

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

Etelkalsetid (Parsabiv)

Behandling av sekundær
hyperparatyreoidisme hos voksne
med kronisk nyresykdom som står
på hemodialyse

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

21.09.2018

Statens legemiddelverk

FORORD

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

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

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

Legemiddelverket vurderer relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

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

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

OPPSUMMERING

Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Parsabiv (etelkalsetid). Legemiddelverket har i dette tilfellet ikke gjort en fullstendig vurdering av klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet. Det er gjort en oppsummering av klinisk effekt og sikkerhet, og en forenklet analyse av legemiddelkostnader og budsjettkonsekvenser ved bruk av Parsabiv i henhold til justert bestilling ID2016_054: Etelkalsetid (Parsabiv) ved sekundær hyperparatyreoidisme hos voksne med kronisk nyresykdom som står på hemodialyse og der behandling med cinacalcet/Mimpara ikke har gitt ønsket effekt eller ikke kan benyttes grunnet intoleranse/kontraindikasjoner.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten og innspill fra kliniske eksperter.

Bakgrunn

Parsabiv er et legemiddel til behandling av sekundær hyperparatyreoidisme (SHPT) hos voksne med kronisk nyresykdom som står på hemodialyse. Parsabiv gis intravenøst og har liknende virkningsmekanisme (kalsimimetika) som Mimpara (cinacalcet) tabletter.

Den generelle kliniske effekten ved behandling av SHPT hos den aktuelle pasientpopulasjonen er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse.

For den aktuelle undergruppen av pasienter med SHPT som ikke kan benytte Mimpara (cinacalcet), finnes det p.t. ikke annen behandling utover basisbehandlingen med fosfatbindende legemidler og vitamin D.

Pasientgrunnlag i Norge

Kliniske eksperter Legemiddelverket har kontaktet har anslått at det vil være 30 – 40 pasienter årlig i Norge som vil bruke etelkalsetid i den angitte behandlingslinjen.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Den kliniske dokumentasjonen som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen (MT) for etelcalcetide, er basert på studier som viste at legemidlet reduserer nivå av paratyreoideahormon (PTH) på > 30 % og > 50% PTH sammenliknet med placebo. For etelkalsetid er det også vist en effektfordel i en direkte sammenliknende studie mot cinacalcet mht. andel pasienter som oppnådde PTH senkning på > 30 % og > 50%.

Norske kliniske eksperter vurderer at i klinisk praksis vil effekt og bivirkningsprofil neppe være vesentlig forskjellige for disse legemidlene, men at etelkalsetid som skal gis intravenøst i forbindelse med behandling, vil kunne gi høyere «adherence» (bedre etterlevelse) sammenliknet med cinacalcet som gis som tabletter. Pasienter med endestadie nyresvikt bruker som regel en rekke forskjellige medikamenter.

Per i dag finnes det ikke tydelig evidens for at kalsimimetika reduserer risikoen for kardiovaskulære hendelser og mortalitet hos pasienter med SHPT og kronisk nyresykdom som behandles med dialyse. EVOLVE studien som skulle undersøke en slik sammenhengen for cinacalcet nådde ikke sin primære målsetting, som var å dokumentere redusert risiko for dødelighet av alle årsaker eller kardiovaskulære hendelser. Ubalanse i baselinekarakteristika og behandling med kalsimimetika også i kontrollgruppen i studien, gjør imidlertid resultatene vanskelig å tolke.

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket vurderer at sekundær hyperparatyreoidisme (SHPT) hos voksne med kronisk nyresykdom som står på hemodialyse er en alvorlig tilstand.

Legemiddelverket har ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad i denne metodevurderingen.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har ikke vurdert kostnadseffektivitet i denne metodevurderingen.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk etelkalsetid ved behandling av den aktuelle pasientpopulasjonen vil være om lag 2,6 – 3,4 millioner NOK per år i år fem.

Budsjettberegningene er usikre og forenklete og er basert på antagelser om at 30-40 pasienter er aktuelle for behandling med etelkalsetid per år og at behandlingen ikke vil erstatte annen behandling.

Klinikere har anslått at ca 300-360 pasienter i hemodialyse i dag er aktuelle for behandling med kalsimimetika. Siden doseringsregimet for etelkalsetid har fordeler sammenliknet med dagens behandling med cinacalcet er det en potensiell risiko for at etelkalsetid vil brukes til flere enn de anslåtte 30-40 per år som **ikke har gitt ønsket effekt av cinacalcet eller ikke kan benytte cinacalcet grunnet intoleranse/kontraindikasjoner**. Hvis etelkalsetid i større omfang vil erstatte bruken av cinacalcet vil budsjettkonsekvensene bli vesentlig høyere.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHALDSFORTEGNELSE	5
LOGG	6
ORDLISTE	8
1 BAKGRUNN.....	9
1.1 PROBLEMSTILLING	9
1.2 SEKUNDÆR HYPERPARATYROIDISME HOS PASIENTER MED KRONISK NYRESVIKT	10
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	10
1.4 BEHANDLING AV SEKUNDÆR HYPERPARATYREOIDISME	11
1.4.1 <i>Behandling med etelkasetid</i>	11
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	11
1.4.3 <i>Komparator</i>	12
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	13
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	13
3 ØKONOMISK ANALYSE	18
4 BUDSJETTKONSEKVENSER.....	19
4.1 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING	19
4.2 ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN	19
4.3 BUDSJETTVIRKNING	20
5 OPPSUMMERING OG KONKLUSJON.....	21
REFERANSER.....	24
APPENDIKS 4: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	26
VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	30

