

REFUSJONSRAPPORT – KLOPIDOGREL (PLAVIX®)

1. OPPSUMMERING

Formål: Å vurdere Plavix (klopidogrel) for pliktmessig refusjon etter forskrift av 18. april 1997 nr. 330 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler og spesielt medisinsk utstyr (blåreseptforskriften) § 9 pkt. 12.

Pasientgruppe vurdert for refusjon:

Legemiddelverket har i samarbeid med NAV og refusjonssøker kommet frem til at refusjonssøknaden gjelder for følgende grupper av høyrisikopasienter:

Klopidogrel som forebyggende behandling av aterotrombotiske hendelser hos:

1. Pasienter med hjerteinfarkt som også tidligere har hatt iskemisk hjerneslag, hjerteinfarkt eller koronar bypass kirurgi (CABG).

Behandlingen skal startes mellom noen få dager etter og innen 35 dager etter hjerteinfarkt.

2. Pasienter med iskemisk hjerneslag som også tidligere har hatt hjerteinfarkt, iskemisk hjerneslag eller koronar bypass kirurgi.

Behandlingen skal startes mellom 7 dager etter og innen 6 måneder etter det iskemiske hjerneslaget.

3. Pasienter som har etablert aterosklerotisk karsykdom i flere kargebeter. Pasienten må oppfylle minst 2 av følgende 3 kriterier:

a. Tidligere iskemisk hjerneslag, transitorisk iskemisk angrep (TIA) eller reversibelt iskemisk nevrologisk deficit (RIND).

b. Tidligere hjerteinfarkt, ustabil angina pectoris eller stabil angina pectoris

c. Perifer arteriell karsykdom eller claudicatio intermittens

Legemiddelverket gjør oppmerksom på at Plavix har en bredere medisinsk indikasjon enn den gruppen av høyrisikopasienter som refusjonssøknaden gjelder for.

Bakgrunn:

Aterosklerose antas å være den felles patologiske mekanismen for aterotrombotisk sykdom, som inkluderer hendelsene og tilstandene i sykdomshistorien til de aktuelle pasientgruppene. Aterotrombotisk sykdom kan blant annet føre til smerter, nedsatt funksjonsevne og død. ASA vil i dag være førstevalget som sekundærprofylakse for hoveddelen av de nevnte pasientene.

I CAPRIE studien sammenlignet man behandlingseffekt med ASA vs. klopidogrel. 19.185 pasienter med nylig hjerteinfarkt, iskemisk hjerneslag og PAD ble rekruttert og randomisert til behandling med enten ASA eller klopidogrel. Pasientene ble fulgt i gjennomsnitt 1,91 år. I studiens forløp registrerte man antall nye hendelser i et kombinert endepunkt for hjerteinfarkt, iskemisk hjerneslag og vaskulær død.

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

For hele pasientgruppen sett under ett, reduserte klopido­rel signifikant både hyppigheten av nye hendelser og total mortalitet (sekundært endepunkt) sammen­lignet med ASA. Det presenteres videre data for høyrisikopopulasjoner selektert ut fra CAPRIE studiens totale pasientantall. Refusjonssøker hevder at disse vil ha særlig god behandlingseffekt av klopido­rel sammenlignet med ASA.

En Markov modell er laget for å demonstrere behandlingseffekter og kostnader som strekker seg lenge i tid enn CAPRIE studiens varighet. Behandlingstid er satt til 2 år, 5 år og 50 år (livslang). I modellen undersøkes også ulike behandlingssenarioer for de ulike høyrisikopopulasjonene. Modellen viser at behandling med klopido­rel gir relativt beskjeden mereffekt, selv ved livslang behandling. Samtidig vises det også at merkostnadene også er beskjedne og i enkelte tilfeller negative. Summen av dette gir kostnadseffektivitetsratioer (ICER) som varierer avhengig av behandlingsregime. Ischemiske hendelser gir en negativ ICER (– 8 933 NoK pr vunnet leveår), mens coronar bypass kirurgi gir den høyeste ICER (24 100 NoK pr vunnet leveår).

I tillegg til en deterministisk univariat sensitiv­itetsanalyse gjennomfører refusjonssøker en probabi­listisk multivariat sensitiv­itetsanalyse. Den probabilistiske analysen viser at det er mer enn 60 % sannsynlig at en behandling med klopido­rel, sammenlignet ned ASA, er kostnadseffektiv for alle høyrisi­kopopulasjonene det søkes refusjon for, gitt en betalingsvillighet per leveår vunnet på 30 000 NoK.

Resultat:

Refusjonssøker beregner at en behandling med klopido­rel for høyrisikopasientene det søkes refusjon for, gir ICER` s på mellom – 8 933 og 24 100, avhengig av behandlingsregime. Resultatene støttes av sensitiv­itetsanalyser som viser at det er mer enn 60 % sannsynlig at en behandling med klopido­rel, sammenlignet ned ASA, er kostnadseffektiv for alle høyrisikopopulasjonene det søkes refusjon for, gitt en betalingsvillighet per leveår vunnet på 30 000 NoK.

Statens legemiddelverk anser det som overveiende sannsynlig at livslang behandling med klopido­rel vil være kostnadseffektivt for de høyrisikopopulasjonene det søkes refusjon for.

Følgende vilkår bør knyttes til forskrivning:

”Det skal fremgå av journalen hvilke episoder i sykehistorien som har vært avgjørende for at behandling er startet”.

Innholdsfortegnelse

Refusjonsrapport – klopidogrel (Plavix®)	1
1. Oppsummering	1
Innholdsfortegnelse.....	3
2. Søknadslogg	4
3. Introduksjon/Bakgrunn.....	4
3.1 Beskrivelse av det underliggende helseproblem	4
3.1.1 Aterosklerose	4
3.1.2 Symptomer og diagnostisering	5
3.1.3 Prevalens, insidens og prognose	6
3.1.4 Etiologi.....	7
3.2 Eksisterende behandlingsmuligheter	7
3.2.1 Ikke-medikamentell behandling.....	7
3.2.2 Medikamentell behandling.....	8
4. Behandling med klopidogrel (Plavix®).....	8
4.1 Farmakologisk virkningsmekanisme	9
4.2 Dosering.....	9
4.3 Relevante effektstudier, design og resultater	9
4.4 Bivirkningsprofil.....	10
4.5 Interaksjoner	11
5. En legemiddeløkonomisk analyse av klopidogrel (Plavix®).....	11
5.1 Refusjonssøknadens modell- og metodeapparat.....	11
5.2 Helseeffekter, helsegevinst ved vurderte behandlingsalternativ	13
5.3 Kostnader	16
5.3.1 Sammenligning av kostnadssiden ved behandlingsalternativer.....	16
5.3.2 Legemiddelets kostnadseffektivitet	19
5.4 Sensitivitetsanalyse.....	21
6. Diskusjon	24
6.1 Høyrisikopopulasjonene	24
6.2 CAPRIE studien	24
6.3 Den legemiddeløkonomiske modellen	25
6.4 Muligheter for å undersøke etterlevelse av regelverk	25
7. Konklusjon	26
8. Forkortelser	28
9. Referanser	28
10. Appendiks	29
Second MI vs first MI.....	32
Summary of MI costs.....	32

2. SØKNADSLOGG

Refusjonssøker: Sanofi Aventis A/S
Bristol-Myers Squibb

Preparat: Plavix®
Virkestoff: klopidogrel
Indikasjon: Klopidogrel er indisert for forebyggende behandling av aterotrombotiske hendelser hos:

- Pasienter med hjerteinfarkt (fra noen få dager til mindre enn 35 dager), iskemisk hjerneslag (fra 7 dager til mindre enn 6 måneder) eller etablert perifer arteriell sykdom.
- Pasienter med akutt koronarsyndrom:
 - Akutt koronarsyndrom uten ST-segment elevasjon (ustabil angina eller hjerteinfarkt uten Q-takk) i kombinasjon med acetylsalisylsyre (ASA).
 - Akutt hjerteinfarkt med ST-segment elevasjon i kombinasjon med ASA til pasienter med behov for medisinsk trombolytisk behandling.

Den medisinske indikasjonen gjengitt her er ulik den indikasjon det søkes refusjon for.

ATC-nr: B01A C04

Søknadsprosess: Søknaden ble mottatt hos Statens legemiddelverk 2006-12-07.
Stans i saksbehandlingen 2007-04-20
Saken gjenoppstartet 2007-05-16.

