

# Hurtig metodevurdering

Idarusizumab (Praxbind) til  
forebygging og reversering av  
dabigatran-induserte blødninger

Vurdering av innsendt  
dokumentasjon

09-02-2016

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 og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet ved bruk av innsendt modell.

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](http://www.legemiddelverket.no))

## OPPSUMMERING

### Bakgrunn

Praxbind (idarusizumab) er et nytt legemiddel for reversering av dabigatrans (Pradaxa) antikoagulasjonseffekt hos pasienter med livstruende blødninger eller akutt behov for operasjon. Om lag 500 pasienter er aktuelle for behandling hvert år i Norge. Legemiddelverket har vurdert dokumentasjon som er innsendt av legemiddelprodusenten.

### Alvorlighet

Livstruende og ukontrollerbare blødninger er i sin natur en akutt og meget alvorlig tilstand med relativt høy dødelighet. Utsettelse av akutte operasjoner kan føre til alvorlige komplikasjoner og andre uønskede hendelser hos allerede svært syke pasienter.

### Effekt

Praxbind reverserer effekten av dabigatran hurtig og fullstendig. De fremlagte studiene var designet for å vise reversering av den blodfortynnende effekten av dabigatran i laboratorieprøver. Effekt av Praxbind på komplikasjoner og eventuelt dødelighet etter blødning og operasjoner, er ikke dokumentert. Trolig vil Praxbind redusere slike komplikasjoner.

### Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av Praxbind står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir, når vi sammenligner med kostnader og nytte av den behandlingen som gis i dag.

Produsenten har levert en forenklet kostnadsminimeringsanalyse hvor idarusizumab sammenlignes med dagens standardbehandling. Det antas at effekten av Praxbind er minst like god som dagens standardbehandling, og at behandling med Praxbind blant annet vil redusere behovet for koagulasjonsfaktorer, dialyse og korte noe ned på sykehusopphold.

Legemiddelverket vurderte at det var nødvendig å endre noen av forutsetningene i den opprinnelige analysen fra Boehringer Ingelheim, i hovedsak effekten på kostnader knyttet til rehabilitering etter hjerneslag.

I den justerte analysen vil Praxbind føre til en liten innsparing, sammenlignet med dagens standardbehandling og behandlingen anses som kostnadseffektiv.

### Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettbesparelsen for sykehusene ved å ta i bruk Praxbind vil være beskjeden. Budsjettberegningene er usikre og forenklete

## INNHOLDFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING.....	3
LOGG.....	5
1 BAKGRUNN.....	6
1.1 ØKT BLØDNINGSRISIKO VED BRUK AV DABIGATRAN (PRADAXA).....	6
1.2 ALVORLIGHETSGRAD.....	6
1.3 BEHANDLING.....	6
1.3.1 <i>Behandling med idarusizumab</i> .....	6
1.3.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger</i> .....	7
1.3.3 <i>Behandlingsalternativer</i> .....	7
1.3.4 <i>Pasientgrunnlag</i> .....	7
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON.....	8
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER.....	8
2.1.1 <i>Beskrivelse av studier</i> .....	9
2.1.2 <i>Pågående studier</i> .....	10
3 VURDERING AV INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON.....	11
3.1 RELEVANS FOR NORSKE FORHOLD (PICO).....	11
3.2 KVALITET AV DOKUMENTASJONEN.....	11
4 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE.....	12
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER.....	12
4.1.1 <i>Pasientpopulasjonen</i> .....	12
4.1.2 <i>Intervensjon</i> .....	13
4.1.3 <i>Komparator (sammenlignende behandling)</i> .....	13
4.1.4 <i>Kostnader (input data)</i> .....	14
4.2 RESULTATER.....	15
4.2.1 <i>Kostnadseffektivitet</i> .....	15
4.3 KRITISK VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE.....	16
4.3.1 <i>Relevans av analysen mht bestilt PICO</i> .....	16
4.4 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER.....	16
4.4.1 <i>Modellforutsetninger</i> .....	16
4.4.2 <i>Effekt- og helsenyttedata</i> .....	16
4.4.3 <i>Kostnadsdata</i> .....	17
4.4.4 <i>Resultater av analysen</i> .....	17
4.5 OPPSUMMERING.....	17
5 LEGEMIDDELVERKETS EGNE BEREGNINGER.....	18
6 DISKUSJON.....	19
6.1 KONKLUSJON – KOSTNADSEFFEKTIVITET.....	20
7 BUDSJETTKONSEKVENSER.....	21
REFERANSER.....	23
VEDLEGG 1 KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN.....	24

## LOGG

<b>Bestilling:</b>	ID-nr.: ID2015_044	
<b>Forslagstiller:</b>	Metodevarsel, Statens Legemiddelverk	
<b>Legemiddelfirma:</b>	Boehringer Ingelheim	
<b>Preparat:</b>	Praxbind	
<b>Virkestoff:</b>	Idarusizumab	
<b>Indikasjon:</b>	Forebygging og reversering av dabigatran-induserte blødninger	
<b>ATC-nr:</b>	V03AB37	
<b>Prosess</b>		
	Saksbehandlingstid:	63 dager
	Rapport ferdigstilt:	09-02-2016
	Utredere:	Bjørn Oddvar Strøm Fredrik Holmboe Hilde Røshol
	Kliniske eksperter:	Steinar Madsen, Statens Legemiddelverk
<p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>		

## 1 BAKGRUNN

### 1.1 Økt blødningsrisiko ved bruk av dabigatran (Pradaxa)

Dabigatran (Pradaxa) er en direkte trombinhemmer som brukes til forebygging av slag hos pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer med en eller flere risikofaktorer, behandling av dyp venetrombose og lungeemboli, og forebygging av residiverende dyp venetrombose og lungeemboli. På grunn av virkningsmekanisme er bruk av dabigatran forbundet med økt risiko for de fleste typer blødning (1). De fleste som bruker dabigatran i dag er eldre og 65 % er over 70 år (Kilde: Reseptregisteret).