LOGG

Bestilling:	Opprinnelig bestilling:» ID2016_054 Hurtig metodevurdering for etelkalsetid (Parsabiv) ved sekundær hyperparatyroidisme (SHPT) hos voksne med kronisk nyresykdom som står på hemodialyse» Presisering av bestilling (09.03.2018) ID2016_054: Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for etelkalsetid (Parsabiv) ved sekundær hyperparatyroidisme hos voksne med kronisk nyresykdom som står på hemodialyse og der behandling med cinacalcet (Mimpara) ikke har gitt ønsket effekt eller ikke kan benyttes grunnet intoleranse/kontraindikasjoner
Forslagstiller:	Staten legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Amgen Europe B.V.
Preparat:	Parsabiv
Virkestoff:	etelkalsetid
Indikasjon:	Parsabiv er indisert til behandling av sekundær hyperparatyroidisme (SHPT) hos voksne pasienter med kronisk nyresykdom (KNS) som står på hemodialyse.
ATC-nr:	H05BX04
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	22-08-2016
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	28-03-2017
Klinikere kontaktet for første gang	29-08-2017
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	06-07-2018
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	-
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	-
Rapport ferdigstilt:	21-09-2018
Saksbehandlingstid:	542 dager
Saksutredere:	Hilde Røshol Camilla Hjelm
Kliniske eksperter:	Lasse Gunnar Gjøransson, Stavanger universitetssykehus Bjørn Egil Vikse, Helse Fonna

Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.

ORDLISTE

KNS	Kronisk nyresykdom
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
PB	Fosfatbinder
PTH	Parathyroideahormon
SHPT	Sekundær hyperparatyreoidisme
VD	Vitamin D

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Bestillingen av opprinnelig hurtig metodevurdering er endret, og det er etter avtale med Bestillerforum gjort en forenklet vurdering i samsvar med en ny bestilling innenfor et mer avgrenset bruksområde.

Opprinnelig bestilling:» ID2016_054 Hurtig metodevurdering for etelkalsetid (Parsabiv) ved sekundær hyperparatyreoidisme (SHPT) hos voksne med kronisk nyresykdom som står på hemodialyse»

Alternativ behandling godkjent for samme bruksområdet som etelkalsetid (Parsabiv) er Mimpara (cinacalcet) tabletter som tilhører samme legemiddelgruppe (kalsimimetika), og som har liknende virkningsmekanisme.

Legemiddelverket har vært i kontakt med norske klinikere som vurderer at Parsabiv medisinsk sett vil kunne erstatte bruken av cinacalcet (Mimpara) for hemodialysepasienter der kalsimimetika er indisert bl.a. pga. bedre «adherence» (bedre etterlevelse) med Parsabiv som gis iv direkte ifm dialysebehandling. Cinacalcet er under trinnpris-systemet og finansieres i dag under individuell refusjon i blåreseptordningen. Cinacalcet er ikke metodevurdert.

Prisforskjellen mellom etelkalsetid og cinacalcet er av en slik størrelseorden at etelkalsetid ikke vil kunne bli vurdert som en kostnadseffektiv behandling basert på dokumentasjon som underbygger tilsvarende effekt/sikkerhet som cinacalcet.

Amgen vurderte derfor at aktuell populasjon for etelkalsetid i Norge var pasienter i dialyse med SHPT som ikke er egnet til å ta cinacalcet eller som ikke behandles adekvat med cinacalcet (på grunn av dårlig etterlevelse, dårlig SHPT-kontroll eller forekomst av uønskede hendelser som fører til seponering). Amgen leverte en helseøkonomisk analyse av typen CUA (kostnads-nytte analyse) der pasientene har stoppet tidligere behandling med cinacalcet og hvor de i «andre linje» enten får etelkalsetid i kombinasjon med fosfatbinder og aktivt vitamin D (PB/VD) eller behandling med PB/VD alene.

Bestillingen ble etter innspill fra Legemiddelverket endret i Bestillerforum 09.03.2018 til:

Hurtig metodevurdering av etelkalsetid (Parsabiv) ved sekundær hyperparatyreoidisme hos voksne med kronisk nyresykdom som står på hemodialyse og der behandling med cinacalcet/Mimpara ikke har gitt ønsket effekt eller ikke kan benyttes grunnet intoleranse/kontraindikasjoner.

