitivitetsanalysen der tidshorisonten endres. Her ser man at sammenlignet med base case (livstidsbehandling), blir rotigotin mer kostnadseffektivt når tidshorisonten senkes først til 5 år og så til 3 år. IKER øker da gradvis fra 274 595 kr/QALY til hhv. 870 541 og 1 438 846 kr./QALY.

### 5.9.2 Probabilistiske multivariate sensitivitetsanalyser

Deterministiske univariate sensitivitetsanalyser kan gi et ufullstendig bilde av hvordan endringer i enkelte variabler eller forutsetninger påvirker resultatene, f. eks. når det finnes et stort antall parametere med usikker verdi, og/eller når parametrene korrelerer. I slike tilfeller vil enveis endringer i disse variablene ikke være hensiktsmessige fordi man verken vil fange den totale usikkerheten til parametrene eller samvariasjonen mellom dem.

Probabilistiske multivariate sensitivitetsanalyser (PSA) tar hensyn til dette problemet ved bruk av simulering. Slike analyser kan også gi viktig informasjon om hvilke utfall for både kostnader og effekter som er mest sannsynlige.

I søknaden er det benyttet Monte Carlo-simulering der for analysen som ser på hele livsløpet. Nedenfor er en oversikt over variablene som ble tatt med i sensitivitetsanalysen og hvilken sannsynlighetsfordeling variablene ble tildelt:

**Tabell 18: Parametrene i PSA**

<b>Parameter</b>	<b>Assumed distribution</b>
Transition probabilities between health states	Beta distribution
UPDRS ADL	Normal distribution
UPDRS motor	Normal distribution
off time	Normal distribution
Dystonia	Beta distribution
Dyskinesias	Beta distribution
Headache, dizziness, tremor, insomnia, somnolence, nausea, vomiting, constipation, dyspepsia, diarrhea, depression, anxiety, dementia, hallucination, skin irritation	Beta distributions
QALY, Siebert algorithm	Normal distribution as agreed with NoMA

Monte Carlo-simuleringen i søknaden viser at de fleste realiseringene av IKER for rotigotin vs. pramipexol ligger i den sørvestlige kvadranten i IKER-planet, dvs. at med rotigotin er de totale behandlingkostnadene i de fleste tilfellene lavere enn med pramipexol, samtidig som at mereffekten forventes å være negativ, altså at man oppnår et helsetap. I en ikke ubetydelig andel av simuleringene (mellom 15 og 20 %) er rotigotin imidlertid dominert av pramipexol, et negativt resultat for rotigotin.

For sammenligningen av rotigotin vs. ropinirol viser simuleringen at de fleste realiseringene ligger i den sørøstlige kvadranten i IKER-planet, dvs. at rotigotin både fører til lavere totale behandlingskostnader og større helsegevinst, altså at rotigotin er en dominant strategi fremfor ropinirol ved behandling av parkinson-pasienter i fremskredne stadier. Imidlertid viser det også seg her at i en ikke ubetydelig andel av simuleringene (rundt 10 %) ropinirol er et dominant alternativ sammenlignet med rotigotin, et negativt resultat for rotigotin.

## 6 DISKUSJON

### 6.1 Mixed Treatment Comparison (MTC)

Legemiddelverket anser det som positivt at søkeren sendte inn en fullstendig beskrivelse av litteratursøkekriteriene (databaser og tidsskrifter benyttet, tidsrom for søket, søketermer som ble brukt, antall aktuelle studier som ble identifisert, osv.), inklusjons- og eksklusjonskriteriene; at metoden som ble benyttet for å estimere de summariske effektparametrene i metaanalysen ble forklart; og at det ble innsendt et sett av forest plot som gjorde tolkningen av resultatene enklere. Alt dette er vesentlig for at Legemiddelverket i det hele tatt skal kunne vurdere om studiene er representative og hensiktsmessige, og for å vurdere troverdigheten av antagelsene om effekt i den legemiddeløkonomiske modellen og effektinput til den legemiddeløkonomiske analysen.

På den andre siden burde søkeren ved innsending av søknaden ha forklart i mer detalj de statistiske metodene som benyttes for å beregne de summariske estimatene. Legemiddelverket mente at noen av de statistiske metodene benyttet i MTC, særlig bruken av deviance (D), ikke ble brukt konsistent nok og ba firmaet flere ganger om tilbakemelding. Tilbakemeldingene fra firma klarte til slutt å overbevise om at disse statistiske spørsmålene ikke forringet troverdigheten resultatene av MTC på en nevneverdig måte.