I kliniske studier fikk 1,22 % - 1,47 % livstruende blødninger per år (2), og data fra registerstudier tyder at forekomsten i normal klinisk praksis er noe høyere, mellom 2,1 % og 3,7 % (3). For pasienter med behov for akutt kirurgi, vil pågående antikoagulasjonsbehandling kunne medføre utsatt operasjon, siden den økte blødningsrisikoen kan gi økt fare for komplikasjoner.

### 1.2 Alvorlighetsgrad

Livstruende og ukontrollerbare blødninger er i sin natur en akutt og meget alvorlig tilstand med relativt høy dødelighet. I studien som ligger til grunn for søknaden døde 4 av 51 pasienter i løpet av 4 døgn (4). Tilsvarende vil en utsettelse av akutte operasjoner kunne føre til komplikasjoner og andre uønskede hendelser hos allerede svært syke pasienter. Siden det av etiske grunner ikke er gjort studier på denne pasientgruppen med dagens standardbehandling har Legemiddelverket ikke foretatt alvorlighetsberegninger i denne saken.

*Både akutte ukontrollerte blødninger og utsettelse av akutte operasjoner grunnet blødningsfare, tilfredsstillende prioriteringskriteriet knyttet til alvorlighet*

### 1.3 Behandling

#### 1.3.1 Behandling med idarusizumab

##### Indikasjon

Idarusizumab er et spesifikt reverserende middel for dabigatran, og er indisert til voksne pasienter som får behandling med Pradaxa (dabigatraneteksilat) når en rask reversering av antikoagulasjonseffekten er påkrevet:

- ved akutt kirurgi/akutte prosedyrer
- ved livstruende eller ukontrollert blødning

##### Virkningsmekanisme

Idarusizumab er et spesifikt antidot mot dabigatran. Det er et monoklonalt antistoff som hurtig binder til dabigatran i blodet og danner et stabilt kompleks. Dette medfører at dabigatrans virkning på koagulasjonssystemet opphører og at normal koagulasjon gjenoprettes.

### Dosering

Anbefalt dose idarusizumab er 5 g gitt som to bolusinjeksjoner, hver på 50 ml. Dersom det er behov for det, kan ytterligere en dose gis.

### Bivirkninger

Det er foreløpig ikke sett bivirkninger i de kliniske studiene (totalt omtrent 300 pasienter) som er knyttet til bruk av idarusizumab.

#### 1.3.2 *Behandlingsretningslinjer/anbefalinger*

Det finnes ingen andre godkjente legemidler for å reversere effekten av dabigatran. Nasjonal rådgivende spesialistgruppe innen antikoagulasjon anbefaler bruk av aktivert protrombinkomplekskonsentrat (aPCC, Feiba) som førstevalg ved akutt, livstruende blødning. Dersom dette ikke er tilgjengelig anbefales protrombinkomplekskonsentrat (PCC, Octaplex). Det understrekes i retningslinjene at det ikke er gjennomført studier som viser nytten av koagulasjonsfaktorkonsentrater hos pasienter med alvorlige blødninger, men at anbefalingene er basert på klinisk skjønn og små dyrestudier.

Ved akutt kirurgi anbefales det å vente minst en halveringstid (for dabigatran er dette 12 timer for nyrefriske pasienter). Det også angitt at behandling med PCC kan være et alternativ. For planlagt kirurgi med stor blødningsrisiko anbefales det at man venter minst 48 timer etter siste dose dabigatran. (5)

#### 1.3.3 *Behandlingsalternativer*

Det antas at pasienter med livstruende blødninger i dag vil bli behandlet med støttende behandling<sup>1</sup>, men at en del også blir behandlet med aPCC og PCC dersom det anses nødvendig. Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med bekrefter dette. Det antas derfor at idarusizumab vil erstatte aPCC eller PCC hos pasienter som får dette, og i tillegg vil bli brukt hos de fleste av pasientene som i dag kun får støttende behandling.

#### 1.3.4 *Pasientgrunnlag*

Tall fra Reseptregisteret viser at omtrent 15 000 pasienter brukte Pradaxa i 2014, og salgstallene for 2015 tyder på at pasientgrunnlaget har vært stabilt.

I hovedstudien på atrieflimmerpasienter (RELY-AF) trengte 1,025 % av pasientene akutt kirurgi mens de stod på dabigatran. Dette tallet er trolig noe lavt, da pasientene som bruker dabigatran i dag er noe eldre og har flere samtidige sykdommer. Firmaet har derfor antatt at omtrent 2 % av dabigatranbrukerne vil ha behov for akutt kirurgi hvert år. Det anslås følgelig at omtrent 300 pasienter vil kunne ha nytte av rask reversering av antikoagulasjon ved akuttkirurgisk inngrep.