Amgens innsendte analyse er i samsvar med denne bestillingen. Legemiddelverket vurderte at flere av de grunnleggende antagelsene knyttet til effektmål i analysen er basert på lite robust dokumentasjon, bl.a. hvorvidt kalsimimetika gir en reduksjon i kardiovaskulære hendelser og død slik som antatt i modellen og at etelkalsetid vil ha en mereffekt mht. reduksjon i kardiovaskulære hendelser og død sammenliknet med cinacalcet.

Mangel på robuste data for sammenhengen mellom endring i biokjemiske markører («surrogatendepunkter») og kardiovaskulære hendelser, frakturer og død gir svært høy usikkerhet i resultatene i en CUA-analyse basert på disse utfallsmålene.

På bakgrunn av dette er det gjort en forenklet analyse av forventede legemiddelkostnader og budsjettkonsekvenser av å innføre etelkalsetid til behandling av sekundær hyperparatyroidisme hos voksne med kronisk nyresykdom som står på hemodialyse og der behandling med cinacalcet ikke har gitt ønsket effekt eller ikke kan benyttes grunnet intoleranse/kontraindikasjoner. Denne pasientgruppen har p.t. ingen behandlingsalternativer annet enn basisbehandling med fosfatbindede legemidler og vitamin D.

1.2 SEKUNDÆR HYPERPARATYROIDISME HOS PASIENTER MED KRONISK NYRESVIKT

Sekundær hyperparathyroidisme (SHPT) er en vanlig komplikasjon hos pasienter med kronisk nedsatt nyrefunksjon som får behandling med hemodialyse (1, 2). Dette er en kronisk tilstand som karakteriseres av paratyreoideakjertel-hyperplasi, progressiv økning av paratyroidea-hormon (PTH) og forstyrrelse av kalsium- og fosfatnivå i blodet (1, 2). I en europeisk studie (DOPPS/Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (3)) ble det registrert at over 30 % av pasientene med nyresykdom som ble behandlet med hemodialyse hadde SHPT (definert som PTH > 300 pg/ml). Hos pasienter med SHPT vil ukontrollerte nivåer av PTH, kalsium og fosfat over tid kunne gi skadevirkninger i flere organer med bl.a. kalkavleiring i bløtvev og karvegger, økt risiko for kardiovaskulære hendelser (4, 5), benfrakturer og død (6, 7).

Norske kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med har angitt at det ved utgangen av 2016 var 1212 pasienter som stod på hemodialyse i Norge. Av disse anslo de at om lag 25 – 35 % ville være aktuelle for behandling med cinacalcet eller andre kalsimimetika. Det ble videre angitt at om lag 10 % av disse pasientene ikke har ønsket effekt av cinacalcet eller ikke kan benytte dette legemiddelet grunnet intoleranse/kontraindikasjoner. Basert på dette anslås det at om lag 30 – 40 pasienter vil være aktuelle for behandling med etelkalsetid i den aktuelle behandlingslinjen, dersom legemiddelet innføres.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Legemiddelverket mener at etelkalsetid vil brukes til behandling av sekundær hyperparatyroidisme (SHPT) hos voksne med kronisk nyresykdom som står på hemodialyse, og vurderer at SHPT hos denne pasientgruppen er en alvorlig tilstand.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. I denne vurderingen er det ikke gjort en vurdering av etelkalsetids kostnadseffektivitet, og Legemiddelverket har ikke fått levert en modell som gir godt nok grunnlag for å beregne alvorlighetsgrad ifm denne metodevurderingen.

1.4 BEHANDLING AV SEKUNDÆR HYPERPARATYREOIDISME

1.4.1 Behandling med etelkalsetid

- *Indikasjon*
Etelkalsetid er indisert til behandling av sekundær hyperparatyreose (SHPT) hos voksne pasienter med kronisk nyresykdom (KNS) som står på hemodialyse.
- *Virkningsmekanisme*
Kalsiumreseptoren på overflaten av hovedcellen i paratyreoideakjertelen er den primære regulatoren av PTH-sekresjonen. Etelkalsetid er et kalsimimetikum i form av syntetisk peptid som senker PTH-sekresjonen ved å binde og aktivere kalsiumreseptoren. Reduksjonen av PTH er forbundet med en samtidig reduksjon av serumkalsium- og serumfosfatnivåer.
- *Dosering*
Anbefalt startdose av etelkalsetid er 5 mg administrert som bolusinjeksjon 3 ganger ukentlig. Etelkalsetid skal titreres til individuelle doser mellom 2,5 mg og 15 mg. Dosen kan økes i trinn på 2,5 mg eller 5 mg ikke hyppigere enn hver 4. uke, til en maksimal dose på 15 mg 3 ganger ukentlig for å nå ønsket nivå av paratyreoideahormon (PTH). Etelkalsetid gis som en injeksjon via den venøse tilbakegangen i dialysen i sluttfasen av dialysen eller i.v. etter avsluttet skylling.
- *Bivirkninger*
Svært vanlige bivirkninger av etelkalsetid er redusert blodkalsium, muskelspasmer, diaré, kvalme og oppkast. De er milde/moderate og forbigående hos de fleste pasienter. Seponering av behandlingen som følge av bivirkninger er hovedsakelig knyttet til lavt kalsiumnivå i blodet, kvalme og oppkast.

