

# Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2017\_112

Glyserolfenylbutyrat (Ravicti) til behandling av ureasyklusdefekter som ikke kan behandles med diett og/eller aminosyresupplementering alene.

Vurdering av innsendt dokumentasjon

11-06-2018

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

## OPPSUMMERING

---

### Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Ravicti (glyserolfenylbutyrat). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av Ravicti til behandling av ureasyklusdefekter som ikke kan behandles med diett og/eller aminosyresupplementering alene i henhold til bestilling (ID2017\_112) og godkjent preparatomtale.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten.

### Bakgrunn

Ravicti er et legemiddel til behandling av seks ureasyklusdefekter (CPS, OTC, ASS, ASL, ARG, HHH). Den generelle kliniske effekten ved behandling av ureasyklusdefekter er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 4 pasienter er aktuelle for behandling med Ravicti hvert år i Norge. Legemiddelverkets vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av SOBI.

### Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Markedsføringstillatelsen til Ravicti er bl.a. basert på en direkte sammenlignende studie med natrium fenylbutyrat. Dette er den relevante komparatoren, som også benyttes i norsk klinisk praksis.

*Legemiddelverket mener at effekten er godt dokumentert.*

### Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket vurderer at ureasyklusdefekter er alvorlig.

### Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av Ravicti står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. Det er sendt inn en kostnadsminimeringsanalyse, som legger til grunn lik effekt og sikkerhetsprofil av Ravicti og komparator.

I analysen, med tilbudt pris fra SOBI er kostnadene for Ravicti noe lavere enn for komparator (Ammonaps granulater).

### Legemiddelverkets vurdering

Med tilbudt pris for Ravicti, og med dagens prisnivå for NaPBA, er Ravicti et kostnadseffektivt alternativ til NaPBA. NaPBA er imidlertid ikke metodevurdert tidligere, og det mangler derfor informasjon om absolutt kostnadseffektivitet.

### Budsjettkonsekvenser

Gitt at helseforetakene har finansieringsansvaret for både NaPBA og glyserolfenylbutyrat:

Dersom Ravicti tas i bruk, vil netto budsjettvirkninger bli i underkant av 400 000 kr i år fem. Dette skyldes en økning på en ekstra pasient, fordi pasienten potensielt kan behandles med glyserolfenylbutyrat selv om vedkommende ikke kan benytte NapBA.

Gitt at helseforetakene kun har finansieringsansvaret for glyserolfenylbutyrat:

Dersom Ravicti tas i bruk, vil netto budsjettvirkninger trolig bli under 2 millioner kr for 4 pasienter i år fem.

Budsjettberegningene er forenklete og usikre.

## INNHALDSFORTEGNELSE

---

FORORD.....	2
OPPSUMMERING .....	3
INNHALDSFORTEGNELSE .....	5
LOGG .....	7
ORDLISTE .....	8
<b>1 BAKGRUNN.....</b>	<b>9</b>
1.1 PROBLEMSTILLING.....	9
1.2 UREASYKLUSDEFEKTER (UCD) .....	9
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	9
1.4 BEHANDLING AV UREASYKLUSDEFEKTER.....	10
1.4.1 <i>Behandling med glyserolfenylbutyrat mikstur (3)</i> .....	10
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i> .....	11
1.4.3 <i>Komparator</i> .....	11
1.4.4 <i>Behandling med natriumfenylbutyrat (Ammonaps granulat) (6)</i> .....	11
<b>2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT .....</b>	<b>13</b>
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER .....	13
<b>3 PICO.....</b>	<b>16</b>
3.1 PASIENTPOPULASJON .....	16
3.2 INTERVENSJON .....	16
3.3 KOMPARATOR .....	16
3.4 UTFALLSMÅL.....	16
3.4.1 <i>Effekt, bivirkninger, helsenytte</i> .....	16
<b>4 ØKONOMISK ANALYSE .....</b>	<b>18</b>
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER .....	18
4.1.1 <i>Analyseperspektiv</i> .....	18
4.1.2 <i>Kostnader (input data)</i> .....	18
4.2 RESULTATER.....	19

4.2.1	<i>Firmaets hovedanalyse</i> .....	19
4.2.2	<i>Legemiddelverkets analyse</i> .....	20
4.3	LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET .....	20
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	21
5.1	ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING .....	21
5.2	ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN .....	21
5.3	BUDSJETTVIRKNING .....	22
6	OPPSUMMERING OG KONKLUSJON.....	22
	REFERANSER.....	24
	APPENDIKS 1: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN .....	25
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	29