I en dansk registerstudie fikk 2,1 – 3,7 % av dabigatranbrukerne alvorlige blødninger (3), mens 1,22 % - 1,45 % fikk livstruende blødninger i den største kliniske studien (2). Søker har på bakgrunn av dette antatt at omtrent 1,5 % av pasientene vil ha behov akutt reversering av dabigatraneffekten grunnet blødning. Siden, som nevnt over er pasienter i klinisk praksis noe eldre

---

<sup>1</sup> Væske substitusjon, blodprodukter, etc.

enn studiepopulasjonen fra RELY-AF, så fremstår dette som et konservativt estimat. Det antas derfor at omtrent 225 pasienter vil kunne få idarusizumab som behandling av akutte, livstruende blødninger. Dette tilsvarer 1,5 % andel av alle brukere. Totalt antas det at om lag 500 pasienter vil være aktuelle for behandling med idarusizumab hvert år.

## 2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

### 2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Tabell 1 Oversikt over kliniske studier for idarusizumab

Studie (akronym, id nr.) Type design	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning
Safety, Tolerability, PK and PD of BI 655075 and Establishment of BI 655075 Dose(s) Effective to Reverse Prolongation of Blood Coagulation Time by Dabigatran  NCT01955720	Mannlige og kvinnelige frivillige	Idarusizumab	Placebo
Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of BI 655075 (Idarusizumab) Administered Alone or With Dabigatran Etexilate in Japanese Healthy Subjects  NCT02028780	Friske japanske frivillige	Idarusizumab	Placebo
Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of BI 655075 Administered Alone or With Dabigatran Etexilate  NCT01688830 (6)	Friske mannlige frivillige	Idarusizumab	Placebo
Reversal of Dabigatran Anticoagulant Effect With Idarusizumab NCT02104947 (RE-VERSE AD; 1321.3) (4)	Pasienter behandlet med dabigatran som har ukontrollert blødning eller krever akutte operasjoner eller prosedyrer	Idarusizumab	Ingen



### 2.1.1 Beskrivelse av studier

Godkjenningen av idarusizumab og den innsendte helseøkonomiske analysen er basert på data fra REVERSE-AD-studien. Denne beskrives under, videre er det gjort 3 fase-I studier hos friske frivillige forsøkspersoner. Disse beskrives ikke nærmere.

**Tabell 2 Studiedesign for REVERSE-AD-studien**

	<b>REVERSE-AD</b>
Design	Åpen studie uten kontrollgruppe totalt 300 pasienter, de 90 første pasientene er inkludert i den innsendte analysen.
Pasientpopulasjon	Gruppe A: Pasienter med alvorlig blødning som etter legens mening krever reversering, av dabigatran  Gruppe B: Pasienter som trenger akutt kirurgi eller invasiv prosedyre (innen 8 timer) hvor adekvat homeostase er påkrevd, og som bruker dabigatran
Intervensjon	Idarusizumab 5g gitt som 2 bolusinjeksjoner, hver på 50 ml (2 x 2,5 g)
Komparator	Ingen
Primære utfallsmål	Maksimal reversering av antikoagulanteffekt basert på fortynnet trombintid (dTT) eller ecarin clotting time (ECT) på et hvilket som helst tidspunkt mellom første injeksjon og opp til 4 timer etter siste injeksjon
Sekundære utfallsmål	-Reversering av aktivert partiell trombintid (aPTT) og trombintid. -Varighet av reverseringen, forekomst av alvorlige blødninger under operasjon og opptil 24 timer etterpå (gruppe B), -Tid til blødning opphører (gruppe A), -Minimum fritt dabigatran -Reversering av antikoagulasjon målt som dTT eller ECT etter første injeksjon og før andre injeksjon.

**Tabell 3 Oversikt over pasientkarakteristika i REVERSE-AD-studien**

	<b>Intervensjon:</b>
	(n= 90)
Alder	Gruppe A: 77 år Gruppe B: 76 år
Kjønn	Gruppe A: 63 % menn Gruppe B: 46 % menn
Kreatinin-clearance (nyrefunksjon)	Gruppe A: 54 ml/min (median) Gruppe B: 60 ml/min (median)

### Resultater

Primært utfallsmål: Alle pasientene unntatt én fikk komplett reversering av dabigatrans antikoagulasjonseffekt. Reverseringen var definert ved at en koagulasjonstest (fortynnet trombintid (dTT) eller ecarin clotting time (ECT)) på minst ett tidspunkt i løpet av fire timer var under øvre grense for normalområdet.

Sekundære utfallsmål: Effekten varte i minst 12 timer for 90 % av pasientene i gruppe A og for 81% av pasientene i gruppe B. Hos 33 av 36 pasienter som ble operert (gruppe B) ble homeostase vurdert som normal, men median tid før blødningene stoppet hos pasientene i gruppe A var 11,4 timer

### Resultater bivirkninger

Det er ikke noen bivirkninger som er blitt knyttet til bruk av idarusizumab i de kliniske studiene (totalt omtrent 300 pasienter), heller ikke økt fare for trombose eller allergiske reaksjoner.

#### *2.1.2 Pågående studier*

Fase III-studien REVERSE-AD er fortsatt pågående, og skal totalt inkludere 300 pasienter. Ingen andre studier er registrert hos [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov).