For ytterligere informasjon henvises det til preparatomtalen for Parsabiv (8).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det er ikke funnet nasjonale retningslinjer for behandling av SHPT.

De kliniske ekspertene Legemiddelverket har kontaktet har angitt følgende behandlingsregime for SHPT: Førstelinjebehandling av SHPT er medikamentell behandling med en fosfatbinder, eventuelt i kombinasjon med aktivt vitamin D dersom det er behov for å redusere PTH og pasienten ikke har hyperkalsemi og/eller hyperfosfatemi. Behandling med kalsimimetika (cinacalcet) brukes som tilleggsbehandling dersom pasienten har høy PTH til tross for behandling med fosfatbinder og aktivt vitamin D. Klinikerne angir at dette gjerne er pasienter med hyperkalsemi som det er vanskelig å behandle med aktivt vitamin D.

I denne metodevurderingen er det lagt til grunn at etelkalsetid legges i behandlingslinjen *etter* cinacalcet, og skal brukes når behandling med cinacalcet ikke har gitt ønsket effekt eller ikke kan benyttes grunnet intoleranse/kontraindikasjoner. I denne behandlingslinjen har pasientgruppen ingen andre behandlingsmuligheter enn basisbehandling med fosfatbindere og vitamin D.

Norske kliniske eksperter har angitt at det ved utgangen av 2016 var ca. 1200 pasienter som stod på hemodialyse i Norge. Av disse anslo de at om lag 25 – 30 % er aktuelle for behandling med kalsimimetika og at om lag 10 % av disse pasientene ikke har ønsket effekt av cinacalcet (Mimpara) eller ikke kan benytte legemiddelet grunnet intoleranse/kontraindikasjoner.

1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for metodevurderingen er ingen behandling utover standardbehandling med fosfatbindere og vitamin D.

Paratyroidektomi kan være et alternativ for noen pasienter med alvorlig progressiv (SPTH). Dette behandlingsalternativet er ikke utredet i denne metodevurderingen.

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Amgen angir at det er gjennomført et systematisk litteratursøk for å identifisere relevante studier, men det er ikke sendt inn en detaljert beskrivelse av dette søket. Det henvises imidlertid til dokumentasjonspakken som firma har sendt inn til NICE (National Institute for Health and Care Excellence), og enkelte detaljer rundt søket er angitt i innsendt dokumentasjonspakke.

Amgens søk og utvelgelse av studier resulterte i tre studier som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen i EU/Norge. To av studiene er placebokontrollerte og den tredje er en direkte sammenliknende studie mot cinacalcet. I tillegg er en studie med cinacalcet (EVOLVE) benyttet som dokumentasjon på effekten av cinacalcet og (indirekte for etelcalitide) på reduksjon i kardiovaskulære hendelser, frakturer og død hos pasienter med SHPT og kronisk nyresykdom.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen.

Tabell 1: Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/ kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
Studie 20120229 (9)	Inklusjonskriterier (ikke uttømmende): SHPT-pasienter med KNS som fikk hemodialyse 3 ganger ukentlig PTH > 400 pg/ml , behandling med kalsiumsupplement/fosfatbinder og calcitriol/activ vitamin D.	Etelkalsetid (i.v.) 3 x uken (etter hemodialyse) i 26 uker	Placebo (i.v.) 3 x uken (etter hemodialyse) i 26 uker	Andel pasienter som hadde >30% reduksjon i gjennomsnittlig PTH-nivå i uke 20-27 sammenlignet med PTH-nivå ved studiestart	Andel pasienter med gjennomsnittlig PTH ≤ 300 pg/ml Sikkerhet
Studie 20120230 (9)	Som over	Som over	Som over	Som over	Som over
Studie 20120360 (10)	Inklusjonskriterier (ikke uttømmende): SHPT-pasienter med KNS på hemodialyse 3 ganger ukentlig PTH > 500 pg/ml , behandling med kalsiumsupplement/fosfatbinder og calcitriol/activ vitamin D.	Etelkalsetid (i.v.) 3 x uken (etter hemodialyse) i 26 uker + placebo (tbl) daglig	Cinacalcet (tbl) daglig + placebo (i.v.) 3 x uken (etter hemodialyse) i 26 uker.	Andel pasienter som hadde >30% reduksjon i gjennomsnittlig PTH-nivå i uke 20-27 sammenlignet med PTH-nivå ved studiestart (Non inferiority, non inferiority margin 12%)	Andel pasienter som hadde >30% og > 50% reduksjon i gjennomsnittlig PTH-nivå i uke 20-27 sammenlignet med PTH-nivå ved studiestart (superiority) Pasientrapportert kvalme eller oppkast

Placebokontrollerte studier

Studiene 20120229 og 201220230 var to parallelle, fase III, randomiserte, placebokontrollerte studier. Studiene hadde hhv. 508 og 515 pasienter, randomisert 1:1 til intervensjonsarm og kontrollarm. Startdosen med etelkalsetid var 5 mg, som kunne økes med 2,5 mg eller 5 mg i uke 5,9,13 og 17, basert på PTH- og kalsiumnivå målt ved baseline.