Innstilling ble sendt til Helsedepartementet: 2007-06-29
Saksbehandlingstid: 171 dager

3. INTRODUKSJON/BAKGRUNN

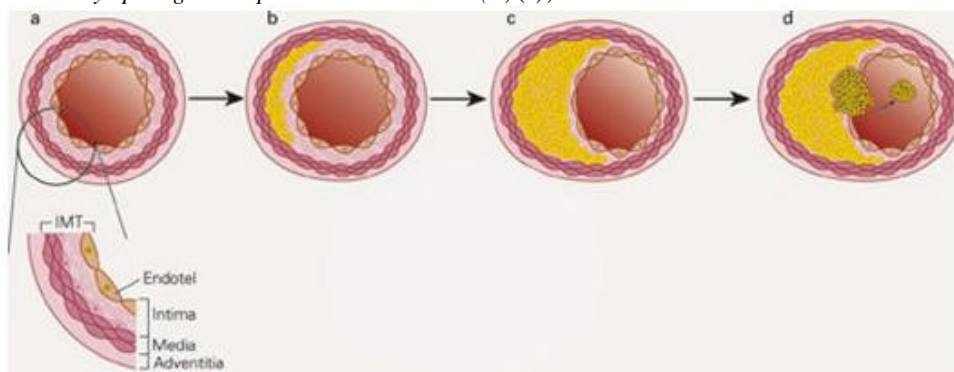
3.1 Beskrivelse av det underliggende helseproblem

3.1.1 Aterosklerose

Aterosklerose antas å være den felles patologiske mekanismen for aterotrombotisk sykdom, som inkluderer hendelsene og tilstandene i sykdomshistorien til de tre høyrisiko pasientpopu-

lasjonene det søkes refusjon for. Aterosklerose gjenkjennes som innsnevninger (aterosklerotiske plakk) i store og middels store arterier. Det er en progressiv sykdom som utvikles over tid, og patofysiologien er komplisert og fortsatt ufullstendig forstått (1).

Figur 1. Utviklingen av aterosklerose fra en normal arterie (a), via økende plakkdannelse (b og c) og til det ustabile symptomgivende plakk/trombedannelse (d) (1).



I korte trekk vil dannelsen av aterosklerotiske plakk starte med oksidering av lipider i arterieveggen (figur 1 b). Dette registreres som en vaskulær skade som fører til tilstrømming av immunceller (makrofager, skumceller). Rundt denne ansamlingen kan det dannes en fibrøs kapsel som gjør blodåren mindre elastisk. Avleiringene på blodårens innside vil bli større etter hvert som tilstanden forverres, noe som vil resultere i begrenset blodflyt (figur 1 c). Hvis et aterosklerotisk plakk revner eller lignende, vil blodplattene (trombocytene) og resten av koagulasjonssystemet aktiveres. Det dannes en blodpropp som gir en kraftig innsnevring eller blokkering av blodåren, med tilhørende redusert blodstrøm som resultat. Det kan også spaltes av en del av blodproppen, som kan fraktes via blodstrøm og hindre blodflyt i en annen del av sirkulasjonen enn den oppstod (figur 1 d.). Avhengig av hvilken åre blodproppen reduserer eller hindrer blodstrøm i, kan det føre til hjerteinfarkt, iskemisk hjerneslag eller iskemi i andre organsystemer, som i underekstremitetene.

3.1.2 Symptomer og diagnostisering

Blokkering av blodstrøm i en koronararterie er årsaken til et hjerteinfarkt (2). Vanlige symptomer er klemmende, pressende eller snørende smerter i brystet (retrosternalt), ofte med utstråling til en eller begge armer, hals eller underkjeve. Smertene er ofte voldsomme, vedvarende og lindres som regel ikke av hvile eller glyseroltrinitrat. Diagnosen stilles på bakgrunn av sykehistorien, forandringer i EKG¹ og påvisning av infarktmarkører i blod.

Stenose av koronararteriegrener kan gi anfallsvise brystmerter; angina pectoris, som lettes etter sublingvalt glyseroltrinitrat (for både stabil- og ustabil angina). Angina pectoris er en

¹ Elektrokardiogram – en undersøkelse av hjertets elektriske aktivitet

klinisk diagnose som vanligvis stilles på basis av sykehistorien og effekt av sublingvalt glyseroltrinitrat ved smerter. Arbeids-EKG er nyttig for nærmere avklaring av diagnosen.

Hjerneslag er samlebetegnelsen for hjerneblødning og iskemisk hjerneslag. En blodpropp som blokkerer et cerebrovaskulær kar gir opphav til iskemisk hjerneslag. Vanlige symptomer på hjerneslag er fokale nevrologiske utfall² som varer >24 timer eller som har dødelig utfall. Diagnose stilles på bakgrunn av sykehistorie, en klinisk undersøkelse med fokus på nevrologisk og vaskulær status og bildediagnostikk (CT³ eller MR⁴). Bildediagnostikk er viktig for å kunne skille mellom iskemisk hjerneinfarkt og hjerneblødning, i tillegg til å utelukke eventuelle andre årsaker til symptomene.

Stenose av cerebrovaskulære kar kan gi TIA (eller RIND⁵). Et TIA har de samme initiale symptomer som et hjerneslag (akutte fokale utfall), men pasienten skal i henhold til definisjonen for TIA være komplett restituert innen 24 timer (2).

PAD gjenkjennes som en kronisk tilstand med utilstrekkelig blodtilførsel i underekstremitetene som antas å skyldes aterosklerose (3). Vanlige initiale symptomer er gang-relaterte smerter lokalisert til tykklegg, lår, ankel/fot eller seteregion (2, 4). Man bruker ofte Fontaines inndeling for å gradere alvorlighetsgraden av sykdommen (3). Skalaen går fra 1-4 med økende alvorlighetsgrad, og claudicatio intermittens ("røykebein") er det kliniske bildet for grad 2. Diagnose stilles ved hjelp av sykdomshistorie, klinisk undersøkelse (palpasjon av puls) og trykkmåling i ankelarteriene (2, 4).

3.1.3 Prevalens, insidens og prognose

Søker oppgir at det årlige antallet tilfeller av hjerteinfarkt i Norge er mellom 12-15.000. Av pasienter som legges inn på sykehus med hjerteinfarkt, anslås det at 15 % (dvs. ca. 2.000 pasienter) dør i løpet av innleggelsen. Det oppgis ingen anslag for antallet pasienter med diagnostisert angina pectoris. Antallet dødsfall totalt sett for iskemisk hjertesykdom (hjerteinfarkt og angina pectoris) oppgis å ha vært ca. 6.800 personer i 2004.

Hjerneslag oppgis også å ramme omtrent 12-15.000 pasienter i året, hvorav 3.800 (28 %) dør som direkte følge av hendelsen. Av de som overlever antas 40 % å ha en alvorlig restskade etter slaget. Det oppgis ingen anslag for årlig antall TIA.

² Fokale nevrologiske utfall – observerte funksjonsutfall som er avgrenset til en eller få funksjoner, som i denne sammenheng kommer som følge av redusert eller blokkert blodforsyning til avgrensede områder i hjernen.

³ Computer tomografi – vha røntgenstråling tar man detaljerte snittbilder av kroppen (hjernen) og setter dem sammen til en helhet

⁴ Magnetisk resonans – vha radiobølger tar man detaljerte snittbilder av kroppen (hjernen) og setter dem sammen til en helhet.

⁵ RIND (symptomer som vedvarer >24 timer og <3 uker) faller inn under definisjonen for hjerneslag i denne rapporten.

PAD oppgis å ramme ca. 2 % av befolkningen over 40 år (ca.43.500 pasienter). Tilstanden oppgis også å være underdiagnostisert. Hvis man antar at 25 % av tilfellene blir diagnostisert vil dette utgjøre ca. 11.000 pasienter.

Hjerteinfarkt, iskemisk hjerneslag og PAD var inklusjonskriteriene i CAPRIE studien (se avsnitt 4.3 "Relevante effektstudier, design og resultater"). Den prosentvise andelen av totalt pasientantall i CAPRIE studien som i ettertid ble ansett for å passe inn i de tre populasjonene som det søkes refusjon for, er oppgitt å være 36 %. Denne prosentandelen antas videre i realiteten å være lavere, ettersom det ikke tas hensyn til at pasienter med PAD kan overlape med pasienter med hjerteinfarkt eller iskemisk hjerneslag. Ved å multiplisere det totale antallet tilfeller av hjerteinfarkt, iskemisk hjerneslag og PAD i Norge med den oppgitte prosentsetsatsen, mener søker å komme fram til et estimat for antallet pasienter som vil kunne få livslang sekundærprofylakse med klopidogrel. Dette estimatet inngår videre i beregninger for forventet salg og budsjettmessige konsekvenser.