#### 6.1.1 Heterogenitet mellom studiene i metaanalysen

Generelt oppfatter Legemiddelverket redegjørelsen (omtalt i avsnitt 4.3) som nyttig og ønsker å kommentere følgende forhold:

- Randomiseringsprosedyren: Prosedyren i de fire studiene søkeren har data for tyder på at fordelingen av pasientene var blindet, slik at risikoen for seleksjonsbias og bidraget fra konfunderende faktorer trolig blir redusert. Dette anses som positivt.
- Tidshorisonen: 3 av de 6 studiene inkludert i metaanalysen hadde en gjennomsnittlig varighet på ca. 3 mnd (Mizuno, Guttman og Pogarell), én på 6 mnd (Brunt) og to på 8 måneder (SP515 og SP650). I modellens basecase antar man samtidig livsvarig behandling. Det er dermed klart behov for ytterligere langtidsdata om behandling med

rotigotin og forskjellene i effekt sammenlignet med konkurrerende preparater for behandling av Parkinson-pasienter.

Legemiddelverket innser at dette behovet ikke alltid er lett å oppfylle, spesielt når preparatet er relativt nytt og det foreløpig er begrenset med data på langtidseffekter. Følgelig er det derfor naturlig at slike data fremskaffes for at legemidlet også i fremtiden skal oppfylle vilkårene for forhåndsgodkjent refusjon.

- Omfanget av frafall: Ved at alle seks studier i MTC er basert på prinsippet om ITT, reduseres risikoen for oppfølgingsbias (attrition bias), og verdien av randomisering sikres. Dette anses som positivt.
- Behandlingsregime: Legemiddelverket oppfatter det som mindre tilfredsstillende at det ikke fremkommer ytterligere opplysninger bl.a. vedrørende doseringsforhold og mulige forskjeller i gjennomføringen av de ulike studiene enn det som allerede var beskrevet i søknaden. Dette fordi slike forhold kan påvirke representativiteten til metanalysens summariske effektestimater.
- Sykdommens alvorlighetsgrad: Legemiddelverket mener at andelen pasienter i stadie 2 i H&Y-skalaen var for høy i noen av studiene, noe som kunne redusere overførbarheten av metaanalysens resultat til de relevante pasientene, dvs. pasienter i fremskredne stadier (stadier 3, 4 og 5 i H&Y-skalaen). Firmaet ble derfor bedt om å sende en sensitivitetsanalyse der disse studiene ble utelukket. Resultatene rapporteres og omtales i avsnittet nedenfor.

### 6.1.2 Sensitivitetsanalyser på elementer i metaanalysen

I litteraturen (19) anbefales det at metaanalysens robusthet undersøkes. Dette for å kunne vurdere endringer som eksempelvis:

- inklusjonskriterier (karakteristika ved deltakere og intervensjoner, definisjon av endepunkt, fastsettelse av grenseverdier for endepunktene), og
- valg av statistisk metode, kriterier for vurdering av studiens kvalitet, osv.

Hvis konklusjonene i analysene endres betydelig, mister base case-resultatene troverdighet.

Legemiddelverket ba refusjonssøker om å foreta to sensitivitetsanalyser:

1. I den første ble firma bedt om å ekskludere studiene hvor bromokriptin var en aktiv referanse, nemlig Guttman et al., Mizuno et al. og Brunt et al. Dette ble gjort med henblikk på å sjekke endringene i effektestimateret når studiene med preparater som rotigotin ikke hadde vært direkte sammenlignet med (dvs. bromokriptin og ropinirol), ble ekskludert.

2. I den andre sensitivitetsanalysen ble effekten beregnet på nytt med utgangspunkt i kun tre av de 6 studier inkludert i basecase, nemlig SP515, Guttman et al. og Brunt et al. (B og C). Dette fordi disse studiene var dem med høyest andel pasienter i de relevante H&Y-stadiene, dvs. stadier 3, 4 og 5, slik at metaanalysens resultater trolig ble mer representative for pasientgruppen det søkes om refusjon for.

Nedenfor vises resultatene av den første sensitivitetsanalysen. Tallene i parentes er endringer sammenlignet med base case:

**Tabell 19: Metaanalysens resultater når man ser bort fra studiene med bromokriptin som aktiv referanse (i parentes: endringer sammenlignet med basecase)**

	<b>Forskjell fra base line UPDRS-ADL</b>	<b>Forskjell fra base line UPDRS-Motor</b>	<b>3-mnds prevalens Dyskinesi</b>	<b>Endring i antall timer Off-Time per dag</b>
<b>placebo</b>	-0,8395 (+0.3635)	-3,773 (+0.498)	0,09695 (-0.014)	-10,8918 (-0.1861)
<b>rotigotin</b>	-3,375 (+0.156)	-8,553 (+0.444)	0,1594 (-0.01)	-12,47 (-0.184)
<b>pramipexol</b>	-3,845 (-0.069)	-11,5 (-0.13)	0,168 (-0.0375)	-12,835 (-0.042)
<b>ropinirol</b>	NA	NA	NA	NA

Data for å estimere effekten til ropinirol var i dette tilfellet ikke tilgjengelig. Placebo og rotigotin hadde mindre effekt på UPDRS-ADL og UPDRS-Motor enn i basecase (dvs. svakere fall på disse skårene), mens pramipexols effekt derimot forbedres litt (dvs. sterkere fall). Dette betyr at søkerens antagelse om at effekten til pramipexol, ropinirol og rotigotin på disse to parametrene er like, blir mindre troverdig enn i base case.