Baseline demografiske og sykdomskarakteristika var like hos de to gruppene i hver av studiene. Gjennomsnittsalderen til pasientene i de to studiene var 58,2 år. Gjennomsnittlig (SE) PTH-konsentrasjon ved baseline i de to studiene var 846,9 (21,8) pg/ml, og 835,9 (21,0) pg/ml for henholdsvis etelkalsetid- og placebogruppen. Gjennomsnittlig hemodialysevarighet før inklusjon i studien var 5,4 år, og 68 % av pasientene fikk vitamin D-steroler ved studiestart, mens 83 % fikk fosfatbindere.

I studien 20120229 oppnådde 188 av 254 pasienter (74%) i etelkalsetidarmen en reduksjon på 30% eller mer av PTH-nivå, mens 21 av 254 (8,3%) oppnådde dette i placeboarmen. For studien 20120230 var de tilsvarende tallene 192 av 255 pasienter (75,3%) i etelkalsetidarmen og 25 av 260 pasienter (9,6%) i placeboarmen. Begge studiene viste at etelkalsetid reduserte PTH og senket kalsium og fosfat. Resultatene av alle de primære og sekundære endepunktene var statistisk signifikante, og resultatene var konsistente mellom studiene.

Studie med aktiv kontrollarm

Studie 20120360 var en randomisert, dobbeltblindet dobbelt-dummy fase III studie. 683 pasienter ble randomisert 1:1 til intervensjon (n = 340) og komparatorarm (n = 343). Startdose med etelkalsetid og opptitrering var likt som i studiene 20120229 og 20120230. Startdosen med cinacalcet var 30 mg daglig. Denne kunne også titreres opp og pasientene i studien hadde en dosering innen intervallet 30 – 180 mg/daglig. Median ukentlig gjennomsnittsdose for Parsabiv var 15,0 mg (5,0 mg per administrasjon), og for cinacalcet var den 360,0 mg (51,4 mg per administrasjon).

Gjennomsnittlige (SE) PTH-konsentrasjoner ved baseline var 1092,12 (33,8) og 1138,71 (38,2) pg/ml for henholdsvis etelkasetid- og cinacalcetgruppen. Baseline demografiske og sykdomskarakteristika var sammenfallende med de placebokontrollerte studiene.

I studien 20120360 oppnådde 232 av 340 pasienter (68,7%) i etelkalsetidarmen en reduksjon på 30% eller mer av PTH-nivå, mens 198 av 343 (57,7%) oppnådde dette i cinacalcetarmen. Etelkalsetid var non-inferior sammenlignet med cinacalcet når det gjaldt det primære endepunktet, og var signifikant bedre enn cinacalcet når det gjaldt de sekundære endepunktene, som var pasientandelen som oppnådde > 30 % reduksjon i forhold til baseline i gjennomsnittlig PTH (68,2 % etelkalsetid mot 57,7 % cinacalcet; p = 0,004); og andelen av pasienter som oppnådde > 50 % reduksjon i forhold til baseline i gjennomsnittlig PTH (52,4 % etelkasetid mot 40,2 % cinacalcet; p = 0,001).

EVOLVE studien var en randomisert dobbeltblindet klinisk studie som sammenlignet cinacalcet versus placebo hos 3883 pasienter med SHPT og kronisk nyresykdom som mottok dialyse. Studien nådde ikke sin primære målsetting, som var å dokumentere redusert risiko for dødelighet av alle årsaker eller kardiovaskulære hendelser, inkludert hjerteinfarkt, hospitalisering for ustabil angina, hjertesvikt eller

perifer vaskulær hendelse (HR 0,93; 95 % KI: 0,85, 1,02; p = 0,112). Etter korrigering for skjevhet i baseline-karakteristika i en post-hoc sekundær analyse, var HR for det primære sammensatte endepunktet 0,88; 95 % KI: 0,79, 0,97.

Etelkalsetid vs cinacalcet

Cinacalcet og etelkalsetid tilhører samme legemiddelgruppe (kalsimimetika) og har liknende virkningsmekanisme. For etelkalsetid er det vist en effektfordel i en direkte sammenliknende studie mot cinacalcet mht andel pasienter som oppnådde PHT-senkning på > 30 % og > 50% i forhold til gjennomsnittlig baseline PTH. Bivirkningsprofilen for legemidlene er samsvarende, med noe økt forekomst av lave blodkalsium-verdier og symptomatisk hypokalsemi hos pasienter behandlet med etelkalsetid sammenliknet med cinacalcet. Klinikere påpeker at dette potensielt kan være et doseringsspørsmål.