Statens legemiddelverk har ingen innvendinger mht de oppgitte antallene årlige sykdomstilfeller i Norge. Imidlertid synes 36 % å være en for lav sats for å beregne antallet høyrisikopasienter i den totale pasientgruppen som vil være aktuelle for bruk av klopidogrel. I referansen som søker selv oppgir, er den prosentvise andelen 57,5 %.

3.1.4 Etiologi

De viktigste risikofaktorene som bidrar til utvikling og fremskynding av aterosklerose er (1, 5):

- Hypertensjon
- Dyslipidemi
- Diabetes mellitus (type II diabetes)
- Røyking
- Overvekt

Utviklingen av disse risikofaktorene vil igjen være påvirket av andre forhold, hvor blant annet arv er en komponent.

3.2 Eksisterende behandlingsmuligheter

3.2.1 Ikke-medikamentell behandling

Risikofaktorene for utvikling av aterosklerose kan påvirkes i gunstig retning gjennom ikke-medikamentelle tiltak som blant annet røykestopp, endret kosthold og økt fysisk aktivitet.

Pasienter med symptomgivende PAD har særlig nytte av røykestopp. Det hevdes at effekten av røykestopp for pasienter med "røykebein" sannsynligvis er like stor som all medikamentell behandling til sammen (3).

Ved etablert aterosklerose kan endret kosthold betraktes som primær profylakse og kan ikke erstatte rollen kolesterolsenkende medikamenter har i behandlingen. Diett kan på den annen side gi vektreduksjon som kan bidra til å bremse sykdomsutviklingen.

Økt fysisk aktivitet forbygger all aterosklerotisk sykdom (6). Inkludering av fysisk aktivitet i rehabilitering for pasienter med koronar hjertesykdom (hjerteinfarkt og angina) gir betydelig redusert mortalitet. For pasienter med "røykebein" har det blitt vist at trening sannsynligvis er minst like effektivt som kirurgi (angioplastikk) når det gjelder forbedring av fysisk kapasitet og gangdistanse.

3.2.2 Medikamentell behandling

Medikamentell sekundærprofylakse mot de sykdomstilstandene som refusjonssøknaden omhandler, er i dag livslang behandling med lavdose ASA og statiner (2). Andre legemidler inngår også (som regel) i behandlingsregimene, men disse vil variere med diagnosen.

4. BEHANDLING MED KLOPIDOGREL (PLAVIX®)

Legemiddelverket har i samarbeid med NAV og refusjonssøker kommet frem til at refusjonssøknaden gjelder for følgende grupper av høyrisikopasienter:

Klopidogrel som forebyggende behandling av aterotrombotiske hendelser hos:

1. Pasienter med hjerteinfarkt som også tidligere har hatt iskemisk hjerneslag, hjerteinfarkt eller koronar bypass kirurgi (CABG).
Behandlingen skal startes mellom noen få dager etter og innen 35 dager etter hjerteinfarkt.
2. Pasienter med iskemisk hjerneslag som også tidligere har hatt hjerteinfarkt, iskemisk hjerneslag eller koronar bypass kirurgi.
Behandlingen skal startes mellom 7 dager etter og innen 6 måneder etter det iskemiske hjerneslaget.
3. Pasienter som har etablert aterosklerotisk karsykdom i flere kargebeter. Pasienten må oppfylle minst 2 av følgende 3 kriterier:
 - a. Tidligere iskemisk hjerneslag, transitorisk iskemisk attack (TIA) eller reversibelt iskemisk nevrologisk deficit (RIND).
 - b. Tidligere hjerteinfarkt, ustabil angina pectoris eller stabil angina pectoris
 - c. Perifer arteriell karsykdom eller claudicatio intermittens

Indikasjonene formulert av Legemiddelverket (i samarbeid med NAV) og refusjonssøker inneholder samme informasjon. De inkluderer de samme pasientene, men inndelingen av gruppene er ulik. Bakgrunnen for Legemiddelverkets endring er at refusjonssøkers formulering ble oppfattet som tyngre å forstå, og ga derfor større rom for feiltolkning. Refusjonssøker

søkers inndeling av gruppene vil likevel være den som er gjeldende for søknadens innhold. De refereres til som henholdsvis høyrisikopopulasjon 1,2 og 3 (POP 1,2 og 3).

4.1 Farmakologisk virkningsmekanisme

Klopidogrel hindrer at blodplatene binder til hverandre og danner en blodpropp som kan begrense blodflyt til ulike deler av kroppen og dermed gi alvorlige skader. Dette skjer ved at klopidogrel binder selektivt til en reseptor på blodplatenes overflate (trombocytreseptor). Så lenge reseptoren er opptatt, tillates ikke binding av signalstoffet (ADP) som ellers ville ført til aktivering av stoff (GPIIb/IIIa komplekset) i den biologiske signalveien som gir blodplate aggregering og blodpropp dannelse (7).

Klopidogrel binder irreversibelt til reseptoren. Det betyr at blodplatene forblir påvirket i resten av sin levetid. Hvis behandling med klopidogrel avsluttes, vil blodplatenes evne til å binde til hverandre gjenettes etter hvert som nye blodplater dannes. Gjennomsnittlig levetid for blodplater er 7-10 dager.

Etter inntak vil klopidogrel modifiseres i leveren for å kunne utøve sin tiltenkte funksjon i kroppen. Det er primært to enzymer som håndterer modifiseringen: CYP 3A4 og CYP 2B6.

4.2 Dosering

Voksne og eldre: En tablett (75 mg) daglig. Kan tas uavhengig av matinntak. Det er ikke rapportert noen erfaringer med bruk av klopidogrel hos barn og unge.

4.3 Relevante effektstudier, design og resultater

I CAPRIE studien ble det inkludert 19185 pasienter med aterotrombose i anamnesen i form av nylig hjerteinfarkt (<35 dager), nylig iskemisk hjerneslag (>7 dager og <6 måneder) eller konstatert perifer arteriell sykdom (PAD) (4). Pasientene ble randomisert til klopidogrel 75 mg/dag eller 325 mg ASA pr. dag og ble fulgt i 1 til 3 år.

Klopidogrel reduserte signifikant hyppigheten av nye iskemiske tilfeller (kombinert endepunkt for hjerteinfarkt, iskemisk hjerneslag og vaskulær død) sammenlignet med ASA. Det ble observert 939 tilfeller i klopidogrelgruppen og 1021 tilfeller i ASA-gruppen (en relativ risiko reduksjon (RRR) på 8,7 % [95 % CI: 0,3 til 16,5]; p=0,043). I subgruppeanalysen syntes fordelene med klopidogrel størst hos pasienter rekruttert på grunn av PAD (RRR=23,7%; CI: 8,9 til 36,2; p=0,003) og svakere (ikke signifikant i forhold til ASA) hos slagpasienter (RRR=7,3%; CI: -5,7 til 18,7). Hos pasienter som ble rekruttert til studien pga. nylig hjerteinfarkt var klopidogrel numerisk dårligere, men ikke signifikant forskjellig fra ASA (RRR=-4,0 %; CI: -22,5 til 11,7). Analyse av total mortalitet (sekundært endepunkt) viste ingen signifikant forskjell mellom klopidogrel (5,8 %) og ASA (6,0 %).

Fra pasient dataene innhentet i CAPRIE studien, er det videre blitt gjort analyser på subpopulasjoner av pasienter som ikke var spesifisert i studiens oppstart. En slik subpopulasjon var pasienter som hadde gjennomgått koronar bypass kirurgi (CABG) før det aterotrombotiske

tilfellet som lot dem inkluderes i CAPRIE studien (8). Dette er pasienter som vil ha tilsvarende sykdomshistorie som **populasjon 1 (POP 1)** i refusjonssøknaden. Dette utgjorde 775 pasienter i klopidogrelgruppen og 705 pasienter i ASA gruppen. Klopidogrel reduserte signifikant hyppigheten av nye iskemiske tilfeller sammenlignet med ASA også for denne populasjonen separat (RRR=36,3 %; CI: 13,4 til 53,1; p=0,004). I ASA gruppen registrerte man nye iskemiske hendelser hos 9,1 % (64 pasienter) mot 5,8 % (45 pasienter) i klopidogrel gruppen. Det var også en signifikant forskjell i mortalitet i favør av klopidogrel (RRR=31,2 %; CI: 8,2 til 49,4; p=0,011).