## LOGG

<b>Bestilling:</b>	<i>ID-nr 2017_112: Glyserolfenylbutyrat (Ravicti) til behandling av ureasyklusdefekter som ikke kan behandles med diett og/eller aminosyresupplementering alene</i>	
<b>Forslagstiller:</b>	Swedish Orphan Biovitrum	
<b>Legemiddelfirma:</b>	SOBI (Swedish Orphan Biovitrum)	
<b>Preparat:</b>	Ravicti mikstur	
<b>Virkestoff:</b>	Glyserolfenylbutyrat	
<b>Indikasjon:</b>	Ureasyklusdefekter som ikke kan behandles med diett og/eller aminosyresupplementering alene	
<b>ATC-nr:</b>	A16 AX09	
<b>Prosess</b>		
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	22-01-2018	
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	07-02-2018	
Klinikere kontaktet for første gang	n.a.	
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	29-05-2018	
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon		
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket		
Rapport ferdigstilt:	11-06-2018	
Saksbehandlingstid:	123 dager	
Saksutredere:	Christina Kvalheim	
Kliniske eksperter:		
Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.		

## ORDLISTE

---

ARS	arginase
ASL	argininosuccinatlyase
ASS	argininosuccinatsyntetase
CPS	karbamoylfosfatsyntetase
GPB	glyserolfenylbutyrat
HHH	ornitin-translokase Hyperammonemi-Hyperornitinemi Homocitrullinemisyndrom
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
NaPBA	Natrium fenylbutyrat
OTC	ornitin-karbamoyltransferase
PAA	fenylacetat
PBA	fenylbutyrat
UCD	Ureasyklusdefekter
ULN	Upper limit of normal



# 1 BAKGRUNN

---

## 1.1 PROBLEMSTILLING

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og kostnadseffektivitet. SOBI har levert inn dokumentasjon for en kostnadsminimeringsanalyse, der det legges til grunn lik effekt og sikkerhet av glyserol fenylobutyrat og komparator (natrium fenylobutyrat), og legemiddelkostnadene er sammenlignet.

## 1.2 UREASYKLUSDEFEKTER (UCD)

Ureasyklusdefekt er en medfødt metabolsk sykdom som skyldes en genetisk defekt i et av enzymene, kofaktorene eller transporterne i ureasyklusen (totalt fem enzymer, en kofaktor og to transportere), som omdanner kroppens overskudd av nitrogen (fra nedbrytning av proteiner) fra ammoniakk til andre nitrogenforbindelser (urinstoff). Ammoniakk, som er nevrotoksisk, blir derved detoksifisert. Ureasyklusen er også ansvarlig for kroppens egen produksjon av arginin, ornitin og citrullin (1, 2).

Alvorligheten til sykdommen avhenger av hvilket enzym som er defekt. Ved ureasyklusdefekter vil forhøyede ammoniakknivåer påvises. Kliniske symptomer kan være hodepine, kvalme, oppkast, nedsatt bevissthet. Økende konsentrasjon av ammoniakk medfører økt grad av kliniske symptomer.

Ureasyklusdefekter oppdages som regel i nyfødtp perioden med symptomer som kvalme, anoreksi og slapphet som raskt kan progrediere til encefalopati, koma og død hvis tilstanden ikke blir behandlet. I enkelte tilfeller, der det er en delvis defekt i enzymfunksjonen, eller ved mangel på arginase, kan symptomene være milde, eller evt. ikke utvikle seg før i voksen alder. Hos voksne kan symptomene omfatte mental tilbakeståendehet, kvalme, oppkast, hodepine, ataksi, proteinintoleranse, psykiatriske lidelser og encefalopati (2).

SOBI antar at 3-4 pasienter er aktuelle for behandling med glyserolfenylobutyrat i dag. Dette samsvarer med opplysninger fra HELFO mht. individuelle stønader innvilget i 2017 (< 5).

## 1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Legemiddelverket mener at glyserolfenylobutyrat vil brukes til behandling av ureasyklusdefekter som ikke kan behandles med diett og/eller aminosyresupplementering alene. Sykdommen anses som alvorlig. Dette er en pragmatisk vurdering basert på de alvorlige konsekvensene av ikke å behandle sykdommen, men er ikke fundamentert på kvantitative beregninger.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Da kan det være nyttig å benytte en kvantitativ metode for å gradere alvorligheten for pasienter med ureasyklusdefekter. Dette kriteriet får kun betydning dersom legemiddelfirma dokumenterer kostnadseffektivitet ved hjelp av en kostnad-effekt analyse. SOBI har levert inn en