Norske kliniske eksperter vurderer at i klinisk praksis vil effekt og bivirkningsprofil neppe være vesentlig forskjellige for disse legemidlene, men at etelkalsetid som skal gis intravenøst i forbindelse med behandling, vil gi høyere «adherence» (bedre etterlevelse) sammenliknet med cinacalcet som gis som tabletter. Pasienter med endestadie nyresvikt bruker som regel en rekke forskjellige medikamenter og etterlevelse av behandlingen er derfor en svært aktuell problemstilling.

Amgen påpeker at etterlevelse av behandling med cinacalcet er lav, og viser til en studie der 60% to 70% av pasientene som starter behandling med cinacalcet i klinisk praksis avslutter behandling i løpet av ett år pga bivirkninger, intoleranse eller dårlig effekt (11).

Pågående studier

Det pågår en studie (Studie 20130213) som skal kartlegge langtidssikkerhet ved bruk av etelkalsetid. Studien er en enkeltarms, open-label, forlengelsesstudie som inkluderer pasienter tidligere behandlet med etelkalsetid i 3 andre studier inkludert 20120230 og 20120360.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Den kliniske dokumentasjon som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen (MT), både for cinacalcet og etelcalectide, er basert på studier som viste at legemidlene reduserer nivå av PTH sammenliknet med placebo. For etelkalsetid er det også vist en effektfordel i en direkte sammenliknende studie mot cinacalcet mht andel pasienter som oppnådde PHT-senkning på > 30 % og > 50%.

Per i dag finnes det ikke imidlertid ikke tydelig evidens for at kalsimimetika reduserer risikoen for kardiovaskulære hendelser og mortalitet hos pasienter med SHPT og kronisk nyresykdom som behandles med dialyse. EVOLVE studien som skulle undersøke en slik sammenhengen for cinacalcet, nådde ikke sin primære målsetting som var å dokumentere redusert risiko for dødelighet av alle årsaker eller kardiovaskulære hendelser. Ubalanse i baselinekarakteristika og behandling med kalsimimetika også i kontrollgruppen i studien, gjør imidlertid resultatene vanskelig å tolke. Post-hoc analyser der det justeres

for ulikheter i baseline-data indikerer positive effekter på fraktur-risiko (12), kardiovaskulær sykdom (13) og en bedre effekt hos eldre i forhold til yngre pasienter (14)

3 ØKONOMISK ANALYSE

Amgen sendte initialt inn en helseøkonomisk analyse av typen CUA (kostnad-nytte analyse) der etelkalsetid i kombinasjon med fosfatbinder og aktivt vitamin D (PB/VD) ble sammenlignet med behandling med PB/VD alene. I tråd med vurderingen presentert tidligere i denne rapporten, er ikke denne innsendte helseøkonomiske analysen vurdert av Legemiddelverket. Mangel på robuste data for sammenhengen mellom endring i biokjemiske markører (surrogatendepunkter) og utfallsmål som kardiovaskulære hendelser, frakturer og død som er brukt i den helseøkonomiske kostnad-nytte analysen gir svært høy usikkerhet i resultatene. Det vil være ressurskrevende å ytterligere validere og eventuelt justere disse avgjørende antagelsene. Metodevurderingen er derfor forenklet og det er kun gjort analyser av forventede legemiddelkostnader og budsjett for den aktuelle pasientpopulasjonen.

4 BUDSJETTKONSEKVENSER

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og evt. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet er beregnet.

En ser derfor på to scenarier:

- A) Metoden blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om
- B) Metoden blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene.

4.1 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING

Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Parsabiv (etelkalsetid) i de første fem årene er presentert i tabell 2. Dersom Parsabiv (etelkalsetid) ikke innføres er antall pasienter som anslått i 5. Dette estimatet er basert på tilbakemeldinger fra kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med. Angen har sendt inn et anslag som er noe høyere, på om lag 100 pasienter i året.