Når det gjelder 3-måneders-prevalens av dyskinesi, opplever alle pasientgruppene en kraftigere reduksjon enn i baseline: For pramipexol faller prevalensen fra 20.55 % til 16.8 %, for rotigotin fra 16.94 % til 15.94 % og for placebo fra 11.1 % ned til ca. 9.7 %. Rotigotins fordel sammenlignet med pramipexol blir nå mindre enn 1 %-poeng.

Antallet timer off-time per dag er nå ytterligere redusert for alle preparatene sammenlignet med base case, hvorav placebo-pasienter oppnår det største fallet (0.1861 timer til uten wearing-off per dag). Rotigotin blir marginalt mer effektivt sammenlignet med pramipexol.

Alt i alt virker det som om det å ekskludere studier med bromokriptin som behandlingsalternativ i metaanalysen endrer både base case-resultater og rangering av virkestoffene i liten grad. Dette støtter hypotesen om at base case-resultater er robuste.

Resultatene for den andre sensitivitetsanalysen vises i tabellen på neste side:



**Tabell 20: Metaanalysens resultater når man ser bort fra studiene med flest pasienter på stadium 1 eller 2 i H&Y-skalaen (i parentes: endringer sammenlignet med base case)**

	<b>Forskjell fra base line UPDRS-ADL</b>	<b>Forskjell fra base line UPDRS-Motor</b>	<b>3-mnds prevalens Dyskinesi</b>	<b>Endring i antall timer Off-Time per dag</b>
<b>placebo</b>	NA	NA	0,1913 (+0.0803)	-10,6052 (+0.1005)
<b>rotigotin</b>	NA	NA	0,1938 (+0.0244)	-12,168 (+0.118)
<b>pramipexol</b>	NA	NA	0,2726 (+0.0671)	-12,694 (+0.099)
<b>ropinirol</b>	NA	NA	0,404 (+0.1528)	-11,068 (+0.848)

For disse studiene finnes det ikke nok data for å estimere verken effekten på UPDRS-ADL eller UPDRS-Motor, men det finnes tilgjengelig data for alle virkestoffene. Resultatene for 3-måneders prevalens av dyskinesi viser en økning for alle behandlingene. Hos rotigotin-pasientene øker prevalensen fra 16.94 % til 19.38 %, som er den svakeste økningen, i kontrast til økningen for ropinirol-pasientene, hvis rate øker fra 25.12 % til 40.4 %. Rotigotin oppnår klart bedre resultater på denne parameteren enn pramipexol og ropinirol.

Resultatene viser en forverring av effekten for alle behandlingene med hensyn til reduksjon i antall timer off-tid per dag. Hos ropinirol-pasientene er forverringen størst, med en økning i antall timer off-tid (ned til 11.068 timers reduksjon mot 11.916 timer i basecase), mens rotigotin-pasientene opplever nå 0.118 flere timer i off-tid enn i basecase, mot 0.1005 og 0.99 timer flere hos hhv. placebo- og pramipexol-pasientene. Dette betyr at rotigotin oppnår enda bedre resultater enn ropinirol, mens pramipexol blir marginalt bedre enn rotigotin sammenlignet med base case.

Alt i alt viser analysen at base case-resultater påvirkes, spesielt størrelsen på 3-måneders-prevalensen av dyskinesi. Det er imidlertid slik at rangeringene av virkestoffene etter effekt ikke endres. Dette støtter hypotesen om at base case-resultatene er troverdige.

## 6.2 Forholdet mellom UPDRS og H&Y

Ettersom effektdata kun var tilgjengelig for UPDRS-resultater, samtidig som modellen baseres på H&Y-stadier, har søkeren etablert en sammenheng mellom H&Y-skalaen og UPDRS. Til dette er artikkelen til Karlsen (22) benyttet. Pasientene i denne studien har demografiske kjennetegn som er nokså like dem i studiene som søkeren har benyttet i MTC. Dette tyder på at forholdet mellom UPDRS og H&Y i Karlsen sannsynligvis vil gjelde for pasientene i den legemiddeløkonomiske analysen.

En viktig forskjell er allikevel at i Karlsen befinner pasientpopulasjonen seg i gjennomsnitt mellom stadie 2 og 3 H&Y-skala, mens søknaden omhandler pasienter i fremskredne stadier, tilsvarende H&Y-stadier 3, 4 og 5. Dette betyr at regresjonsgyldighetsområde (H&Y-området der vi har observasjoner) ikke tilsvarer det som er relevante for den legemiddeløkonomiske analysen. Dette anser Legemiddelverket som negativt. I tillegg er den benyttede metoden beskrevet svært kort, antall observasjoner for gjennomsnittlige H&Y-stadie, UPDRS II og III svært begrenset (kun to observasjoner) og det er usikkert hvorvidt sammenhengen i realiteten er lineær.