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

## 1.4 BEHANDLING AV UREASYKLUSDEFEKTER

### 1.4.1 Behandling med glyserolfenylbutyrat mikstur (3)

- Indikasjon

Ravicti er indisert til bruk som tilleggshandling for kronisk behandling av voksne og pediatrik pasienter  $\geq 2$  måneders alder med ureasyklusdefekter (UCD-er), inkludert defisiens i karbamoylfosfatsyntetase I (CPS), ornitin-karbamoyltransferase (OTC), argininosuccinatsyntetase (ASS), argininosuccinatyase (ASL), arginase I (ARG) og ornitin-translokase Hyperammonemi-Hyperornitinemi Homocitrullinemis syndrom (HHH) som ikke kan behandles gjennom diettproteinbegrensning og/eller bare aminosyresupplementering. Ravicti må brukes med diettproteinbegrensning og i noen tilfeller diettmessige tilskudd (f.eks. essensielle aminosyrer, arginin, citrullin, proteinfrie kaloritilskudd).

- Virkningsmekanisme

Glyserolfenylbutyrat er et nitrogenbindende legemiddel. Det er et triglyserid som inneholder 3 molekyler av PBA koblet til en glyserol-rygggrad. Glyserolfenylbutyrat hydrolyseres av bukspyttkjertellipaser for å gi PBA, som konverteres gjennom betaoksidering til fenylacetat (PAA), den aktive delen av glyserolfenylbutyrat.

UCD-er er arvede defekter i enzymer eller transportører som er nødvendige for syntesen av urea fra ammoniakk ( $\text{NH}_3$ ,  $\text{NH}_4^+$ ). Fravær av disse enzymene eller transportørene fører til akkumulering av giftige nivåer av ammoniakk i blodet og hjernen til berørte pasienter.

PAA konjugerer med glutamin (som inneholder 2 molekyler av nitrogen) via acetylering i leveren og nyrene for å danne PAGN, som utskilles av nyrene. På molarbasis inneholder PAGN, som urea, 2 mol nitrogen og gir et alternativt transportmiddel for avfallsnitrogenutskilling.

- Dosering

Anbefalt startdosering i fenylbutyrat-naive pasienter:

- 8,5 ml/m<sup>2</sup>/dag (9,4 g/m<sup>2</sup>/dag) hos pasienter med et kroppsoverflateareal (BSA)  $< 1,3$  m<sup>2</sup>
- 7 ml/m<sup>2</sup>/dag (8 g/m<sup>2</sup>/dag) hos pasienter med et BSA  $\geq 1,3$  m<sup>2</sup>

Initiell dosering hos pasienter som bytter fra natriumfenylbutyrat til Ravicti:

Pasienter som bytter fra natriumfenylbutyrat til Ravicti skal motta doseringen av Ravicti som inneholder samme mengde fenylbutansyre (PBA). Konverteringen er som følger:

- Total daglig dose av Ravicti (ml) = total daglig dose av natriumfenylbutyrattabletter (g)  $\times 0,86$
- Total daglig dose av Ravicti (ml) = total daglig dose av natriumfenylbutyratpulver (g)  $\times 0,81$

- Bivirkninger

De hyppigst rapporterte bivirkningene (>5%) under glyserolfenylbutyratbehandling var diaré, flatulens og hodepine (8,8 % hver); nedsatt appetitt (7,0 %), oppkast (6,1 %) og tretthet, kvalme og unormal hudlukt (5,3 % hver).

#### **1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis**

Det finnes ikke egne nasjonale retningslinjer for behandling av ureasyklusdefekter, og behandlingen er som regel basert på europeiske guidelines (4). Hensikten med behandlingen er å oppnå normal utvikling og forhindre hyperammonemi. Behandlingen består av diett (begrense produksjon av ammoniakk), evt. aminosyresupplement, og medikamenter (nitrogenbindere) for å gi en alternativ eliminasjonsmåte for nitrogen. Natriumfenylbutyrat (NaPBA) er tilgjengelig i Norge med preparatene Ammonaps (tabletter og granulat) og Pheburane granulat. Disse er tatt i bruk, hovedsakelig Ammonaps granulat, som fikk MT i 1999 og er blitt finansiert over folketrygden gjennom individuell stønad. Ammonaps tabletter (MT i 2005) og Pheburane granulat (MT i 2013) er tatt i bruk i betydelig mindre grad – ifølge Farmastat er det ikke registrert noe salg på disse to før i 2016.

Ingen av preparatene er tidligere metodevurdert, og i henhold til gjeldende retningslinjer bør derfor analysen støttes av en tilleggsanalyse (5). NaPBA er ansett som etablert praksis over en lengre periode og NaPBA har dokumentert effekt for den populasjonen som metodevurderingen gjelder for. Kostnaden knyttet til denne komparatoren er imidlertid ikke spesielt lav, men legemiddelverket godtar likevel NaPBA som komparator i denne kostnadsminimeringsanalysen.