Tabell 2: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med etelkalsetid over den neste femårs-perioden – dersom legemidlet anbefales brukt.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Parsabiv (etelkalsetid)	30-40	30-40	30-40	30-40	30-40

Tabell 3: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med etelkalsetid den neste femårs-perioden – dersom legemidlet IKKE anbefales brukt.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Parsabiv (etelkalsetid)	0	0	0	0	0

4.2 ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN

De estimerte legemiddelkostnadene for Parsabiv er basert på følgende legemiddelpriser:

Tabell 4 Legemiddelpriser for Parsabiv (basert på maksimal AUP inkludert mva angitt i, NOK)

Styrke og antall hetteglass	AUP inkl. mva.	Pr. hetteglass
2,5 mg/0,5 ml x 6	1108,30	184,72
5 mg/ml x 6	2173,40	362,23
10 mg/2 ml x 6	4310,10	718,35

Årlig legemiddelkostnad- etelkalsetid

Basert på den gjennomsnittlige dosen for studiene 20120360 (10), 20120229 og 20120230 (9) , blir de årlige legemiddelkostnadene for etelkalsetid 85.324 NOK per pasient (basert på maks AUP inkl. mva.). Da er kostnadene til 7,5 mg x 3 ukentlig lagt til grunn per uke (gjennomsnittlig dosering i de tre studiene var 3,11 mg/daglig¹ som tilsvarer 7,26 mg x 3 ukentlig. Dette tilsvarer forbruk av et hetteglass à 2,5 mg og et hetteglass à 5 mg. Det tas ikke høyde for deling av hetteglass).

Årlig legemiddelkostnad - cinacalcet

Til sammenligning er de årlige kostnadene til behandling med cinacalcet (Mimpara) om lag 17.600 NOK. Dette kostnadsestimatet er basert på en daglig dose på 60 mg og en pris på 1464,80 NOK (trinnpris, inkl. mva) for en pakke med 28 tabletter à 60 mg cinacalcet. Klinikerne Legemiddelverket har konferert med har angitt at en dosering på 50 – 60 mg cinacalcet daglig vil være klinisk relevant.

4.3 BUDSJETTVERKNING

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden er presentert i tabell 5.

Siden relevant komparator for metodevurderingen er ingen behandling utover standardbehandling med fosfatbindere og vitamin D antas det at etelcaetid ikke fortrenger eller erstatter annen behandling.

Tabell 5: Forventet budsjettvirkning av Parsabiv ved SHPT. Angitt i millioner NOK (basert på maks AUP inkl.mva)

År	1	2	3	4	5
Parsabiv (etelkalsetid) anbefalt tatt i bruk	2,6 - 3,4	2,6 - 3,4	2,6 - 3,4	2,6 - 3,4	2,6 - 3,4
Parsabiv (etelkalsetid) ikke anbefalt tatt i bruk	0		0	0	0
Budsjettvirkning av anbefaling	2,6 - 3,4	2,6 - 3,4	2,6 - 3,4	2,6 - 3,4	2,6 - 3,4

Budsjettvirkningen som er presentert i tabellen over er basert på de kliniske ekspertenes anslag på 30-40 pasienter årlig. Amgen har anslått et noe høyere pasientanslag, på om lag 100 pasienter årlig. Dette vil øke budsjettvirkningen til om lag 8,5 millioner.

- Konklusjon budsjettkonsekvenser:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Parsabiv (etelkalsetid) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 2,6 – 3,4 millioner NOK inkl mva i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

¹ Oppgitt i dokumentasjonspakken innsendt av Amgen.

5 OPPSUMMERING OG KONKLUSJON

Legemiddelverket har vært i kontakt med norske klinikere som vurderer at etelkalsetid medisinsk sett vil kunne erstatte bruken av cinacalcet tabletter for hemodialysepasienter der kalsimimetika er indisert bl.a pga. bedre etterlevelse av behandlingen med etelkalsetid, siden etelkalsetid gis iv direkte i forbindelse med dialysebehandling, mens cinacalcet tas peroralt av pasienten selv.

Etablert behandling med cinacalcet tabletter er under trinnpris-systemet, finansieres i dag under individuell refusjon i blåreseptordningen og er ikke metodevurdert. Prisforskjellen mellom etelkalsetid og cinacalcet er av en slik størrelsesorden at etelkalsetid ikke vil kunne bli vurdert som en kostnadseffektiv behandling basert på dokumentasjon som underbygger tilsvarende effekt/sikkerhet som cinacalcet.

Bestillingen av opprinnelig hurtig metodevurdering er derfor endret, og det er etter avtale med Bestillerforum gjort en forenklet vurdering av en justert bestilling i samsvar med et avgrenset bruksområde; **Etelkalsetid ved sekundær hyperparatyroidisme hos voksne med kronisk nyresykdom som står på hemodialyse og der behandling med cinacalcet ikke har gitt ønsket effekt eller ikke kan benyttes grunnet intoleranse/kontraindikasjoner.**

Amgens innsendte analyse er i samsvar med denne bestillingen. Legemiddelverket vurderte at flere av de grunnleggende antagelsene knyttet til effektmål i analysen er basert på lite robust dokumentasjon, bl.a. hvorvidt kalsimimetika gir en reduksjon i kardiovaskulære hendelser og død slik som antatt i modellen og at etelkalsetid vil ha en mereffekt mht. reduksjon i kardiovaskulære hendelser og død sammenliknet med cinacalcet. Mangel på robuste data for sammenhengen mellom endring i biokjemiske markører og kardiovaskulære hendelser, frakturer og død, gir svært høy usikkerhet i resultatene i en kostnad-nytte analyse basert på disse utfallsmålene. **Metodevurderingen er derfor forenklet og det er kun gjort analyser av forventede legemiddelkostnader og budsjettkonsekvenser for den aktuelle pasientpopulasjonen.**

Den kliniske dokumentasjon som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen (MT) for etelkalsetid, er basert på studier som viste at legemiddelet reduserer nivå av PTH sammenliknet med placebo og også sammenliknet med aktiv behandling med cinacalcet.