På den andre side har trolig denne sammenhengen liten virkning på de inkrementelle betraktningene, og usikkerheten går trolig verken i favør eller disfavør av noen av preparatene.

### 6.3 Nytte

I henhold til Legemiddelverkets retningslinjer for refusjonssøknader skal sensitivitetsanalyser utføres for alle sentrale parametere i analysen (25). I modellen antas det at behandlingen ikke har noen betydning for livslengde. Som følge av dette blir forsakjeller i livskvalitet det eneste som fører til forskjeller i vunne QALY mellom de ulike behandlingene, og dermed svært viktig for resultatene av analysen.

I analysen var pasientene i H&Y-stadie 3, 60 år og med nytte 0.67 (Rotigotin-armen) ved behandlingsstart. Dette er ikke ulikt pasientene i Siebert (23) som i gjennomsnitt var i H&Y-stadie 2.7, 67.3 år, og med gjennomsnittlig nytte 0.74. Selv om det er forskjeller, kan dette tyde på at studiepasientene er representative for pasientene i modellen.

Modellen predikerer, ved hjelp av Sieberts algoritme, at nytten synker til under 0.5 i løpet av to år og under 0.4 i løpet av fire år. Etter ca ti år stabiliserer den seg på i overkant av 0.3. Hva som skjer over tid med pasientene som var med i den opprinnelige studien er imidlertid usikkert.

Studien til Siebert har flere svakheter, og studien er foreløpig ikke publisert. Hittil er den kun beskrevet på en poster, og følgelig er metoder og resultater kun beskrevet svært kort. Posteren bygger dessuten på en tidligere studie, men ingen kildehenvisning er oppgitt. Dette gjør det vanskelig å vurdere kvaliteten på studien.

Søker sier at årsaken til at den ble valgt var at dette var eneste studie tilgjengelig som etablerte et forhold mellom viktig endepunkter for Parkinsons sykdom, som UPDRS og livskvalitet. På spørsmål fra Legemiddelverket ble det gjennomført et nytt litteratursøk med hensyn på livskvalitet, angivelig uten relevant resultat. Legemiddelverket ba også søker kontakte forfatteren for å få tilgang til resultatene fra regresjonsanalysen, men forfatteren ønsket ikke å levere dette fra seg.

Usikkerheten som Sieberts modell introduserer ble nærmere undersøkt i to tilleggsanalyser som Legemiddelverket ba firmaet om å foreta:

1. I den første ble det testet om Sieberts modell estimerer EQ-5D-verdier som stemmer overens med de observerte EQ-5D-målingene fra studiene SP 512, SP 513<sup>2</sup> og SP 650. Søker beregnet først gjennomsnittet av de observerte EQ-5D, UPDRS II, III og IV-verdiene for hver arm i de enkelte studiene. Disse verdiene ble deretter satt inn i Sieberts ligning. De estimerte verdiene ble til slutt sammenlignet med de observerte EQ-5D-verdiene. I tabellen under vises resultatene og deretter kommentarene fra søker:

**Tabell 21: Estimerer av EQ-5D sammenlignet med registrerte verdier (ved behandlingsslutt)**

	<b>Registrerte EQ-5D-verdier fra studiene</b>	<b>EQ-5D estimert vha. Sieberts algoritme</b>	<b>Absolutt forskjell</b>	<b>Merknad</b>
<b>SP512, rotigotin</b>	0.795	0.762	-0.033	UPDRS IV basert på MTC pga mangel på data i studien
<b>SP650, placebo</b>	0.695	0.732	0.037	
<b>SP650, rotigotin 18 mg</b>	0.725	0.774	0.049	
<b>SP650, rotigotin 27 mg</b>	0.706	0.764	0.058	
<b>SP513, rotigotin</b>	0.753	0.773	0.020	UPDRS IV basert på MTC pga mangel på data i studien
<b>SP513, ropinirol</b>	0.746	0.794	0.048	UPDRS IV basert på MTC pga mangel på data i studien

*“As can be seen from table 2, there is only minor differences in the EQ5D predictions and the EQ5D data obtained in the trials. Differences range from 0.02-0.058. In general the EQ5D estimates obtained in the trial are slightly lower than those estimated via the Siebert algorithm. There is, however, some uncertainty related to the estimated EQ5D data based on the algorithm, since two out of the three trials (SP512 and SP513) did not collect data on*

<sup>2</sup> I SP 512- og SP 513-studiene undersøkes rotigotins effekt som monoterapi hos Parkinson pasienter i tidlige faser.

*UPDRS IV. Hence, it was assumed that for this specific parameter the data from the MTC could be used.*

*Based on the above presented data, there is no reason to believe that the estimates based on the Siebert algorithm provide results which do not compare to what would have been seen in clinical trials of rotigotine, pramipexole and ropinirole. In the rotigotine trials it seems as if there is a tendency that the algorithm slightly overestimates patient's quality of life. However, this is the case for all comparators and the use of the algorithm does therefore not benefit one comparator for others. Actually, as can also be seen from table 1, the algorithm only predict lower EQ5D in one trial (SP512) and this is for rotigotine, indicating that the use of the algorithm in this trial does not benefit rotigotine in comparison with the other alternatives.”*

Legemiddelverket anser at søkeren har drøftet problemstillingen på en tilfredsstillende måte og er enig i at testen ser ut til å støtte hypotesen om at Sieberts modell ikke påvirker effektestimaterne til fordel eller ulempe for et enkelt preparat.