Ravicti fikk MT i 2015, ble markedsført i 2017, men er ikke foreløpig tatt i bruk.

#### **1.4.3 Komparator**

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er natriumfenylbutyrat. Både glyserolfenylbutyrat (Ravicti) og natriumfenylbutyrat (Ammonaps og Pheburane) er prodrug til fenylacetat, og disse anses som sammenlignbare. Ammonaps granulat er mest brukt av disse preparatene. SPC for Ravicti (3) angir dosekonverteringsfaktor som angir tilsvarende doser av fenylbutyrat (PBA) mellom de ulike formuleringene:

Total døgndose Ravicti (ml) = total døgndose NaPBA tabletter (g) x 0,86

Total døgndose Ravicti (ml) = total døgndose NaPBA pulver (g) x 0,81

#### **1.4.4 Behandling med natriumfenylbutyrat (Ammonaps granulat) (6)**

- Indikasjon

Ammonaps er indisert som adjuvant terapi ved kronisk behandling av forstyrrelser i ureasyklus, blant annet mangel på karbamylfosfatsyntetase, ornitintranskarbamylase eller argininosuksinatsyntetase. Legemidlet er indisert hos alle pasienter der sykdommen debuterer neonatalt (komplett enzymmangel som sees i løpet av de første 28 levedøgn). Det er også indisert hos pasienter der sykdommen debuterer sent (delvis enzymmangel som sees etter første levemåned), og som tidligere har hatt hyperammonemisk encefalopati.

- **Virkningsmekanisme**  
Fenylbutyrat (PBA) oksideres til fenylacetat (PAA) som konjugeres enzymatisk med glutamin og danner fenylacetylglutamin i lever og nyrer, og deretter utskilles via nyrene. Dette fungerer som en alternativ vei for utskillelse av overskuddsnitrogen.
- **Dosering**  
Vanlig daglig dose av natriumfenylbutyrat i henhold til klinisk erfaring er:
  - 450-600 mg/kg/døgn hos barn som veier mindre enn 20 kg
  - 9,9-13,0 g/m<sup>2</sup>/døgn hos barn som veier mer enn 20 kg, ungdom og voksneSikkerhet og effekt av høyere doser enn 20 g/døgn (40 tabletter) er ikke fastslått.
- **Bivirkninger**  
I kliniske studier med Ammonaps opplevde 56 % av pasientene minst én bivirkning, og 78 % av disse ble ansett for å ikke være relatert til Ammonaps. Bivirkningene omfattet hovedsakelig lidelser i kjønnsorganer (amenoré, uregelmessig menstruasjon) og gastrointestinale sykdommer, hvorav vanlige bivirkninger var abdominale smerter, oppkast, kvalme, obstipasjon og dysgeusi.

## 2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

---

SOBI har ikke gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser, men har sendt inn informasjon om den pivotale studien (HPN-100-006), der glyserolfenylbutyrat (GPB) er sammenlignet i en randomisert klinisk studie med relevant komparator (NaPBA), samt en rekke andre ikke-randomiserte studier av kortere eller lengre varighet.

Dette gjelder:

- 1) HPN-100-006 (pivotal studie), fase III, RCT, double-dummy, crossover, GPB vs NaPBA, n= 46, voksne pasienter. Oppfølgingstid 28 dager.
- 2) UP-1204-003, fase II, åpen studie, switch studie, n=14, voksne pasienter.
- 3) HPN-100-012, fase II, åpen studie, switch studie, langtidsoppfølging\*, n= 15, pasienter 1mnd-6 år
- 4) HPN-100-005, fase II, åpen studie, switch studie, langtidsoppfølging\*, n= 11, pasienter 6-18 år

\* De to siste studiene har en forlengelse for å undersøke sikkerhet (12 måneder). I tillegg har studie HPN-100-006 langtidsoppfølging i 12 måneder (HPN 100-007, åpen, ukontrollert studie). Det foreligger dessuten en poole analyse av de nevnte korttidsstudiene (1-4 over).

### 2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Den pivotale studien er mest relevant for metodevurderingen:

Tabell 1: Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/ kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål	Bivirkninger
<b>Studie 1 (HPN-100-006)</b>	N=46, Voksne pasienter med UCD	Glyserolfenylbutyrat	Natriumfenylbutyrat	Blod ammoniakk (AUC <sub>0-24</sub> ) på dag 14 og 28	C <sup>max</sup> ammoniakk, andel ammoniakk- verdier over ULN, antall hyerammonemiske kriser m.m.	Som øvrige NaPBA produkter

**Pågående studier**

- HZNP-RAV-401 (PASS): European Post-Authorization Registry for Ravicti (glycerol phenylbutyrate) Oral liquid in Partnership with the European Registry and Network for intoxication type metabolic diseases (E-MID).
- HPN-100-021 GPB naïve patient study, An FDA post marketing requirement (US and EU). Objective to study safety, tolerability, pharmacokinetics and ammonia control.

**Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon**

Det foreligger direkte sammenlignende studie mot relevant komparator. Dette er en non-inferiority studie og den ligger til grunn for markedsføringstillatelsen til Ravicti. Da glyserolfenylbutyrat og natriumfenylbutyrat kan antas å ha samme effekt etter omdannelse til fenylacetat, aksepterer Legemiddelverket non-inferiority studien som grunnlag for effektivitet i forbindelse med en kostnadsminimeringsanalyse.

## 3 PICO<sup>1</sup>

---

### 3.1 PASIENTPOPULASJON

Studiepopulasjonen antas å være i samsvar med populasjonen som behandles i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket godtar innsendt studiedokumentasjon som grunnlag for behandling av norske pasienter.

### 3.2 INTERVENSJON

Legemiddelverket antar at glyserolfenylbutyrat vil benyttes som i studie og i preparatomtale, med individuell dosering for å sikre kontroll av ammoniakkverdier i blodet.

### 3.3 KOMPARATOR

I studiene er NaPBA benyttet i hht. godkjente preparatomtaler, og antatt bruk i norsk klinisk praksis (individuell dosering for å oppnå kontroll med ammoniakknivåer i blodet), og Legemiddelverket godtar den bruk av NaPBA som er lagt til grunn i analysen. Valg av NaPBA preparat i kostnadsminimeringsanalysen bør være det mest benyttede preparatet.

### 3.4 UTFALLSMÅL

#### 3.4.1 Effekt, bivirkninger, helsenytte

##### Innsendt klinisk dokumentasjon

	Ravicti	NaPBA			Ref
Blod NH <sub>3</sub> AUC <sub>0-24</sub> (µmol*h/L), gj.sn (SD)	865,9 (660,53)	976,6 (865,35)	95% KI: (0,799-1,034)	P=0,211	(7)
C <sup>max</sup> ammoniakk (µmol*h/L), gj.sn (SD)	60,94 (46,213)	70,83 (66,705)			Angitt av firma
Plasma glutamin (µmol/L), gj.sn (SD)	761,2 (243,2)	805,5 (246,6)		P=0,064	(7)
Urin PAGN ekskresjon (g) 0-24t, gj.sn	13,5	13,6			(7)

##### Innsendt modell

I kostnadsminimeringsanalysen er det lagt til grunn at glyserolfenylbutyrat og NaPBA har lik effekt og sikkerhetsprofil.

---

<sup>1</sup> Patients, Intervention, Comparator, Outcome.



### Legemiddelverkets vurdering

Måling av ammoniakkverdier i blodet er sentralt i evaluering av effekten og sikkerheten av behandling av UCD, korrelerer med kliniske utfall, og antas å være et surrogatendepunkt (8). Kontroll over blodkonsentrasjoner av ammoniakk er sentralt for den kliniske oppfølgingen av behandling.

Studie HPN-100-006 viste non-inferiority over NaPBA i ITT populasjonen mht. blodammoniakk  $AUC_{0-24}$ ; øvre grense for 95% KI (0,799-1,034) var 1,034, dvs godt innenfor den predefinerte non-inferiority grensen på 1,25 (7).

Det er også gjort en analyse av poolede data fra studiene nevnt innledningsvis i kap 2, se EPAR (8), som i tillegg til effekten på ammoniakk i blod, analyserer  $C_{max}$  av ammoniakk, 24-timers målinger av blodammoniakk, blodammoniakk verdier > ULN, effekt på blodglutamin, PAGN i urin, langtidseffekt mv.

Den pivotale studien viser non-inferiority av glyserolfenylbutyrat vs. NaPBA mht. ammoniakknivåer i blod. Basert på de individuelle studiene og en poolede analyse har glyserolfenylbutyrat vist sammenlignbar ammoniakkontroll som NaPBA. Korttidsstudier viser en statistisk signifikant fordel i favør av glyserolfenylbutyrat mht. kontroll av ammoniakknivåer (8).

I EPAR konkluderes det med at oralt administrert glyserolfenylbutyrat er forbundet med jevnere ekskresjon av PAGN og signifikant lavere ammoniakknivåer enn NaPBA. Lavere ammoniakknivåer ble observert i alle pasientgrupper (kjønn, alder, UCD subtype og alder for UCD diagnose). Den kliniske relevansen ble vist ved bedre langtidskontroll, bla. lavere forekomst av hyperammonemiske kriser i løpet av 12 mnd. behandling med glyserolfenylbutyrat sammenlignet med forutgående 12 mnd. behandling med NaPBA.