### 3 VURDERING AV INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

#### 3.1 Relevans for norske forhold (PICO)<sup>2</sup>

##### Studiepopulasjon i forhold til klinisk praksis (P)

Pasientene i studien var i gjennomsnitt 76,5 år. Dette er noe høyere alder enn gjennomsnittet for alle pasienter som bruker dabigatran (73 år i 2014, fra Reseptregisteret), men stemmer godt med gjennomsnittsalderen for pasienter som opplever alvorlige blødninger. I den norske bivirkningsdatabasen er gjennomsnittsalderen for pasienter som melder bivirkninger på dabigatran 76,2 år.

*Legemiddelverket vurderer at studiepopulasjonen i all hovedsak er representativ for pasienter som vil være aktuelle for behandling med idarusizumab i norsk klinisk praksis.*

##### Intervensjon i forhold til klinisk praksis (I)

I studien ble idarusizumab gitt som to bolusinjeksjoner, dette er i samsvar med godkjent SPC og er trolig også slik legemiddelet vil bli brukt i klinisk praksis.

##### Komparator i forhold til klinisk praksis (C)

Fase III-studien ble gjort uten komparator. En sammenligning med dagens standardbehandling ble sett på som uetisk, siden fase I-studiene viste effekt på reversering av dabigatraneffekt hos friske frivillige og praksisen for bruk av dagens standardbehandling er basert på svært begrenset klinisk dokumentasjon.

I den helseøkonomiske analysen blir idarusizumab sammenlignet med dagens standardbehandling. Dette omtales nærmere i kapittel 4.

##### Utfallsmål (O)

Det primære endepunktet i studien var reversering av dabigatrans effekt basert på antikoagulasjonstester, som i seg selv ikke beskriver pasientens kliniske tilstand. Endepunktet brukes som et surrogat for klinisk effekt. De sekundære endepunktene for tid til stans av blødning og komplikasjoner ved operasjon er meget relevante i denne pasientgruppen, men er vanskelige å vurdere siden studien ble gjort uten kontrollgruppe.

#### 3.2 Kvalitet av dokumentasjonen

REVERSE-AD er en åpen, internasjonal multisenterstudie. Studien har ingen sammenligningsarm, og hovedutfallsmålene var surrogatendepunkter. Utfra studiedesignet er det ikke mulig å konkludere om hvorvidt pasientene som får idarusizumab får mindre komplikasjoner etter blødning eller operasjon, eller om behandlingen påvirker overlevelse og sykkelighet. Studiene, sett sammen med dokumentasjonen fra fase I-studiene, er velegnet til å vise at effekten på surrogatendepunktene kan overføres til relevant pasientpopulasjon. Studier for å undersøke effekten på blødningskomplikasjoner vil være svært vanskelige å gjennomføre, siden bruk av en kontrollgruppe vil bli sett på som uetisk i denne populasjonen.

---

<sup>2</sup> Patients, Intervention, Comparator, Outcome

*Den pågående studien REVERSE-AD, sammen med data fra fase I-studiene utgjør dokumentasjonen på effekten av idarusizumab. Studien er velegnet til å vise effekt på koagulasjonsparametere, men fordi det ble ansett som uetisk å inkludere en komparatorarm gir studien svært begrenset informasjon om effekt på harde endepunkter som sykkelighet og død.*

## **4 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE**

### **4.1 Modell, metode og forutsetninger**

Produsenten har levert en forenklet kostnadsminimeringsanalyse hvor idarusizumab sammenlignes med dagens standardbehandling. I analysen tas det hensyn til kostnader knyttet til legemidler, samt kostnader knyttet til redusert liggetid på sykehus og mindre komplikasjoner ved hjerneblødning.