En annen subgruppe det ble gjort videre analyser av var pasienter som hadde hatt minst en hendelse av iskemisk hjerneslag eller hjerteinfarkt før det aterotrombotiske tilfellet som kvalifiserte dem til CAPRIE studien (9). Dette er pasienter som vil ha tilsvarende sykdomshistorie som **populasjon 2 (POP 2)** i refusjonssøknaden. Dette utgjorde 2249 pasienter i klopidogrel gruppen og 2247 pasienter i ASA gruppen. I denne populasjonen fant man ytterligere gevinst mht. hyppigheten av nye iskemiske hendelser ved bruk av klopidogrel sammenlignet med ASA (RRR=14,9 %; CI: 0,3 til 27,3; p=0,045). Endinger i mortalitet er ikke tatt med i denne publikasjonen.

Populasjon 3 (POP 3) i refusjonssøknaden vil favne pasienter med PAD som i CAPRIE studien hadde den største effektfordelen med klopidogrel over ASA.

Legemiddelverket mener at det er uheldig at POP 1,2 og 3 ikke var identifisert ved studiens begynnelse. Det bør også bemerkes at antallet pasienter i de valgte populasjonene, særlig i POP 1, er betenkelig lavt. Om CAPRIE studien har European Medicines Agency (EMA) følgende uttalelse:

*” The CAPRIE trial was powered to detect a realistic treatment effect in the whole study cohort, but not in each of the three clinical subgroups.”.....
“Since the CAPRIE trial was not powered to evaluate efficacy of individual subgroups, it is not clear whether the differences in relative risk reduction across qualifying conditions are real, or a result of chance.” (10)*

På bakgrunn av dette kunne det vært ønskelig med tilleggsdokumentasjon som underbygger at klopidogrel er et bedre behandlingsalternativ enn ASA også i subgruppene og videre i høyrisikopopulasjonene det søkes refusjon for. Denne usikkerheten fanges imidlertid opp i sensitivitetsanalysen, og er dermed sannsynligvis av mindre betydning.

4.4 Bivirkningsprofil

Bruk av klopidogrel ser ikke ut til å medføre hyppigere forekomst av klinisk relevante bivirkninger sammenlignet med ASA (4, 7).

De vanligste registrerte bivirkningene ved behandling med klopidogrel i CAPRIE studien var utslett, diaré, fordøyelsesbesvær/kvalme/oppkast, blødningsforstyrrelser, blødninger og abnorm leverfunksjon.

4.5 Interaksjoner

Samtidig bruk av klopidogrel og warfarin anbefales ikke (7). Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av glykoprotein IIb/IIIa-hemmere hos pasienter som kan ha økt blødningsrisiko i forbindelse med traume, kirurgiske inngrep eller andre patologiske tilstander. ASA, heparin og NSAIDs bør også brukes med forsiktighet i kombinasjon med klopidogrel pga. økt blødningsrisiko.

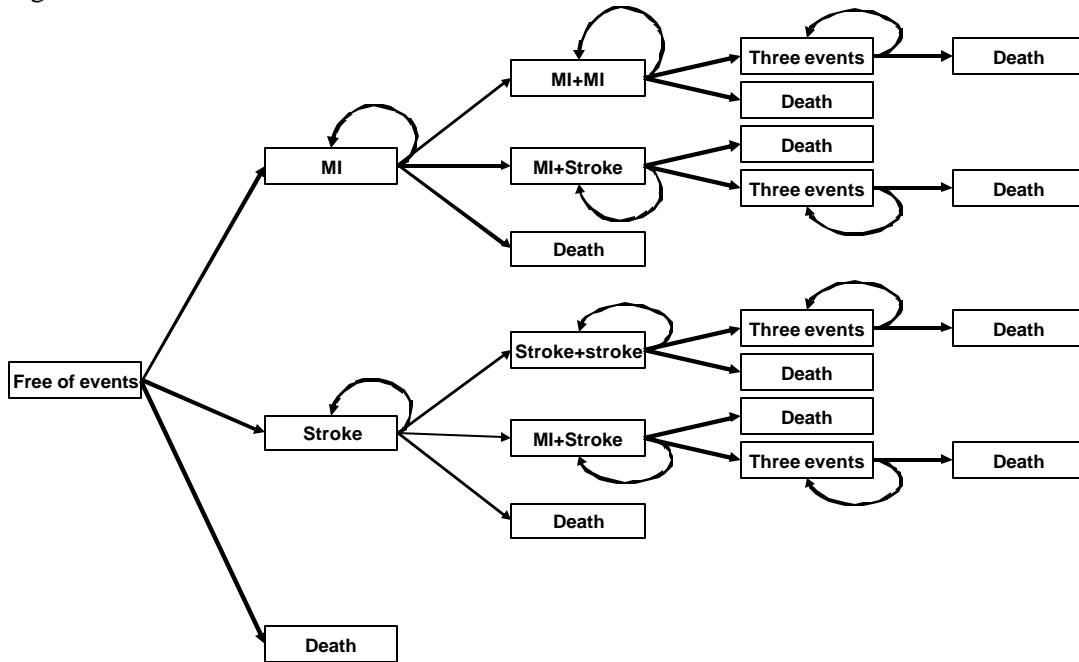
Klopidogrel kan hemme aktiviteten av CYP 2C9. Man bør være oppmerksom på mulige økte plasmakonsentrasjoner av legemidler som metaboliseres via samme leverenzym hvis de skal brukes samtidig med klopidogrel.

5. EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV KLOPIDOGREL (PLAVIX®)

5.1 Refusjonssøknadens modell- og metodeapparat

Ettersom klopidogrel skal brukes i behandlingen av en kronisk sykdom med lang tidshorison benytter refusjonssøker en Markov modell i den legemiddeløkonomiske analysen. Figur 2 viser en oversikt over helsetilstander og struktur som er brukt i modellen. "Free of events" er her noe misvisende ettersom denne hendelsen innbefatter kun pasienter som har hatt én iskemisk hendelse. Ettersom overgangssannsynligheten fra "free of events" til enten "MI" (hjerteinfarkt), "Stroke" (iskemisk hjerneslag) eller "Death" (død) er lik for både ASA og klopidogrel, representerer figur 2 en god tilnærming til de tre populasjonene som det søkes refusjons for.

Figur 2: Markov modellens struktur



Ved slutten av hver Markov syklus, som er seks måneder, vil pasienten enten fortsette i samme tilstand eller skifte til en ny tilstand (hvilket også kan innebære død). I tillegg til dette har hver tilstand i modellen følgende tre undergrupper: første seks måneder, andre seks måneder og tredje seks måneders periode etter at tilstanden har inntruffet. Et eksempel kan klargjøre dette. Dersom en pasient går fra tilstand "free of events" til tilstand "stroke", representert gjennom sannsynligheten for at dette inntreffer i denne syklusen, vil pasienten bevege seg til tilstand "første seks måneder etter stroke". Dersom det ikke inntreffer flere hendelser i neste syklus vil pasienten bevege seg til tilstanden "andre seks måneder etter stroke" på slutten av denne syklusen. Dette fenomenet er ikke vist i figur 2. Refusjonssøker inkluderer disse undergruppene for å fremvise at transaksjonstilstander – og kostnader avhenger av hvor lenge siden hendelsen inntraff.

1 000 pasienter går gjennom modellen og følges livet ut. Alle kostnader og effekter gjennom livet blir dermed kartlagt gjennom modellen. Refusjonssøker presenterer analysen i tre ulike tidshorisonter: 2 år (CAPRIE studiens gjennomsnittlig oppfølgingstid), 5 år (interim resultater) og 50 år (livslangt). Kostnadene og effektene av ulike scenarier kan kartlegges gjennom transaksjonssannsynligheter for å reflektere spesifikke hendelser over tid. Ettersom sannsynlighetene for hendelser avhenger av behandlingen, vil forskjeller i transaksjonssannsynligheter avspeile behandlingseffekten.

Refusjonssøker ser på tre ulike behandlingsscenarioer: behandling med klopidogrel, behandling med ASA eller ingen behandling. Hvilken behandling som blir sett på som komparator og behandlingsalternativ gjengis i tabell 1. "Patient group" 2, 3 og 4 vil tilsvare henholdsvis POP 1,2 og 3 i refusjonssøknaden.

Tabell 1: *Pasient gruppe og behandlings scenario (referanse: refusjonssøknad)*

Patient group	treatment alternative	comparator
1) the total CAPRIE population	Klopidogrel	ASA
2) CAPRIE patients with a history of CABG	Klopidogrel	ASA
3) CAPRIE patients with a history of ischemic events	Klopidogrel	ASA
4) CAPRIE patients with multiple vascular territory involvement	Klopidogrel	ASA
5) CAPRIE patients with ASA intolerance	Klopidogrel	no Tx

5.2 Helseeffekter, helsegevinst ved vurderte behandlingsalternativ

Leveår (LY) er det primære effektmålet i modellen, men også QALYs og leveår vunnet (LYG) blir brukt. Det sentrale i modellen er forutsetningene som ligger til grunn for sannsynlighetene for at en pasient beveger seg mellom tilstandene i figur 1. Disse sannsynlighetene kalles overgangs sannsynligheter. Overgangssannsynlighetene avspeiler effekten av en behandling og påvirker direkte de kostnadsmessige aspekt i modellen.