Mht. sikkerhet, konkluderer EPAR med at pga. mangel på sammenlignende data fra langtidsstudier, er det vanskelig å trekke noen endelig konklusjon når det gjelder sikkerheten til glyserolfenylbutyrat i forhold til NaPBA. I korttidsstudier var imidlertid behandlingskrevende bivirkninger tilsvarende både mht. type og frekvens som for pasienter som benyttet NaPBA.

SOBI legger til grunn i sin kostnadsminimeringsanalyse at GPB har like god effekt og sikkerhet (og derved helsenytte) som sammenligningsalternativet (NaPBA). Legemiddelverket er enige i denne vurderingen.

## 4 ØKONOMISK ANALYSE

I den økonomiske analysen sammenlignes glyserolfenylbutyrat med NaPBA i en kostnadsminimeringsanalyse. Kun legemiddelkostnader sammenlignes, da det ikke er forskjeller knyttet til administrering eller monitorering.

### 4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

#### Modellbeskrivelse

Kostnadsminimeringsanalyse. Det tas kun hensyn til legemiddelkostnader.

#### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar at det benyttes kostnadsminimeringsanalyse.

#### 4.1.1 Analyseperspektiv

n.a.

#### 4.1.2 Kostnader (input data)

##### Direkte kostnader

##### Innsendt dokumentasjon

SOBI har tatt utgangspunkt i pris per g eller ml basert på gjeldende maks AUP. Som det fremgår av tabellen, har SOBI gitt et pristilbud som er betinget av at Ravicti blir besluttet tatt i bruk.

Tabell 2 Enhetskostnader for legemidler til behandling av UCD

Produkt	Formulering	Styrke	Pakn. Str.	Pris (AIP) per pakning	Pris AUP per pakning	Pris (AUP eks mva) per pakning	Pris (AUP eks mva) per ml eller g	Enhet	Referanse
Ravicti	Mikstur	1.1g glyserol fenylbutyrat / ml	25 ml	2 041,00 kr	2 644,90 kr	2 115,92 kr	84,64 kr	/1 ml væske	Athene (data innhentet av SLV)
Ravicti	Mikstur	1.1g glyserol fenylbutyrat / ml	25 ml					/1 ml væske	tilbudt pris (LIS-AUP/ L-AUP eks. mva)
Ammonaps	Granulat	940 mg NaPBA / g	266 g	11 863,09 kr	15 198,80 kr	12 159,04 kr	48,63 kr	/1g NaPBA	www.lege middelsok.no
Ammonaps	Tabletter	500 mg NaPBA	250 tabl	6 581,65 kr	8 448,40 kr	6 758,72 kr	54,07 kr	/1g NaPBA	www.lege middelsok.no

Pheburane	Granulat	483 mg NaPBA / g	174 g	4 103,62 kr	5 281,20 kr	4 224,96 kr	50,27 kr	/1g NaPBA	www.lege middelsok. no
-----------	----------	---------------------	-------	-------------	-------------	-------------	----------	--------------	------------------------------

### Kostnadsberegning

SOBI har beregnet gjennomsnittlige døgnkostnader på to ulike måter:

- Ved å basere seg på et gjennomsnitt av nedre og øvre grense for anbefalt doseringsintervall for de ulike preparatene. Beregningene er ulike avhengig av om pasientene veier < 20 kg (dosering baseres på pasientens vekt i kg) eller > 20 kg (dosering baseres på pasientens beregnede kroppsoverflate i m<sup>2</sup>).
- Ved å basere beregningene på dosekonvertering mellom Ravicti oral løsning og preparater inneholdende NaPBA (i hht. Ravicti preparatomtale).

### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar ikke beregning basert på metode a). Dette er en metode som gir ulikt resultat i forhold til b) fordi det i preparatomtalene for produktene med NaPBA (Ammonaps granulat og tablett, samt Pheburane) er lagt til grunn et litt annet doseringsintervall enn for Ravicti. Øvre grense for alle preparatene tilsvarer hverandre, mens nedre grense for doseringsintervallet er noe lavere for Ravicti. Imidlertid er EPAR tydelig på at denne lavere nedre grensen for Ravicti ikke skyldes forhold ved Ravicti:

«The lower end of the proposed range (5 mg/m<sup>2</sup>/day) is less than currently recommended for NaPBA; however this is not based on any difference in behaviour between the two drugs. Rather it is based upon a more complete understanding of the UCD clinical spectrum than was available at the time of NaPBA approval in 1996 and on the recognition that UCD patients with residual urea synthetic capacity, who may benefit from therapy, would need less drug than patients with no residual capacity...»