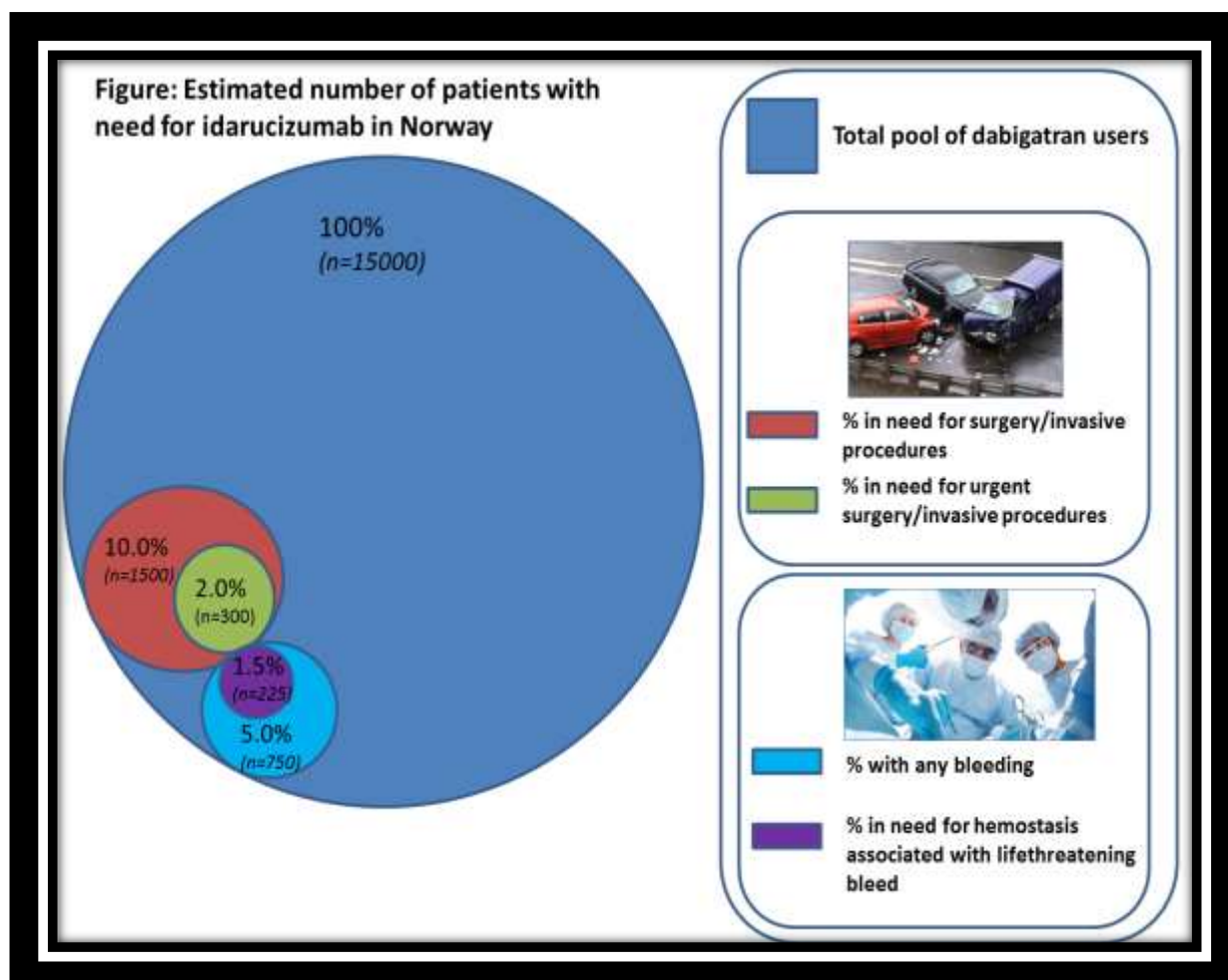
#### **4.1.1 Pasientpopulasjonen**

Pasientpopulasjonen er pasienter som bruker dabigatran og enten:

- opplever livstruende eller ukontrollert blødning eller
- har behov for akutt kirurgi hvor normal hemostase er påkrevd

Det antas i analysen at omtrent 225 pasienter per år vil være aktuelle for behandling grunnet blødning, mens omtrent 300 pasienter per år vil trenge reversering av dabigatrans effekt grunnet akutt behov for operasjon.

Figur 1 Fordeling av pasienter aktuelle for behandling med idarusizumab (fra søknaden)



#### 4.1.2 Intervensjon

Intervensjon er idarusizumab som gis intravenøst i henhold til preparatomtalen med en total dose på 5 g delt på to injeksjoner gitt med mindre enn 15 minutters mellomrom.

#### 4.1.3 Komparator (sammenlignende behandling)

Søker har sammenlignet med dagens standardbehandling, hvor det antas at 30 % av pasientene får aPCC, 25 % får PCC og 1 % får dialyse både for pasienter med livstruende blødninger og med behov for akutte inngrep. Antagelsene er basert på anbefalinger i de gjeldene kliniske retningslinjene (5).

#### 4.1.4 Kostnader (input data)

##### Legemiddelkostnader

I firmaets analyse er tilbudt LIS-AUP pris for idarusizumab brukt, denne er på [REDACTED] kroner per pasient (inkludert mva).

For komparatorene Feiba (aPCC) og Octaplex (PCC) er prisen basert på LIS-AUP priser for 2015 og er henholdsvis [REDACTED] kroner og [REDACTED] (inkludert mva). I kostnadsminimeringsanalysen er pris uten merverdiavgift benyttet. For aPCC antas det at pasientene vil få 80 IE/kg og for PCC antas det at pasientene vil få 50 IE/kg. For begge disse legemidlene antas en pasientvekt på 80 kg. Administrasjonskostnader for legemidlene er ikke inkludert i analysen.

Legemiddelverket har hentet inn LIS-priser for 2016. Disse endrer ikke vurderingen av kostnadseffektivitet, og er derfor ikke lagt inn i analysen.

##### Kostnader knyttet til behandling av komplikasjoner etter hjerneblødning

Det er benyttet tall for komplikasjoner etter hjerneblødning fra tidligere refusjonssøknad for dabigatran ved atrieflimmer, justert for konsumprisindeksen. Se tabell under.

**Tabell 4 Kostnader knyttet til komplikasjoner etter hjerneslag**

	NorCad (7)*	KPI adjusted 2015 (assumed) = Year 1
First year cost stroke	kr 164 000	kr 180 000
Annual cost stroke mRS 3-4 (moderate sequele)	kr 51 552	kr 56 000
Annual cost stroke mRS 5 (severe sequele)	kr 750 000	kr 800 000
Annual cost nursery home (SSB 2008)	kr 500 000	kr 565 000
Day cost hospital (Samdata 2014)	kr 15 670	kr 15 900

\*from Pradaxa reimbursement submission;  
costs from NorCad in 2010

## 4.2 Resultater

### 4.2.1 Kostnadseffektivitet

Firmaet anslår i sin analyse at innføring av idarusizumab vil gi en besparing per pasient på i underkant av ██████ NOK. Dette tilsvarer ██████ NOK for hele pasientgruppen på 525 pasienter, se tabellene under for beregningen.