Refusjonssøker benytter resultater hentet fra "The CAPRIE Actual Practice Rates Analysis (CAPRA) study group" for å beregne transaksjonssannsynlighetene. CAPRA gruppen sammenlignet resultater fra CAPRIE studien med en populasjon av ASA brukere i Saskatchewan Health populasjonen med sammenlignbare inklusjonskriterier. Dette ble gjort for å gjenspeile behandlingseffekter utover CAPRIE studiens varighet. Tabell 2 viser resultatene for høyrisiko gruppen som blir vurdert i den legemiddeløkonomiske modellen.

Tabell 2 viser at til tross for at CABG pasienter har flere hendelser enn CAPRIE pasienter, er antallet leveår høyere (13,3 vs. 12,9). Dette indikerer at CABG pasienter har en bedre prognose for overlevelse enn CAPRIE pasienter.

Tabell 2: Forventede antall leveår (LY) etter en cerebrovaskulær hendelse i den gjennomsnittlige CAPRIE studiepopulasjonen; basert på Saskatchewan data.

Population	CABG patients	# patients	Ischemic patients	# patients	Multiple vascular involvement	# patients	CAPRIE patients	# patients
After MI	13.3	1,044	10.9	4,319	9.7	7,760	12.9	15,590
After 2 MI's	6.1	101	4.9	545	3.4	754	6.4	1,669
After MI+CVA	8.3	69	5.9	252	4.8	993	7.4	704
After CVA	11.1	269	9.1	5,821	9.7	7,760	11.1	18,704
After 2 CVA's	7.5	52	6.7	1023	3.4	754	8.9	2,894
After CVA + MI	3.8	26	3.3	272	4.8	993	4.1	703
PAD	13.7	729	11.2	4,548	9.7	7,760	13.6	16,440
After a MI and PAD	4	114	3.5	505	3.4	754	4.4	1,256
After a CVA PAD	4.7	68	3.9	510	4.8	993	4.7	1,353

CVA = cerebrovascular accident; MI = myocardial infarction; ASA = aspirin; CABG = Coronary arterial bypass grafting

Den relative risiko for at en hendelse skal inntreffe baseres på tabell 2, men blir kalibrert for å fange opp følgende informasjon:

- Fra CURE er det kjent at den relative risiko er spesielt høy i de første 6 måneder etter en vaskulær hendelse.
- Risikoen for å oppleve samme vaskulære hendelse er kjent for å være større enn for å oppleve en annen hendelse. Det ble også forutsatt at risikoen for en hendelse øker med antallet tidligere hendelser.
- Det forutsettes at pasienter har bedre forventet levealder etter iskemisk hjerneslag (CVA) nummer to enn etter hjerteinfarkt (MI) nummer to. Dette tilsvarer resultatene i CAPRA.

Selv om det hadde vært mulig å kalibrere data slik at den modellerte, forventede levealder ville reflektere tilsvarende data fra Saskatchewan studien, velger refusjonssøker å bruke data som ligger mellom det som ble observert i Saskatchewan – studien og ingen effekt. Overgangssannsynlighetene som legges til grunn for modellen er på denne måten utledet manuelt, men på en konservativ måte. Ettersom pasienter med en økt sannsynlighet for å dø også har en økt sannsynlighet for andre hendelser, ville en ved å kun bruke tall fra Saskatchewan – studien overestimere antallet leveår. Tabell 3 viser refusjonssøkers estimat over den relative risiko for at en hendelse inntreffer. Tabellen viser at det er 12 ganger så stor sannsynlighet for at en pasient får et nytt hjerteinfarkt det første halve året etter å ha hatt ett hjerteinfarkt. Dette er uthevet i tabellen.

Med utgangspunkt i årlig risiko for de ulike hendelser hentet fra CAPRIE beregner refusjonssøker at dersom en pasient ikke har hatt noen hendelser før, er det 1,417 % sannsynlig at pasienten får ett hjerteinfarkt i løpet av de første seks måneder. Den relative risiko danner bakgrunn for overgangssannsynlighetene for at de ulike hendelser inntreffer og samtidig sannsynligheten for at pasienten endrer tilstand. Dersom en pasient har hatt ett hjerteinfarkt øker sannsynligheten til å få ett nytt hjerteinfarkt til om lag 17 % de første 6 månedene etter første hjerteinfarkt. Refusjonssøker kommer frem til dette ved å multiplisere sannsynligheten for å få

første hjerteinfarkt (1,417%) med den relative risiko for å få ett nytt hjerteinfarkt (12). Gjøres dette for enhver hendelse i Markov modellen fås overgangssannsynlighetene og dermed også antallet leveår for både behandling med både ASA og klopidogrel.

Tabell 3: *Relativ risiko for hendelser sammenlignet med base case sannsynligheter*

	after MI			after CVA		
	1st ½ year	2nd ½ year	Later	1st ½ year	2nd ½ year	later
MI	12	4	4	4,5	1.5	1.5
CVA	9	3	3	7,5	2.5	2.5
death MI	12	4	4	4,5	1.5	1.5
death CVA	9	3	3	7,5	2.5	2.5
other CV death	9	3	3	6	2	2
	after 2nd MI			after 2nd CVA		
	1st ½ year	2nd ½ year	Later	1st ½ year	2nd ½ year	later
MI or CVA	12	4	4	9	3	3
death MI	12	4	4	6	2	2
death CVA	9	3	3	9	3	3
other CV death	12	4	4	9	3	3
	after MI + CVA			after > 2 events		
	1st ½ year	2nd ½ year	Later	1st ½ year	2nd ½ year	later
MI or CVA	12	4	4			
death MI	12	4	4	12	4	4
death CVA	12	4	4	12	4	4
other CV death	12	4	4	12	4	4

CV = cardiovascular; CVA = cerebrovascular accident; MI = myocardial infarction

QALY

Basert på litteratur (11-13) estimerer refusjonssøker en QALY verdi på 0,91 etter ett hjerteinfarkt, og 0,66 etter ett iskemisk hjerneslag. Ettersom faktiske estimat av utility score etter to hendelser ikke er rapportert, antar søker at man oppnår dette ved å kvadrere en enkel hendelse. Som en følge av dette oppnås en QALY verdi på 0,44 etter to iskemiske hjerneslag og 0,83 etter to hjerteinfarkt ($0,91^2$ og $0,66^2$). Utility score etter tre hendelser avhenger av sannsynligheten for både stroke og MI, og blir funnet som et vektet gjennomsnitt av dette. Ettersom det i følge søker ikke finnes utility score på disse hendelsene er dette kun en antagelse. Antagelsen fører til utility score som kan anslås å være høye og dermed konservative i den forstand at behandlingsrommet er lite. Med andre ord kan en overestimering av utility verdiene føre til at behandlingsgevinsten (merefekten) er undervurdert. Dette er konservativt ettersom den faktiske behandlingsgevinsten muligens er større, noe som ville ha gitt et mer gunstig kostnadsnytteforhold enn hva søker her legger opp til. At refusjonssøker benytter konservati-

ve utility verdier blir videre underbygget i litteraturen det henvises til (14). I denne artikkelen viser man til langt lavere tall gjennom en undersøkelse hvor pasienter ble forespurt om å verdsette en hypotetisk major stroke hendelse. I denne undersøkelsen ble det oppnådd en gjennomsnittlig utility verdi på 0,30, og hvor 45 % av pasientene anså major stroke som en tilstand verre enn døden. På den annen side er dette et vanlig funn ved hypotetisk verdsetting av helsetilstander. Respondenter har en tendens til å se mer alvorlig på en hendelse som ikke er selvopplevd ("behind a veil of ignorance") (15-17).

I en oversiktsartikkel (18) konkluderes det med et utility mål på 0,55 for minor stroke og 0,25 for major stroke. I en annen artikkel (19) fant man høyere verdier 0,71-0,92. I en oppsummeringsartikkel (20) fant de QOL (quality of life) verdier på mellom -0,02-0,71 for major stroke og 0,12-0,81 for minor stroke.