2. I den andre sensitivitetsanalysen ble regresjonskoeffisientene i Sieberts algoritme omgjort til stokastiske variabler ved å tildele dem en sannsynlighetsfordeling og inkludere dem i PSA.

Legemiddelverket gikk ut fra at Sieberts analyse tilfredsstilte forutsetningene for multippel lineær regresjon, og ba om at regresjonskoeffisientene skulle tildeles en normalfordeling med forventningsverdi lik Sieberts estimat, og varians lik forventningsverdien ganget med en faktor på 0,1 (altså, varians = 10 % \* forventningsverdi). Resultatene til denne analysen vises nedenfor:

**Tabell 22: PSA når regresjonskoeffisientene i Sieberts algoritme er omgjort til stokastiske variabler**

Cost-effectiveness of Rotigotine versus comparators, based on total discounted cost in NOK 2007							
	Incremental costs (NOK 2007)			Incremental discounted QALYs			ICER
	Mean	p2.5	p97.5	Mean	p2.5	p97.5	Mean
versus ropinirole							
Total costs	-77 141	-188 247	59 220	0,256	-0,341	0,403	Rotigotin dominant
versus pramipexole							
Total costs	-40 392	-145 287	50 605	-0,166	-0,487	0,176	243 325

Resultatene endrer seg lite i forhold til base case:

- Sammenlignet med ropinirol øker besparelsene med ca. NOK. 4 000, slik at rotigotin blir enda mer kostnadseffektivt. Dette styrker troverdigheten til base case-resultatene.

- Sammenlignet med pramipexol faller IKER fra 274 594 i base case til 243 325 NOK/vunnet QALY, dvs. kostnadseffektiviteten til rotigotin reduseres. Det skyldes trolig at økningen i besparelser fra omtrent 36 000 til 40 000 NOK ikke veier opp for en økning i tapt helseeffekt (0.166 tapte QALY mot 0.132 i base case). Imidlertid er det slik at IKER faller lite, så disse resultatene kan anses å støtte resultatene fra base case.

#### 6.4 Kostnader og ressursbruk

I Legemiddelverkets retningslinjer for økonomisk evaluering heter det at ”*Analysen må skille klart mellom identifisering av kostnadskomponenter, forbruk av disse komponentene og verdsetting i kroner av de enkelte komponentene*”. Nedenfor diskuterer vi disse hver for seg.

##### *Identifisering*

Søknaden inkluderer kostnader forbundet med komplikasjoner som følge av sykdommen (dyskinesier, dystoni, etc.), kostnader knyttet til bivirkninger av behandlingen (hudreaksjoner etc.), samt legemiddelkostnader. Hvordan kostnadskomponentene er identifisert fremgår ikke av søknaden. Som følge av dette er det usikkert hvorvidt alle relevante kostnadskomponenter er inkludert.

Søker har valgt å utelate noen av kostnadskomponentene fra forrige søknad. Dette gjelder blant annet kostnader knyttet til fall og produksjonstap. Produksjonstap anses av søker som lite aktuelt med tanke på at store deler av den aktuelle pasientgruppen ikke vil være i produktiv alder. Legemiddelverket mener at så langt det er mulig bør alle relevante kostnader være inkludert, men ser poenget med at disse kostnadene sannsynligvis ikke er spesielt viktige i denne sammenhengen.

##### *Kvantifisering*

Som følge av at det finnes lite litteratur om ressursbruk knyttet til Parkinsons sykdom i Norge, har søker basert seg på ekspertuttalelser. Ideelt sett bør økonomisk evaluering baseres på pasientdata fra randomiserte kontrollerte studier, meta-analyser, databaser eller pasientjournaler. I litteraturen beskrives metoder for hvordan man kan bruke et panel av eksperter for å få et estimat på ressursbruk når slike data mangler. Et eksempel er Simoens 2006 (26) som beskriver Delphi-teknikken som en metode å estimere ressursbruken. Simoens understreker imidlertid at slike ekspertuttalelser kommer langt ned i hierarkiet over hva vi kan stole mest på av ulike måter å innhente informasjon på. For at ekspertuttalelsene skal få mest mulig troverdighet er det derfor viktig å oppgi begrensninger og å vurdere hvilken innvirkning usikkerheten har på resultatene. Det bør også oppgis hva slags tilnærming som ble brukt for å innhente uttalelsene, som for eksempel hvilke kriterier som ble brukt for å velge eksperter, bakgrunnen til ekspertene, mulige interessekonflikter samt hvilke metoder (intervju, spørreskjema, etc.) som ble brukt (26).