Basert på antagelser om at 30-40 pasienter er aktuelle for behandling med etelkalsetid per år og at behandlingen ikke vil erstatte noen annen behandling vil evt. innføring gi en total årlig budsjettkonsekvens på 2,6 – 3,4 millioner NOK inkl mva i det femte budsjettåret.

Basert på den gjennomsnittlige doseringen i studiene 20120360(10), 20120229 og 20120230 (9), blir de årlige legemiddelkostnadene for etelkalsetid per pasient om lag 85.300 NOK (basert på maks AUP inkl. mva.). Til sammenlikning er de årlige legemiddelkostnadene ved behandling med cinacalcet om lag 17.600

NOK, noe som utgjør en forskjell i behandlingskostnad per pasient per år på 67.700 NOK mellom disse legemidlene.

Klinikere har anslått at ca 300-360 pasienter i hemodialyse i dag er aktuelle for behandling med kalsimimetika. Siden doseringsregimet for etelkalsetid har fordeler sammenliknet med dagens behandling med cinacalcet er det en potensiell risiko for at etelkalsetid vil brukes til flere enn de anslåtte 30-40 per år som **ikke har gitt ønsket effekt av cinacalcet eller ikke kan benytte cinacalcet grunnet intoleranse/kontraindikasjoner**. Hvis etelkalsetid i større omfang vil erstatte bruken av cinacalcet vil budsjettkonsekvensene bli vesentlig høyere.

Statens legemiddelverk, 21-09-2018

Elisabeth Bryn (e.f.)
enhetsleder

Hilde Røshol
Camilla Hjelm
saksutredere

REFERANSER

1. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2011;6(4):913-21.
2. Goodman WG, Quarles L. Development and progression of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: lessons from molecular genetics. *Kidney international*. 2008;74(3):276-88.
3. Tentori F, Zhang J, Li Y, Karaboyas A, Kerr P, Saran R, et al. Longer dialysis session length is associated with better intermediate outcomes and survival among patients on in-center three times per week hemodialysis: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2012;27(11):4180-8.
4. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension*. 2001;38(4):938-42.
5. Block G, Raggi P, Bellasi A, Kooienga L, Spiegel D. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney international*. 2007;71(5):438-41.
6. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2004;15(8):2208-18.
7. Floege J, Kim J, Ireland E, Chazot C, Drueke T, de Francisco A, et al. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2010;26(6):1948-55.
8. Preparatomtale Parsabiv [Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003995/WC500217100.pdf].
9. Block GA, Bushinsky DA, Cunningham J, Drueke TB, Ketteler M, Kewalramani R, et al. Effect of etelcalcetide vs placebo on serum parathyroid hormone in patients receiving hemodialysis with secondary hyperparathyroidism: two randomized clinical trials. *Jama*. 2017;317(2):146-55.
10. Block GA, Bushinsky DA, Cheng S, Cunningham J, Dehmel B, Drueke TB, et al. Effect of etelcalcetide vs cinacalcet on serum parathyroid hormone in patients receiving hemodialysis with secondary hyperparathyroidism: a randomized clinical trial. *Jama*. 2017;317(2):156-64.
11. Forni Ognà V, Pruijm M, Zwiacki C, Wuerzner G, Tousset E, Burnier M. Clinical benefits of an adherence monitoring program in the management of secondary hyperparathyroidism with cinacalcet: results of a prospective randomized controlled study. *BioMed research international*. 2013;2013.
12. Moe SM, Abdalla S, Chertow GM, Parfrey PS, Block GA, Correa-Rotter R, et al. Effects of cinacalcet on fracture events in patients receiving hemodialysis: the EVOLVE trial. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2015;26(6):1466-75.
13. Wheeler DC, London GM, Parfrey PS, Block GA, Correa-Rotter R, Dehmel B, et al. Effects of cinacalcet on atherosclerotic and nonatherosclerotic cardiovascular events in patients

receiving hemodialysis: the Evaluation Of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) trial. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(6):e001363.

14. Parfrey PS, Drüeke TB, Block GA, Correa-Rotter R, Floege J, Herzog CA, et al. The effects of cinacalcet in older and younger patients on hemodialysis: the evaluation of cinacalcet HCl therapy to lower cardiovascular events (EVOLVE) trial. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2015:CJN. 07730814.

APPENDIKS 4: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

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

Følgende faglige kriterier vurderes:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

Amgen har ikke sendt inn vedlegg.