Tabell 4: *Utility estimater per transaksjon*

Phase	Utility	Phase	Utility
First ½ year after MI	0.91	First 1/2 year after CVA	0.66
Second ½ year after MI	0.91	Second 1/2 year after CVA	0.66
later after MI	0.91	Later after CVA	0.66
first 1/2 year after 2nd MI	0.83	First 1/2 year after 2nd CVA	0.44
Second ½ year after 2nd MI	0.83	Second 1/2 year after 2nd CVA	0.44
later after 2nd MI	0.83	Later after 2nd CVA	0.44
first 1/2 year after MI+CVA	0.60	First 1/2 year after 3rd event	0.31
Second ½ year after MI+CVA	0.60	Second 1/2 year after 3rd event	0.31
later after MI+CVA	0.60	Later after 3rd event	0.31

CVA = cerebrovascular accident; MI = myocardial infarction.

Ettersom pasientenes baseline utility score er ukjent, antar refusjonssøker denne til å være 1. Dette er en grov estimering av en viktig parameter, og søker gjør oss oppmerksom på dette ved å peke på at behandlingseffekten på denne måten blir overvurdert, og tilsvarende at kostnad per QALY dermed blir undervurdert. Refusjonssøker anser ikke dette som et stort problem da søknaden inneholder en rekke sensitivitetsanalyser som antas å fange opp slike estimeringer.

5.3 Kostnader

5.3.1 Sammenligning av kostnadssiden ved behandlingsalternativer

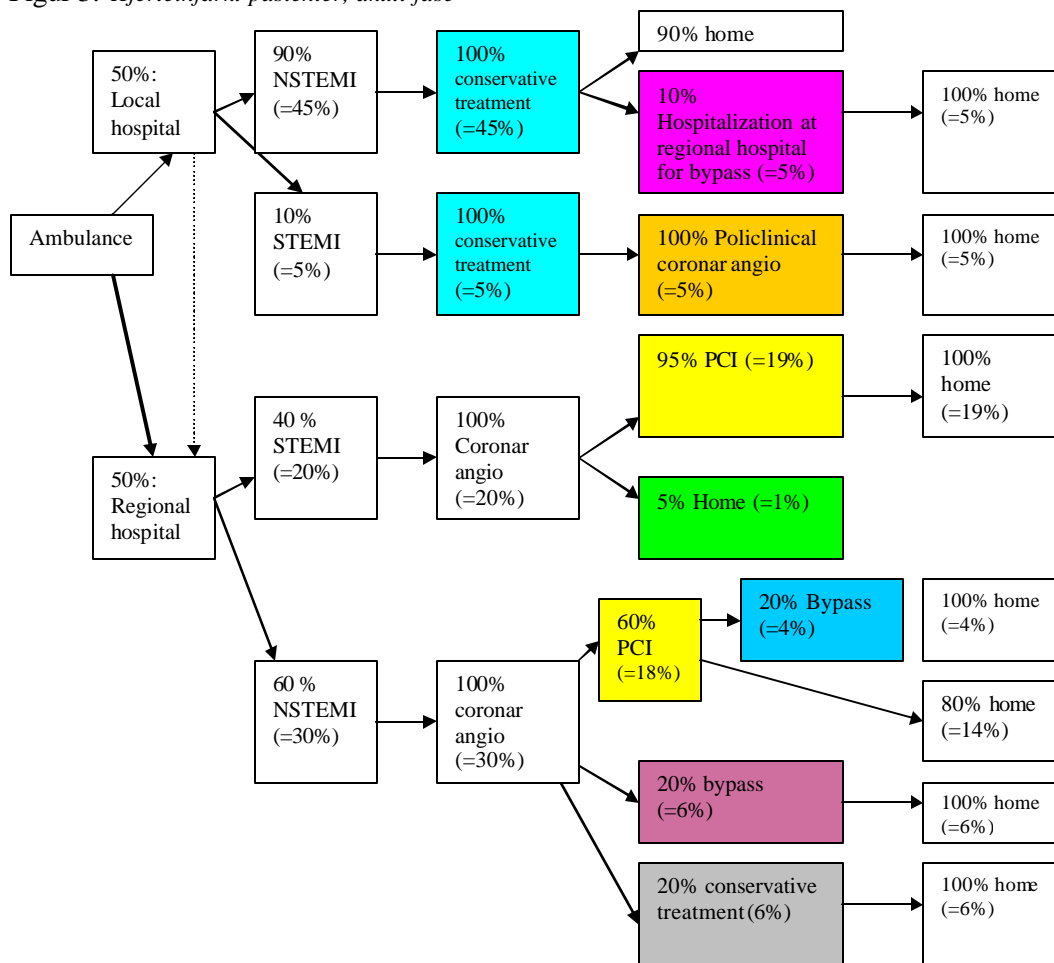
Refusjonssøker benytter en daglig dosering på 325mg ASA og 75mg klopido-grel (doseringen brukt i CAPRIE studien) for å vise de medikamentelle kostnadene ved referansealternativene. Legemiddelverket er av den oppfatning at 325 mg ASA ikke er en sannsynlig dosering for sekundær profylakse i Norge, men ettersom en endring i ASA doseringen har mindre betydning for kostnadseffektiviteten til klopido-grel, anser legemiddelverket tabell 5 som en grei antagelse. Tabell 5 viser oppdaterte kostnader.

Tabell 5: Medikam entelle kostnader

Produkt	Styrke	AUP maks	Kostnad pr 6 mnd u/mva
Klopidogrel	100 x 75 mg	1783,4	2567,5
ASA	100 x 320 (160 x 2)	94,0	270,7

Refusjonssøkers modell innbefatter en rekke hendelser som er vanskelig å kostnadsfeste. Søker har forsøkt å estimere kostnadene basert på flere kilder og antagelser. Det sentrale i kostnadsoverslagene er sannsynligheten for at ulike hendelser inntreffer og når de inntreffer. Figur 3 viser en prosentvis oversikt over hvor mange pasienter med akutt hjerteinfarkt som opplever de ulike hendelsene og hvordan de blir behandlet. Denne oversikten har refusjonssøker kommet frem til med hjelp fra ikke refererte kardiologer.

Figur 3: Hjerteinfarkt pasienter, akutt fase



Tilsvarende oversikt er også utarbeidet for slag pasienter. Kostnadene ved en behandling på sykehus (enten lokalt eller regionalt) er utregnet på bakgrunn av DRG -(diagnose relaterte grupper) takster fra 2006.

Refusjonssøker har beregnet et konservativt estimat angående transportkostnader. En gjennomsnittlig kort avstand til sykehus (30 km) og lave kostnader (2 500 NOK) er konservativt ettersom avstanden i distriktene ofte er langt større.

Refusjonssøker ser også på hvilke medisiner som brukes i forbindelse med oppfølging av de ulike hendelsene vist i figur 3 og kostnader forbundet med oppfølging. Eksempelvis er hver pasient beregnet å ha to ekstra besøk hos fastlege i løpet av første år etter infarkt. Ikke bare er dette plausibelt, men det gir også kostnadssiden en ekstra dimensjon som kan være av betydning.

Tabell 6: *Kostnader per helsetilstand 2006 (referanse: refusjonssøknad)*

Event	Costs (NOK)	Event	Costs (NOK)
ASA (six months)	279	Klopidogrel (six months)	2,734
MI 1st six months	73,863	stroke 1st six months	182,833
MI 2nd six months	3,383	stroke 2nd six months	72,657
MI later	1,813	stroke later	52,099
2nd MI 1st six months	74,396	2nd stroke 1 st six months	184,478
2nd MI 2nd six months	4,024	2nd stroke 2 nd six months	75,795
2nd MI later	1,844	2nd stroke later	54,540
MI + stroke 1st six months	184,478	3 events 1st six months	184,478
MI + stroke 2nd six months	75,795	3 events 2nd six months	75,795
MI + stroke later	54,540	3 events later	54,540
death MI	13,910	Other vascular death	20,233
death stroke	30,982	Other death	9,168
Indirect costs			
MI (first year)	115,637	Stroke (first year)	81,087
MI (later)	59,271	Stroke (later)	75,426

MI = myocardial infarction; ASA = aspirin

Refusjonssøker gir en grei oversikt over kostnader forbundet med ulike helsetilstander hvor ASA og klopidogrel er aktuell behandling. I appendikset gis en forklaring på hvordan refusjonssøker har kommet frem til kostnadene i tabell 6. I tabell 6 er alle helsetilstander og tilhørende kostnader forbundet med refusjonssøknaden tatt med. De mest kostnadsdrivende helsetilstandene er hjerteinfarkt og iskemisk hjerneslag samt en kombinasjon av disse. Kostnadene for iskemisk hjerneslag første år er oppgitt til 255 490 NOK (182 833 + 72 657), mens hjerteinfarkt gir en kostnad på 77 246 NOK det første året etter infarkt. En reduksjon i antall slag

og hjerteinfarkt hendelser kan ha stor betydning for behandlingskostnadene med klopidogrel. Med reduserte behandlingskostnader for klopidogrel vil de medikamentelle merkostnadene for produktet, sammenlignet med ASA, ha mindre betydning for kostnadseffektiviteten. Klopidogrels kostnadseffektivitet belyses i neste delkapittel.