Det er positivt at søker oppgir navnene på de fire kliniske ekspertene og hvor de arbeider. Ekspertenes uttalelser om ressursbruk bør i tillegg, der hvor det var mulig, være validert mot

behandlingsanbefalinger. Det er ikke oppgitt hvordan de gikk frem for å velge eksperter, eventuelle interessekonflikter, eller hvilke metoder som ble brukt i datasamlingen. Det er ikke gjort enveis sensitivitetsanalyser på ressursbruk, og ressursbruk er heller ikke inkludert i PSA. Samlet sett gjør dette at ressursbruken for komplikasjoner og bivirkninger må betraktes som svært usikker.

#### *Enhetskostnader*

Verdsettingen av kostnadskomponentene fremstår for Legemiddelverket som en blanding av egenandeler og statlig fastsatte takster for ressursbruk. I tillegg har søker beregnet verdien på enkelte av kostnadskomponentene selv. Egenandeler og takster vil ikke nødvendigvis alltid reflektere samfunnspektivet som er valgt for analysen, men beregningen av enhetskostnader fremstår samlet sett som transparent og med konservative resultater.

Enveis sensitivitetsanalyse viser at modellen er svært sensitiv for endringer i legemiddelkostnader. Søker har gjort en analyse der gjennomsnittsprisen for alle tilgjengelige doser av legemidlene benyttes fremfor gjennomsnittsprisen for de doser som er relevante for parkinsonpasienter (= basecase). For pramipexol innebærer dette at gjennomsnittlig legemiddelkostnad går opp fra 18,96 til 21,16 NOK per mg salt, og IKER endrer seg fra 274 594 til 573 594 NOK. Modellen viser at dersom gjennomsnittsprisen pr mg i stedet går tilsvarende ned, til NOK 16,76, vil pramipexol være dominant sammenlignet med rotigotin. Samme metode endrer ikke konklusjonen for ropinirol, men det er kun små endringer som skal til før rotigotin ikke lenger er dominant. Små endringer i legemiddelkostnadene har altså store konsekvenser for kostnadseffektiviteten til rotigotin.

### 6.5 Betydningen av dystoni, demens og depresjon

De ulike komplikasjonene har ulik grad av betydning i modellen. Det er ingen forskjell mellom behandlingene i prevalensen av dystoni og demens, og disse har dermed ingen betydning i modellen. Prevalens av depresjon er forskjellig for de ulike behandlingene, det vil si 0,015 for ropinirol og rotigotin og 0,03 for pramipexol. Alle pasientene antas å skåre likt på BDI (12,2) uavhengig av behandling. Dette betyr at i modellen har depresjon kun betydning for kostnader, ikke for livskvalitet, noe som er en konservativ antagelse som går i disfavør av rotigotin.

### 6.6 Doser

Hvilket doseringsregime man antar for de ulike alternativene er av betydning både for effekt og kostnader. I søknaden er doser for de ulike medikamentene beregnet med bakgrunn i studiene som er inkludert i MTC. Legemiddelverket merker seg at dosene for pramipexol og ropinirol går ned fra tidlige stadier til senere stadier, mens dosen av rotigotin øker. Søker begrunner dette med designen på de kliniske studiene av rotigotin (SP650 og SP515) og plasterformuleringen. Legemiddelverket mener at dette kunne vært grundigere redegjort for i

søknaden, men at dosene likevel ser rimelige ut med bakgrunn i den foreliggende dokumentasjonen.

### 6.7 Etterlevelse

I base case-analysen forutsetter søkeren etterlevelse lik 100 % for rotigotin, pramipexol og ropinirol. Det fremgår imidlertid av den ensidige sensitivitetsanalysen at bruken av en 80 % etterlevelseshastighet i stedet, har positiv betydning for preparatets kostnadseffektivitet sammenlignet med pramipexol, men negativ sammenlignet med ropinirol. Søker anfører imidlertid at antagelsen om at preparatene har lik etterlevelse er lite sannsynlig, blant annet med henvisning til flere artikler som viser at jo flere tabletter Parkinsonpasientene tar, desto lavere etterlevelse (21, 27).

Legemiddelverket mener etterlevelse kan være et vesentlig problem for Parkinsonpasienter. Dette skyldes flere forhold. Jo flere tabletter som skal tas, desto vanskeligere er det å etterleve behandlingsregimet blant annet på grunn av sviktende hukommelse. Dessuten sliter mange Parkinsonpasienter med å svelge. Et depotplaster vil i denne sammenheng kunne lette hverdagen ved at det blir færre piller å holde orden på. Dette vil trolig bidra til økt etterlevelse, samt bedre livskvalitet ved at behandlingen stjeler mindre fokus i hverdagen og at det blir færre tabletter å svelge.

Legemiddelverket mener at fordelene knyttet til compliance og livskvalitet ved rotigotin ikke fullt ut er tatt høyde for i basecase-analysen og at base case således trolig undervurderer preparatets kostnadseffektivitet sammenlignet med pramipexol og ropinirol.