Tabell 5 Beregning av kostnadsbesparelse ved bruk av idarusizumab med oppdatert pris

In a world without Praxbind	Cost pr patient	Share	Number of patients	Cost
Feiba 80 IE/kg (aPCC)	█████	25 %	131	█████
Octaplex (PCC)	█████	30 %	158	█████
1 extra day at hospital	kr 15 900	100 %	525	kr 8 347 500
Dialysis treatment	kr 10 000	1 %	5,3	kr 52 500
Patients with no ICH sequelae/death	kr -	50 %	33,8	kr -
Patients with moderate ICH sequelae	kr 259 274	40 %	27	kr 7 000 402
Patients with severe ICH sequelae	kr 3 703 916	10 %	6,8	kr 25 001 434
SUM				█████
In a world with Praxbind	Cost pr patient	Share*	Number of patients	Cost
Praxbind	█████	100 %	525	█████
Feiba 80 IE/kg (aPCC)	█████	2,5 %	13	█████
Octaplex (PCC)	█████	3 %	16	█████
Dialysis treatment	kr 10 000	0,1 %	0,5	kr 5 250
Patients with no ICH sequelae/death	0	50 %	33,8	kr -
Patients with moderate ICH sequelae	kr 259 274	45 %	30,4	kr 7 875 452
Patients with severe ICH sequelae	kr 3 703 916	5 %	3,4	kr 12 500 717
SUM				█████
Difference				█████

## 4.3 Kritisk vurdering av innsendt økonomisk analyse

### 4.3.1 Relevans av analysen mht bestilt PICO

Den valgte populasjonen, intervensjonen og sammenligningsalternativene synes relevant for klinisk bruk av dette legemiddelet. Antagelsen om hvor mange pasienter som vil bli behandlet med aPCC og PCC er ikke dokumentert, men følger relevante retningslinjer og synes plausible.

Det er ikke vist at idarusizumab reduserer sekvele etter hjerneblødning, skade etter blødning eller komplikasjoner etter kirurgi. Samtidig viser studien meget god effekt på blødningstendens og sannsynligvis vil dette gi en helsegevinst i form av mindre komplikasjoner etter blødning og ved operasjoner.

## 4.4 Modell, metode og forutsetninger

### 4.4.1 Modellforutsetninger

Legemiddelverket vurderer den innsendte analysen som enkel og transparent. Det er gjort en kostnadsminimeringsanalyse, og det antas i analysene at idarusizumab vil redusere behovet for dagens behandlingsalternativ som blant annet inkluderer koagulasjonsfaktorer og/eller dialyse.

Praxbind er et godkjent legemiddel for å reversere effekten av dabigatran hos pasienter med livstruende blødninger eller akutt behov for operasjon. Ut i fra klinisk dokumentasjon er det vanskelig å kvantifisere helsegevinsten ved bruk av idarusizumab. Bruk av dagens behandlingsalternativer er basert på svært begrenset dokumentasjon. Det er sannsynlig at bruk av idarusizumab vil være minst like effektivt som dagens standardbehandling i å redusere komplikasjoner etter blødning eller operasjon og eventuell dødelighet.

### 4.4.2 Effekt- og helsenyttedata

I den innsendte analysen antas det at halvparten av de pasientene som får alvorlige senvirkninger etter hjerneblødning (modified Rankin skala <sup>3</sup>5) i stedet vil få moderat sekvele (modified Rankin skala 3-4).

Det er ikke dokumentert at idarusizumab reduserer komplikasjonene etter hjerneblødning, og størrelsen av en slik effekt er i alle tilfeller meget usikker. Vi har derfor valgt å se bort fra dette i våre analyser

Når det gjelder effekten på sykehusopphold (en dag kortere med idarusizumab) er det dokumentert at man kan operere pasienter med behov for akutt kirurgi raskere, slik at liggetiden blir kortere. Det er ikke dokumentert at det er noen effekt på sykehusopphold ved hjerneblødning.

---

<sup>3</sup> Modified Rankin skala er mye brukt for måle graden av funksjonshemming eller pleiebehov i dagliglivets aktiviteter hos personer som har hatt hjerneslag. Skalaen går fra 0 til 6, med endepunktene en perfekt helsesituasjon uten symptomer til død



Legemiddelverket vil understreke at selv om det ikke er dokumentert noen effekt på komplikasjoner etter operasjoner eller blødning, synes det sannsynlig at idarusizumab gir en helsegevinst sammenlignet med dagens standardbehandling. Livstruende blødninger kan gi et stort helsetap, og dersom akutte operasjoner må utsettes vil dette også øke faren for komplikasjoner eller død.

#### 4.4.3 *Kostnadsdata*

De oppgitte kostnadsdata synes relevante, men den angitte kroppsvekten som er brukt i beregning av pris for aPCC og PCC er noe høyere enn i REVERSE-AD (4). Kostanden per liggedøgn på sykehus er hentet fra Samdata (8) og er en estimert snittkostnad for et liggedøgn på sykehus uavhengig av tilstand. Ettersom de aktuelle pasientene har behov for akuttbehandling er det rimelig å anta at dette er et konservativt estimat.