En beregning basert på gjennomsnitt i doseringsintervallet vil derfor legge til grunn en feilaktig, lavere dosering av Ravicti. Legemiddelverket godtar kun beregning av kostnader i henhold til dosekonvertering mellom glyserolfenylbutyrat og NaPBA, metode b).

### Indirekte kostnader

n.a.

## 4.2 RESULTATER

### 4.2.1 Firmaets hovedanalyse

Firma har presentert kostnadsanalyser (legemiddelkostnader per dag per kg eller per m<sup>2</sup> kroppsoverflate) for hhv en gjennomsnittspasient < 20 kg og > 20 kg basert på gjennomsnitt av anbefalt doseringsintervall. Legemiddelverket ser bort fra disse beregningene, se begrunnelse over, og har utført egne beregninger basert på dosekonvertering. Firmaets beregninger er ikke gjengitt.

#### 4.2.2 Legemiddelverkets analyse

Tabell 3 Legemiddelkostnader – dosekonvertering mellom Ravicti og Ammonaps granulat (voksen person)

	Enhetskostnad Kr/ enhet (AUP)	Enhetskostnad Kr/ g NaPBA (AUP)	Konver- terings- faktor (3)	Gj.sn. døgndose voksen (maks dose 20 g NaPBA) (AUP)	Gj.sn. døgndose voksen (maks dose 20 g NaPBA) (AUP eks. mva)	Legemiddel- kostnad per år (AUP eks mva)
Ammonaps Granulat (basert på maks AUP)	57,1383 kr/g	60,7854 kr/g NaPBA		1215,71 kr/ døgn	972,57 kr/ døgn	354 986 kr
Ravicti (basert på maks AUP)	105,796 kr/ml		0,81	1 713,90 kr/døgn	1 371,12 kr/døgn	500 457 kr
Ravicti (basert på tilbudt pris)	██████████		0,81	██████████	██████████	██████████

Konverteringsfaktor (3):

Total døgndose Ravicti (ml) = total døgndose NaPBA pulver (g) x 0,81

(20 g NaPBA tilsvarer 16,2 ml Ravicti)

#### 4.3 LEGEMIDDELVERKET'S KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av glyserolfenylbutyrat står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir.

Glyserolfenylbutyrat er i en kostnadsminimeringsanalyse sammenlignet med NaPBA i Ammonaps granulat, som er det mest benyttede preparatet.

Behandling med Ravicti og med NaPBA ha tilsvarende effekt og bivirkningsprofil. Det er ikke beregnet noen økt helsegevinst ved bruk av Ravicti i den innsendte analysen. Gitt gjeldende tilbudspris for Ravicti,

er kostnadene forbundet med behandling med Ravicti noe lavere enn med Ammonaps granulat, og fremstår som et kostnadseffektivt alternativt til Ammonaps granulat, gitt dagens prisnivå.

## 5 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.

### 5.1 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING

Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Ravicti (glyserolfenylbutyrat) i de første fem årene er presentert i tabell 4. Dersom Ravicti (glyserolfenylbutyrat) ikke innføres er antall pasienter som anslått i tabell 5. Firma har lagt til grunn at en pasient i tillegg årlig som ikke tåler Ammonaps/Pheburane eventuelt vil kunne benytte Ravicti dersom preparatet blir tatt i bruk. Firma har gjort følgende pasientanslag:

*Tabell 4: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med glyserolfenylbutyrat over den neste femårs-perioden – dersom legemidlet anbefales brukt.*

	2019	2020	2021	2022	2023
Ravicti (glyserolfenylbutyrat)	2	2	3	3	4
Ammonaps/ Pheburane (NaPBA)*		1	1	1	1

\* Preparatene er slått sammen for ikke å telle med fraksjoner av pasienter

*Tabell 5: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Ravicti (glyserolfenylbutyrat) den neste femårs-perioden – dersom legemidlet IKKE anbefales brukt.*

	2019	2020	2021	2022	2023
Ravicti (glyserolfenylbutyrat)	0	0	0	0	0
Ammonaps/ Pheburane (NaPBA)*	1	3	3	3	4

\* Preparatene er slått sammen for ikke å telle med fraksjoner av pasienter

Det ser ikke ut til at det er tatt hensyn til de 3-4 pasientene som i dag får komparator (individuell stønad) i oversikten over. Det synes likevel rimelig at anslaget for år fem kan være sannsynlig.