### 6.8 Resultater i scenariet der pasientene behandles med rotigotin i alle stadier

Resultatene til denne analysen er også relevante, siden rotigotin allerede har refusjon for behandling av pasienter i tidlige stadier og innvilgelsen av den nåværende refusjonssøknad vil medføre at Parkinson pasienter kan få behandling med rotigotin i alle stadier av sykdommen.

Sammenlignet med base case oppnår rotigotin i dette scenarioet mindre gunstige resultater vs. ropinirol, selv om de fortsatt er veldig gunstige. Dette støtter konklusjonen i base case, nemlig at rotigotin ser ut til å være kostnadseffektiv sammenlignet med ropinirol for behandling av Parkinsonsykdommen.

I sammenligningen vs. pramipexol kommer imidlertid rotigotin klart gunstigere ut enn i base case. Dette skyldes trolig at rotigotin i følge modellen er klart kostnadseffektivt vs. pramipexol ved behandling av pasienter i tidlige stadier (IKER = ca 900 000 kr./QALY). Sistnevnte resultat kommer imidlertid fra en MTC uten direkte sammenligning mellom preparatene, og må dermed tolkes med en viss grad av forsiktighet.

## 7 KONKLUSJON OG VEDTAK

Legemiddelverket mener det er sannsynlighetsovervekt for at rotigotin er kostnadseffektiv behandling av Parkinson-pasienter i senere stadier, og innvilger refusjon. Det er imidlertid stor usikkerhet forbundet med beregningene. Usikkerheten er spesielt knyttet til og den indirekte sammenligningen av effekt, nytte, samt ressursbruk som følge av komplikasjoner. Sensitivitetsanalyser har imidlertid vist at resultatene er robuste for endringer i klinisk effekt og nytte. Det er ikke gjort sensitivitetsanalyser på ressursbruk, men enveis sensitivitetsanalyser viser at modellen er sensitiv for endringer i legemiddelkostnader. Samtidig har søkeren gjort en rekke konservative antagelser, som for eksempel at etterlevelseshraten er lik for alle preparatene.

Som en følge av usikkerheten knyttet til beregningene, og at det er ventet at pramipexol og/eller ropinirol vil få generisk konkurranse innen relativt kort tid, har Legemiddelverket valgt å tidsbegrense vedtaket til 01-01-2012 med frist for å sende inn ny legemiddeløkonomisk analyse 01-06-2011. Ny legemiddeløkonomisk analyse skal dessuten sendes inn etter tre måneder dersom ropinirol eller pramipexol får generisk konkurranse og trinnpris. Den nye analysen må ta hensyn til pramipexols og ropinirols nye priser etter andre, og eventuelt tredje trinnpriskutt. Priskoblingen mellom rotigotin og ropinirol fra forrige vedtak oppheves (Behandling av tidlige stadier av sykdommen, saksnr: 06/08733).

Preparatet er gitt refusjon med refusjonspris, jf legemiddelforskriften § 14-22. Refusjonspris for de ulike pakningene er satt lik det minste av maksimalpris beregnet etter legemiddelforskriften §§ 12-2 og 12-3 og den søkte AIP. Tabellen under viser vedtatte priser som vil gjelde i apotek fra 01-08-08. Det vil i fremtiden bli foretatt ordinære prisrevurderinger, men prisen vil aldri kunne overstige de vedtatte prisene.

**Tabell 23: Vedtatte priser for Neupro**

Styrke	Paknings- størrelse	AIP	AUP
<b>2 mg</b>	7	152,02	232,10
	28	608,06	832,50
<b>4 mg</b>	7	163,45	247,50
	28	653,81	892,50
<b>6 mg</b>	7	201,80	299,20
	28	807,19	1 093,80
<b>8 mg</b>	7	252,12	365,30
	28	1 008,48	1 358,00



*Statens legemiddelverk vedtar at Neupro (rotigotin) innvilges refusjon etter § 2 som kombinasjonsbehandling med levodopa for behandling av tegn og symptomer på senere stadier av idiopatisk Parkinsons sykdom.*

Med følgende forbehold:

- Vedtaket er tidsbegrenset frem til 01-01-2012.
- Tre måneder etter at ropinirol eller pramipexol får generisk konkurranse og trinnpris, men uansett senest innen 01-06-2011, skal refusjonssøker sende inn ny legemiddeløkonomisk analyse av rotigotin.

Med gjeldende vedtak vil Neupro nå ha refusjon for alle stadier av Parkinsons sykdom. I den nye legemiddeløkonomiske analysen må derfor alle stadier av sykdommen og alle pasientgrupper som det søkes fortsatt refusjon for inkluderes.

Vedtaket trer i kraft 01-08-2008. Vedtaket kan revurderes og endres dersom det tilkommer nye forhold som endrer grunnlaget eller premissene for refusjonsvedtaket, jf legemiddelforskriften § 14-27.