Legemiddelverket har innhentet LIS-priser for aPCC og PCC for 2016, men dette har minimal innvirkning på kostnadseffektiviteten.

#### 4.4.4 *Resultater av analysen*

I følge firmaets beregninger vil innføring av idarusizumab redusere helsevesenets utgifter i underkant av ██████ NOK per pasient, som tilsvarer omtrent ██████ NOK hvert år for alle pasientene samlet, gitt søkers antagelser. Effekten på kostnadsreduksjon ved forebygging av sekvele etter hjerneblødning utgjør omtrent halvparten av besparelsen, men også når denne tas bort er behandling med idarusizumab billigere enn dagens standardbehandling.

### 4.5 Oppsummering

Den innsendte analysen er godt beskrevet og det synes sannsynlig at idarusizumab vil redusere kostnadene til behandling av pasientgruppen sammenlignet med dagens standardbehandling.

Den innsendte analysen tar ikke hensyn til eventuell helsegevinst ved behandlingen, men trolig vil pasienter få en helsegevinst ved overgang til bruk av idarusizumab i stedet for dagens standardbehandling. Størrelsen på denne lar seg ikke estimere ut fra de tilgjengelige data og etiske aspekter ved utføring av klinisk forskning gjør det svært vanskelig å frembringe disse dataene.

Mange av parameterne i modellen er usikre, men antagelsene i modellen synes i hovedsak å være rimelige, og Legemiddelverket mener resultatet av analysen i tilstrekkelig grad er sannsynliggjort.

## 5 LEGEMIDDELVERKETS EGNE BEREGNINGER

Basert på Legemiddelverkets kritiske vurderinger i kapittel 4.4. har Legemiddelverket gjort en egen analyse. Forutsetningene er som i hovedsak som i produsentens analyse. Det er ikke dokumentert noen forskjell i effekten av kostnader knyttet til behandling av sekvele etter hjerneblødning. Disse er derfor antatt å være like, og dermed tatt ut av beregningen. Dette gir en lavere innsparing enn i firmaets hovedanalyse, men gir fortsatt en innsparing på i overkant av [REDACTED] NOK per pasient (omtrent [REDACTED] NOK per år totalt).

Tabell 6 Legemiddelverkets hovedanalyse

In a world without Praxbind	Cost pr patient	Share*	Number of patients	Cost
Feiba 80 IE/kg (aPCC)	[REDACTED]	25 %	131	[REDACTED]
Octaplex (PCC)	[REDACTED]	30 %	158	[REDACTED]
1 extra day at hospital	kr 15 900	100 %	525	kr 8 347 500
Dialysis treatment	kr 10 000	1 %	5,3	kr 52 500
SUM				[REDACTED]
In a world with Praxbind	Cost pr patient	Share*	Number of patients	Cost
Praxbind	[REDACTED]	100 %	525	[REDACTED]
Feiba 80 IE/kg (aPCC)	[REDACTED]	2,5 %	13	[REDACTED]
Octaplex (PCC)	[REDACTED]	3 %	16	[REDACTED]
Dialysis treatment	kr 10 000	0,1 %	0,5	kr 5 250
SUM				[REDACTED]
Difference				[REDACTED]

For å teste hvor robust modellen er har Legemiddelverket også foretatt en analyse av et «worst case»-scenario, hvor forutsetningene er som i vår hovedanalyse bortsett fra:

- Vekten for pasientene er satt til 70 kg
- Det antas at kun 60 % av pasientene (de som skal opereres) får forkortet sykehusopphold.
- Antall pasienter som får aPCC og PCC er halvert i forhold til produsentens antagelser

Dette scenariet underestimerer trolig nytten av idarusizumab, men også i denne analysen medfører innføring av idarusizumab en besparelse for helsevesenet på omtrent [REDACTED] NOK per pasient (i overkant av [REDACTED] NOK totalt).

Tabell 7 Legemiddelverkets «worst case»-scenario

In a world without Praxbind	Cost pr patient	Share*	Number of patients	Cost
Feiba 80 IE/kg (aPCC)		13 %	66	
Octaplex (PCC)		15 %	79	
1 extra day at hospital	kr 15 900	60 %	315	kr 5 008 500
Dialysis treatment	kr 10 000	1 %	5,3	kr 52 500
SUM				
In a world with Praxbind	Cost pr patient	Share*	Number of patients	Cost
Praxbind		100 %	525	
Feiba 80 IE/kg (aPCC)		1,3 %	7	
Octaplex (PCC)		1,5 %	8	
Dialysis treatment	kr 10 000	0,1 %	0,5	kr 5 250
SUM				
Difference				

## 6 DISKUSJON

Livstruende blødninger ved bruk av dabigatran, eller tilstander som krever akutte operasjoner hos pasienter som bruker dabigatran er alvorlige helsetilstander, noe som illustreres ved at 20 % av pasientene i REVERSE-AD studien døde i løpet av oppfølgingsperioden.

Idarusizumab reverser dabigatrans antikoagulasjonseffekt hos pasienter med livstruende blødning og hos pasienter med behov for akutte operasjoner.