### 5.2 ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN

Det er svært få pasienter med UCD, og det antas at det ikke vil være noen særlig økning i prevalensen fremover. Firma har lagt til grunn at en pasient i tillegg årlig kan bli behandlet dersom Ravicti tas i bruk. Dette kan være tilfelle dersom pasienten ikke tåler Ammonaps/Pheburane. Ammonaps og Pheburane finansieres i dag over Folketrygden, og det innvilges individuell stønad. Det kan forventes at

finansieringsansvaret for også disse preparatene på et tidspunkt vil overføres til de regionale helseforetakene.

### 5.3 BUDSJETTVERKNING

Estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden:

Årskostnader for legemiddelbehandling av 4 pasienter med Ravicti: 2,50 mill kr (AUP inkl. mva.).

█ mill kr basert på tilbudt LIS-AUP inkl. mva]

Årskostnader for legemiddelbehandling av 4 pasienter med Ammonaps granulat (p.t. finansiert over Folketrygden ved individuell stønad): 1,77 mill kr (AUP inkl. mva.).

Gitt at helseforetakene har finansieringsansvaret for både NaPBA og glyserolfenylbutyrat:

Dersom Ravicti tas i bruk, vil netto budsjettvirkninger bli i underkant av 400 000 kr i år fem. Dette skyldes en økning på en ekstra pasient, fordi pasienten potensielt kan behandles med glyserolfenylbutyrat selv om vedkommende ikke kan benytte NaPBA.

Gitt at helseforetakene kun har finansieringsansvaret for glyserolfenylbutyrat:

Dersom Ravicti tas i bruk, vil netto budsjettvirkninger bli under 2 millioner kr i år fem for 4 pasienter.

Budsjettberegningene er forenklete og usikre.

## 6 OPPSUMMERING OG KONKLUSJON

---

Ureasyklusdefekter er alvorlige tilstander, og alvorlighetsgraden avhenger av hvilket enzym som er defekt. Pasienter med UCD vil som regel kreve behandling for å detoksifisere ammoniakk. Det er anslått at om lag 4 pasienter behandles for UCD i Norge i dag.

Ravicti (glyserolfenylbutyrat) er en nitrogenbinder som bidrar til å forhindre for høye ammoniakkverdier i blodet. I dag benyttes natrium fenylbutyrat (NaPBA), Ammonaps granulat/ Ammonaps tabletter/ Pheburane granulat. Disse legemidlene blir finansiert gjennom individuell stønad (HELFO). Ammonaps granulat er preparatet som benyttes i størst grad.

SOBI har fremlagt dokumentasjon som støtter at Ravicti har like god effekt og sikkerhetsprofil som NaPBA. SOBI har tilbudt en lavere pris for Ravicti enn maks AUP. Det er sendt inn en kostnadsminimeringsanalyse med hensikt å vise at legemiddelkostnadene ved Ravicti til tilbudt pris ikke er høyere enn ved NaPBA.

Legemiddelverket har valgt å beregne legemiddelkostnader basert på dosekonvertering. Basert på dosekonvertering, og med tilbudt pris, er legemiddelkostnadene til Ravicti noe lavere enn for Ammonaps

granulat, og derved et kostnadseffektivt alternativ til Ammonaps granulat. NaPBA er imidlertid ikke metodevurdert tidligere, og det mangler derfor informasjon om absolutt kostnadseffektivitet.

Statens legemiddelverk, 11-06-2018

Elisabeth Bryn (e.f.)  
enhetsleder

Christina Kvalheim  
seniorrådgiver

## REFERANSER

---

1. Lindemann R, Myhre M, Bakken M, Fugelseth D, Rustad C, Woldseth B. A newborn infant with hyperventilation. Tidsskrift for den Norske laegeforening: tidsskrift for praktisk medicin, ny raeke. 2008;128(13):1535-6.
2. Mew NA, Simpson KL, Gropman AL, Lanpher BC, Chapman KA, Summar ML. Urea cycle disorders overview. 2017.
3. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Ravicti 2015 [18.04.2018]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/no\\_NO/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003822/WC500199157.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003822/WC500199157.pdf).
4. Haberle J, Boddaert N, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Huemer M, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. Orphanet J Rare Dis. 2012;7:32.
5. Statens legemiddelverk. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler 2018 [updated 01.05.2018; cited 28.05.2018].
6. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Ammonaps 1999 [18.04.2018]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/no\\_NO/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000219/WC500024753.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000219/WC500024753.pdf).
7. Diaz GA, Krivitzky LS, Mokhtarani M, Rhead W, Bartley J, Feigenbaum A, et al. Ammonia control and neurocognitive outcome among urea cycle disorder patients treated with glycerol phenylbutyrate. Hepatology. 2013;57(6):2171-9.
8. CHMP. Ravicti Assessment report, Procedure No. EMEA/H/C/003822/0000. 2015.



## **APPENDIKS 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 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)**

---