Statens legemiddelverk, 16-07-2008

Erik Hviding  
seksjonssjef

Enrique Jiménez  
forsker

Janicke Nevjar  
forsker

## 8 REFERANSER

1. Larsen JP. [Diagnosis and treatment of patients with parkinsonism in nursing homes: how to improve quality?]. Tidsskr Nor Laegeforen. 2005 Jun 16;125(12):1669-71.
2. Interessegruppen for Parkinsons sykdom. Revidert terapianbefaling ved Parkinson sykdom. Nyhetsbulletin nr 2 2006.
3. Toft M, Aasly J. [The genetics of Parkinson disease]. Tidsskr Nor Laegeforen. 2004 Apr 1;124(7):922-4.
4. Norsk Legemiddelhåndbok for helsepersonell 2007. [cited]; Available from: <http://www.legemiddelhandboka.no/>.
5. Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, Deuschl G, Friedman A, Kanovsky P, et al. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Movement Disorder Society-European Section. Part I: early (uncomplicated) Parkinson's disease. Eur J Neurol. 2006 Nov;13(11):1170-85.
6. Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, Deuschl G, Friedman A, Kanovsky P, et al. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the Movement Disorder Society-European Section (MDS-ES). Part II: late (complicated) Parkinson's disease. Eur J Neurol. 2006 Nov;13(11):1186-202.
7. Torp R, Singh PB, Sorensen DR, Dietrichs E, Hirschberg H. [Growth factors as neuroprotective treatment in Parkinson disease?]. Tidsskr Nor Laegeforen. 2006 Mar 23;126(7):899-901.
8. Lundqvist C, Nystedt T, Reiertsen O, Grotli R, Beiske AG. [Continuous treatment with levodopa of Parkinson disease]. Tidsskr Nor Laegeforen. 2005 Oct 6;125(19):2638-40.
9. Parkinson Study G. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: A randomized controlled trial. Parkinson Study Group.[see comment]. Jama. 2000 Oct 18;284(15):1931-8.
10. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group.[see comment]. N Engl J Med. 2000 May 18;342(20):1484-91.
11. Summary of product characteristics for Neupro (SPC).
12. Guttman M. Double-blind comparison of pramipexole and bromocriptine treatment with placebo in advanced Parkinson's disease. International Pramipexole-Bromocriptine Study Group. Neurology. 1997 Oct;49(4):1060-5.
13. Mizuno Y, Yanagisawa N, Kuno S, Yamamoto M, Hasegawa K, Origasa H, et al. Randomized, double-blind study of pramipexole with placebo and bromocriptine in advanced Parkinson's disease. Mov Disord. 2003 Oct;18(10):1149-56.

14. Pogarell O, Gasser T, van Hilten JJ, Spieker S, Pollentier S, Meier D, et al. Pramipexole in patients with Parkinson's disease and marked drug resistant tremor: a randomised, double blind, placebo controlled multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 Jun;72(6):713-20.
15. Brunt ER, Brooks DJ, Korczyn AD, Montastruc JL, Stocchi F, Study G. A six-month multicentre, double-blind, bromocriptine-controlled study of the safety and efficacy of ropinirole in the treatment of patients with Parkinson's disease not optimally controlled by L-dopa. *J Neural Transm*. 2002 Apr;109(4):489-502.
16. EMEA. EPAR for Neupro. [cited]; Available from: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/neupro/062606en6.pdf>.
17. SINTEF. Medisinsk metode vurdering. En innføring. 2003.
18. Dobson AJ. An introduction to generalized linear models. Chapman & Hall/CRC. 2002.
19. Elwood M. Critical appraisal of epidemiological studies and clinical trials. Oxford. 2007.
20. Felleskatalogen [database on the Internet]. [cited].
21. Marttila RJ, Rinne UK. Disability and progression in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 1977 Aug;56(2):159-69.
22. Karlsen KH, Tandberg E, Arslan D, Larsen JP. Health related quality of life in Parkinson's disease: a prospective longitudinal study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000 Nov;69(5):584-9.
23. Siebert U, Bornschein B, Spottke A, Dodel R. Effect of disease-specific complications on the prediction of utilities in parkinsons disease. [Poster]. In.
24. Finansdepartement. Rundskriv - Behandling av kalkulasjonsrente, risiko, kalkulasjonspriser og skattekostnad i samfunnsøkonomiske analyser. 2005 [updated 2005; cited]; Available from: [http://www.regjeringen.no/Upload/FIN/Vedlegg/okstyring/rundskriv/faste/r\\_109\\_2005.pdf](http://www.regjeringen.no/Upload/FIN/Vedlegg/okstyring/rundskriv/faste/r_109_2005.pdf).
25. Retningslinjer til refusjonssøknad. Statens legemiddelverk. [cited]; Available from: [http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage\\_16509.aspx](http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_16509.aspx).
26. Simoens S. Using the Delphi technique in economic evaluation: time to revisit the oracle? *J Clin Pharm Ther*. 2006 Dec;31(6):519-22.