5.3.2 Legemiddelets kostnadseffektivitet

Refusjonssøker finner en rekke resultater avhengig av tidsperspektivet i modellen (2, 5 eller 50 år), antall år med klopidogrel behandling og undergruppe (pops). Leveår (LY) er det primære effekt målet i modellen, men også QALYs og leveår spart (LYG) blir brukt for å finne hvor kostnadseffektiv en behandling med klopidogrel er. Gjennom 8 ulike scenario blir ICER (incremental cost effectiveness ratio) og ICUR (incremental cost utility ratio) ved en behandling med klopidogrel funnet. Tabell 7 gir en oversikt over kostnader og effekt av 2 år med klopidogrel behandling.

Tabell 7: Scenario 1: kostnader og effekt av 2 år med klopidogrel vs ASA i CAPRIE for POP 1.

Time Horizon	2 years		5 years		50 years	
Costs (NOK)	ASA	Clo	ASA	Clo	ASA	Clo
"medication"	973	9,889	2,042	11,041	4,400	13,581
Post 1st MI	3,534	2,595	6,742	5,842	14,720	14,393
Post 1st stroke	10,592	9,092	29,016	27,081	100,623	101,957
Later events	3,398	2,659	15,219	12,783	91,454	89,428
Death	2,186	1,366	3,991	3,188	13,122	12,804
Total	20,683	25,603	57,009	59,936	224,319	232,162
Incr cost			4,920		2,926	7,843
LY	ASA	Clo	ASA	Clo	ASA	Clo
"medication"	1.75	1.81	3.66	3.87	7.89	8.43
Post 1st MI	0.04	0.03	0.13	0.11	0.41	0.40
Post 1st stroke	0.04	0.04	0.17	0.15	0.71	0.72
Later events	0.01	0.01	0.09	0.08	0.64	0.61
Total	1.84	1.88	4.05	4.21	9.65	10.17
LYG			0.044		0.164	0.516
QALY's	ASA	Clo	ASA	Clo	ASA	Clo
"medication"	1.75	1.81	3.66	3.87	7.89	8.43
Post 1st MI	0.03	0.02	0.12	0.10	0.38	0.37
Post 1st stroke	0.03	0.02	0.11	0.10	0.47	0.47
Later events	0.01	0.01	0.05	0.04	0.32	0.31
Total	1.81	1.86	3.94	4.12	9.06	9.58
QALYg			0.048		0.176	0.524
ICER			112,541		17,875	15,205
ICUR			103,009		16,592	14,975

ASA = Acetyl Salicylic Acid, Clo = Klopidogrel, Incr costs = Incremental Costs

Tabell 7 er omfattende ettersom den viser både kostnader og effekt ved to års behandling med klopidogrel og ASA. I tillegg oppgis kostnader og effekt ved 5 år og 50 år men da antas det at bare ASA blir gitt i begge gruppene. Den drivende faktoren på effektsiden er "medication",

ettersom de andre faktorene i storgrad utligner hverandre. Det kan virke som at effektforskjellen er eskalerende (fra 0,06 på 2 år til 0,54 i år 50), men dette er et resultat av at det er effektforskjeller i mer enn 2 år. Ettersom det er arealet mellom effektkurvene som er av betydning vil det over en så lang tidsperiode av den grunn føre til en tilsynelatende økt effektforskjell i år 50, mens det faktisk er samlet effektforskjell over en periode på 50 år som måles. Her er effektmålet antall leveår, slik at tolkningen av tallet 7,89 er antallet personer som lever i ASA gruppen etter 50 år, neddiskontert. Tallet fremkommer fra modellen ved å summere opp hvor mange som overlever i hver syklus over hele perioden på 50 år.

Når det gjelder kostnadene er "medication" en viktig parameter. Denne kommer refusjonssøker frem til på bakgrunn av kostnadsdiskusjonen i kapittel 5.3.1. "Medication" er her kun enten ASA eller klopidogrel i 2 år, eller klopidogrel i 2 år + ASA i 48 år versus ASA i 50 år. Hjerterinfarkt er ved siden av iskemisk hjerneslag den mest kostnadsdrivende hendelsen. Gjennom å redusere antallet kostbare hendelser, reduseres merkostnaden ved klopidogrel behandling. Tabell 7 viser at en behandling med klopidogrel over en toårsperiode gir en ICER på 112 541 NOK og en ICUR på 103 009 NOK sammenlignet med ASA. Refusjonssøker begrunner de raskt synkende ICER og ICUR ratene, som er en gjenganger i alle scenarioene, med at kostnadseffektivitetsratioen i sterk grad påvirkes av antallet hjerterinfarkt og slag over tid. Ettersom disse hendelsene er svært kostbare vil en liten endring i effekt resultere i store innsparinger. Over en lengre tidshorisont vil flere hendelser kunne unngås slik at ICER/ICUR ratioene blir langt mindre. Dette sees tydelig etter livslang behandling hvor ICER er 15 205 NOK.

Tabell 8: Oversikt over refusjonssøkers 8 scenario med behandlingsregime

	2 år	50 år
Scenario 1 (CABG)	Klopidogrel 2 år vs ASA i 2 år	Klopidogrel 2 år + ASA i 48 år vs ASA i 50 år
Scenario 2 (CABG)	Klopidogrel 2 år vs ASA i 2 år	Klopidogrel 50 år vs ASA i 50 år
Scenario 3 Ischemic hendelser	Klopidogrel 2 år vs ASA i 2 år	Klopidogrel 2 år + ASA i 48 år vs ASA i 50 år
Scenario 4 Ischemic hendelser	Klopidogrel 2 år vs ASA i 2 år	Klopidogrel 50 år vs ASA i 50 år
Scenario 5 (multipel vascular)	Klopidogrel 2 år vs ASA i 2 år	Klopidogrel 2 år + ASA i 48 år vs ASA i 50 år
Scenario 6 (multipel vascular)	Klopidogrel 2 år vs ASA i 2 år	Klopidogrel 50 år vs ASA i 50 år
Scenario 7 (intolerante)	Klopidogrel 2 år vs ASA i 2 år	Klopidogrel 2 år + ASA i 48 år vs ASA i 50 år
Scenario 8 (intolerante)	Klopidogrel 2 år vs ASA i 2 år	Klopidogrel 50 år vs ASA i 50 år

En presentasjon av alle 8 scenario vil bli for omfattende, av den grunn sammenstiller legemiddelverket de viktigste resultatene i tabell 9. Det bør igjen nevnes at det ikke søkes om refusjon for scenario 7 og 8 (ASA intolerante).

Tabell 9: Oversikt over effekt, kostnader og kostnadseffektivitet etter en behandling på 2 år og 50 år

	2 år		50 år		2 år	50 år
	LYG	Kostnader	LYG	Kostnader	ICER	ICER
Scenario 1	0,044	4 920	0,516	7 842	112 541	15 205
Scenario 2	0,044	4 920	2,017	48 600	112 541	24 100
Scenario 3	0,003	3 778	0,076	-75	1 308 847	-989
Scenario 4	0,003	3 778	0,299	-2 671	1 308 847	-8 933
Scenario 5	0,004	4 623	0,083	1 372	1 110 351	16 487
Scenario 6	0,004	4 623	0,339	2 220	1 110 351	6 546
Scenario 7	0,010	2 612	0,172	-4 568	263 200	-26 507
Scenario 8	0,010	2 612	0,879	-25 682	263 200	-29 230

Kostnadseffektiviteten av en behandling med klopidogrel over 2 år er av mindre interesse ettersom det mest relevante tidsaspektet for denne pasientgruppen er livstidsbehandling. Søker benytter 50 år som livstidsbehandling, noe som i utgangspunktet synes forunderlig ettersom gjennomsnittsalder i CAPRIE var 62,5 år. Modellen viser at etter 25 år er kun 41 av 1000 pasienter med CABG historikk i livet i ASA gruppen mot 124 i klopidogrel gruppen. Det tas med andre ord høyde for at dette er pasientgrupper hvor det store flertall dør etter kort tid.

Det fremkommer av tabell 9 at en behandling med klopidogrel gir relativt beskjeden mer effekt, selv over en periode på 50 år. På den annen side viser tabellen at merkostnadene også er beskjedne og i enkelte tilfeller negative. Summen av dette gir ICERs og ICURs som med stor sannsynlighet kan betegnes som kostnadseffektive. Akkurat hvor stor sannsynligheten for kostnadseffektivitet er blir beregnet i neste kapittel.