Den kliniske dokumentasjonen baserer seg på fase I-studier hos friske frivillige pasienter og en fase III-studie (REVERSE-AD) som er utført på den aktuelle pasientpopulasjonen. En styrke med studien er at fase III-studien er gjort på en pasientpopulasjon som stemmer godt med aktuell pasientpopulasjon i klinikk. Av etiske årsaker var studien åpen og uten kontrollgruppe, noe som gjorde at det er vanskelig å vurdere klinisk relevante endepunkter. Likevel synes det sannsynlig at

idarusizumab gir en helsegevinst sammenlignet med dagens behandling, men størrelsen på denne er vanskelig å estimere.

Søker har sendt inn en kostnadsminimeringsanalyse, og det er valgt relevante elementer som inngår i denne. Søker har i sin analyse antatt at man vil få reduserte behandlingskostnader knyttet til rehabilitering etter hjerneblødning. Dette er ikke dokumentert, og er derfor ikke tatt med i Legemiddelverkets hovedanalyse. Antagelsen om svært begrenset reduksjon av behandlingskostnader og ingen helsegevinst, er meget konservative.

Det er ikke kjent i hvilken grad pasienter får aktiv behandling i dag (aPCC og PCC), og dersom en mindre andel av pasientene enn antatt behandles med aPCC eller PCC vil det gjøre at innsparingen for sykehusene blir mindre enn antatt i analysen. En halvering i forhold til det som er lagt til grunn i hovedanalysen gir fortsatt en innsparing for sykehusene sammenlignet med dagens behandling. Legemiddelkostnaden for idarusizumab er lavere enn for annen aktiv behandling (aPCC eller PCC), men høyere enn for støttende behandling alene.

## 6.1 Konklusjon – kostnadseffektivitet

Mest sannsynlig vil idarusizumab gi en innsparing for helsevesenet sammenlignet med dagens behandling. Det er nokså stor usikkerhet knyttet til dette anslaget, i hovedsak knyttet til omfanget av behandling med aPCC og PCC i dag. Usikkerheten er i større grad knyttet til størrelsen på innsparingen, ikke hvorvidt en eventuell innføring vil gi innsparing. Legemiddelverket mener derfor prioriteringskriteriet om kostnadseffektivitet er oppfylt.

## 7 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. 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

### Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling

Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med idarusizumab i de første fem årene er presentert i tabell 8 og 9.

**Tabell 8 Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med idarusizumab over den neste femårs-perioden – dersom legemidlet anbefales brukt**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Idarusizumab	263	525	525	525	525
Feiba	72	13	13	13	13
Octaplex	87	16	16	16	16

**Tabell 9 Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med produkt den neste femårs-perioden – dersom legemidlet IKKE anbefales brukt**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Idarusizumab	0	0	0	0	0
Feiba	131	131	131	131	131
Octaplex	158	158	158	158	158

De estimerte budsjettvirkninger av behandling med idarusizumab ifølge disse forutsetningene er presentert i tabell 10.

Tabell 10 Forventet budsjettvirkning av idarusizumab ved aktuell indikasjon

	2016	2017	2018	2019	2020
Legemidlene anbefalt tatt i bruk	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Legemidlene ikke anbefalt	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Budsjettvirkning av anbefaling	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

## Konklusjon budsjettkonsekvenser:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at det å behandle aktuelle pasienter med idarusizumab vil medføre en liten besparelse i det femte budsjettåret. Dette er forventet reduksjon kun for legemiddelkostnadene. Utvidete budsjettberegninger, som vist i analysen over, tyder på ytterligere innsparinger på budsjettet dersom andre utgifter inkluderes. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

Statens legemiddelverk, 09-02-2016

Elisabeth Bryn (e.f.)  
Avdelingsdirektør

Kristin Helene Svanqvist  
seksjonssjef

## REFERANSER

1. Statens Legemiddelverk. SPC - Pradaxa 2015 [updated 09.12.2015].
2. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(12):1139-51.
3. Larsen TB, Gorst-Rasmussen A, Rasmussen LH, Skjøth F, Rosenzweig M, Lip GYH. Bleeding Events Among New Starters and Switchers to Dabigatran Compared with Warfarin in Atrial Fibrillation. *The American Journal of Medicine*. 2014;127(7):650-6.e5.
4. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(6):511-20.
5. Nasjonal rådgivende spesialistgruppe innen antikoagulasjon. Informasjon om warfarin og de direkte virkende perorale antikoagulasjonsmidlene dabigatran, rivaroksaban og apixaban: Helsedirektoratet; 2015 [13.01.2016]. Available from: <https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/433/Informasjon-om-warfarin-og-de-perorale-antikoagulasjonsmidlene-dabigatran-rivaroksaban-og-apixaban-IS-2050-Fullversjon.pdf>.
6. Glund S, Stangier J, Schmohl M, Gansser D, Norris S, van Ryn J, et al. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. *The Lancet*. 2015;386(9994):680-90.
7. Wisløff TS, RM; Halvorsen, S; Kristiansen, IS. Norwegian Cardiovascular Disease Model (NorCaD) – en simuleringsmodell for estimering av helse og kostnader relatert til hjerte- og karsykdom. 23 - 2008: Kunnskapssenteret; 2014.
8. Helsedirektoratet. SAMDATA Spesialisthelsetjenesten 2014 2015 [03.02.2016]. Available from: <https://helsedirektoratet.no/statistikk-og-analyse/samdata>.

## VEDLEGG 1 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 sensitivitetsanalyse (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 *sensitivitets*analyse 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 sensitivitetsanalyse (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 sensitivitetsanalyse 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.