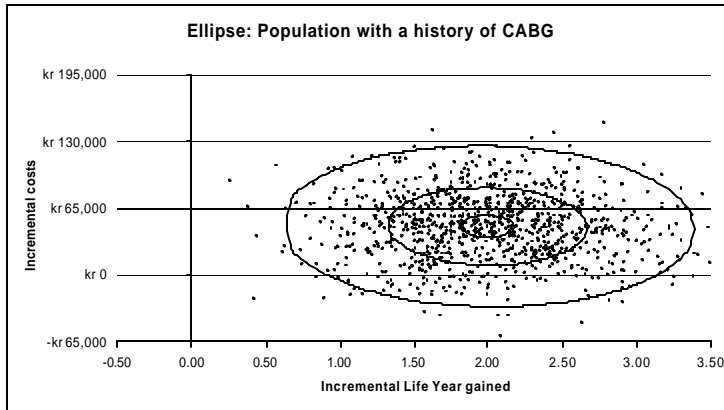
5.4 Sensitivitetsanalyse

Sensitivitetsanalyser er nødvendig i enhver kostnadseffektivitetsanalyse ettersom modellene baseres på en rekke antagelser og estimater. Sensitivitetsanalysene har som mål å kartlegge styrken på disse antagelsene og estimatene.

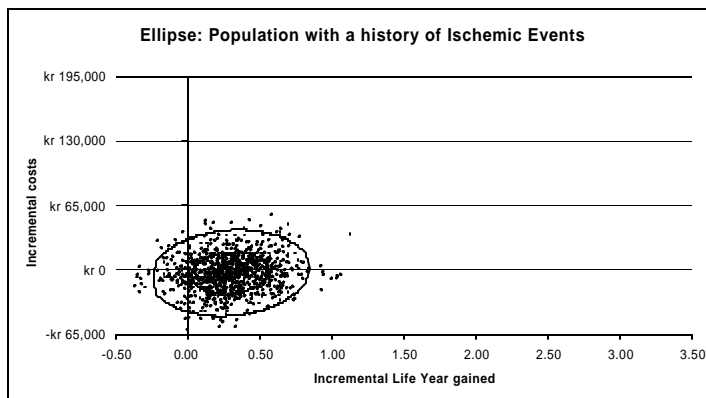
Refusjonssøker gjennomfører flere sensitivitetsanalyser for å undersøke robustheten i de resultater som er presentert i hovedmodellen. Analysene kan deles i to hovedtyper, en deterministisk univariat sensitivitetsanalyse (DUS) og en probabilistisk multivariat sensitivitetsanalyse (PMS). I DUS analyser varieres vanligvis en eller to parametere samtidig, og søker har både variert diskonteringsrate, den relative sannsynlighet for en hendelse, og redusert enhetskostnader. I PMS analysene vurderes fire av de fem populasjonsgruppene i tabell 1: "CAPRIE patients with a history of CABG" (POP 1), "CAPRIE patients with a history of ischemic events" (POP 2), "CAPRIE patients with multiple vascular territory involvement" (POP 3) og

“CAPRIE patients with ASA intolerance” (sistnevnte gruppe inkluderes ikke i refusjonssøknaden). Enhetskostnader og aldersspesifikke risikoøkninger med hensyn på hendelser, ble variert ved å bruke en uniform fordeling mellom 0,75 og 1,25 av opprinnelig verdi. Refusjonssøker beregner både ellipser og ”acceptability” kurver basert på kostnader og effekt fra PMS. I figur 4 og 5 er de probabilistiske resultatene vist gjennom ellipser som viser usikkerheten ved kostnadene og effekten ved en behandling. Fiellers konfidenser (21) viser 5 %, 50 % og 95 % av spredningsområde i sensitivitetsanalysen, hvor den ytterste ellipsen representerer 95 % av resultatene.

Figur 4: CAPRIE populasjon med tidligere CABG (POP 1)



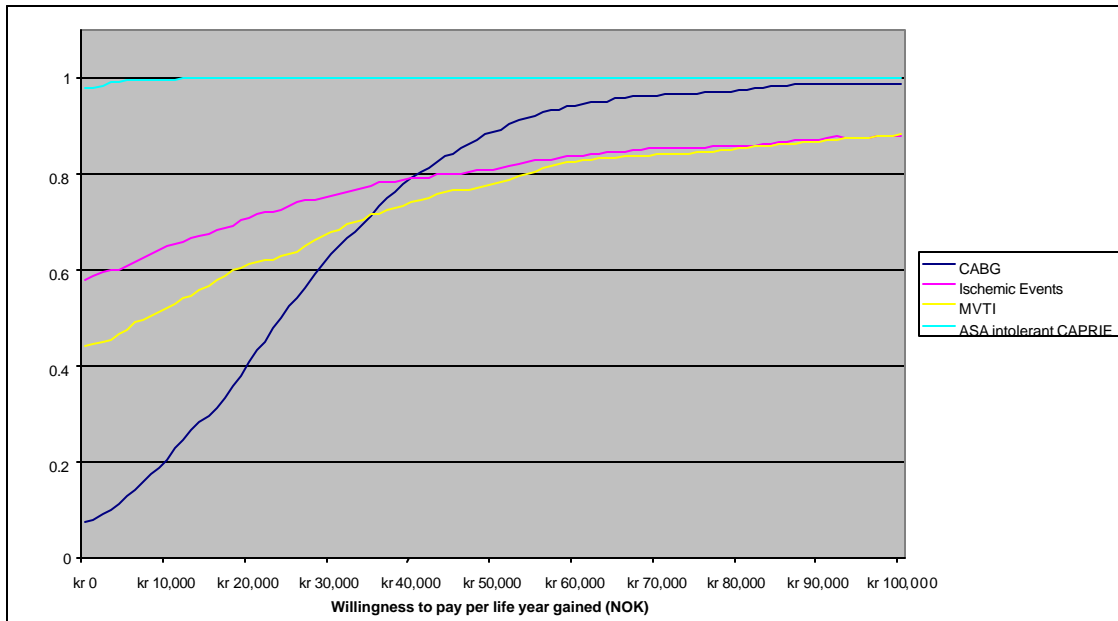
Figur 5: CAPRIE populasjon med tidligere iskemiske hendeler (POP 2)



Figurene viser at spredningen er langt større for POP 1 enn for en POP 2, og i tillegg at effekten av klopido-rel er bedre i POP 1 enn i POP 2. Usikkerheten i figur 5 medfører at en ikke kan utelukke at enkelte har dårligere effekt av en behandling med klopido-rel enn med ASA. Felles for figurene er at de fleste pasientene vil få flere LYG.

For å få frem om behandlingen er kostnadseffektiv eller ei, vil en "acceptability curve" gi et langt sikrere anslag over dette. Acceptability kurver viser sannsynligheten for at et medikament/ behandling er kostnadseffektiv, gitt en betalingsvillighet per effektmål (LYG eller QALY). I figur 6 vises sannsynligheten for at en behandling med klopidogetrel er kostnadseffektiv gitt ulike grader av betalingsvillighet.

Figur 6: Sannsynligheten for at en behandling med klopidogetrel er kostnadseffektiv sammenlignet med ASA, over en livslang behandlingsperiode.



I følge figur 6 er det mer enn 60% sannsynlig at en behandling med klopidogetrel, sammenlignet med ASA, er kostnadseffektiv for alle behandlingsarmer gitt en betalingsvillighet per leveår spart på 30 000 NOK. Resultatet fra sensitivitetsana lysten, hvor behandlingsarmen "iskemiske hendelser" gav en mindre spredning enn behandlingsarmen "CABG", vises igjen i figur 6 gjennom en langt større sannsynlighet for kostnadseffektiv behandling ved lavere betalingsvillighet per leveår spart. Dersom betalingsvilligheten øker, reduseres ulikheten i sannsynligheten for kostnadseffektiv behandling mellom disse behandlingsarmene. Selv om verken Legemiddelverket eller annen myndighet opererer med en grense for betalingsvillighet,

viser figur 6 at en behandling med klopidogrel sannsynligvis er kostnadseffektiv innenfor det som samfunnet normalt er villig til å betale.

6. DISKUSJON

6.1 Høyrisikopopulasjonene

Populasjonene det søkes refusjon for vil alle ha langt utviklet aterosklerose som gir en høy risiko for nye aterotrombotiske tilstander og død. I disse høyrisikopopulasjonene inngår det pasienter med ulik sykdomshistorie.

- Pasienter som er rammet av flere sykdommer som medfører en forhøyet risiko for alvorlige hjerte- og kar komplikasjoner, men som ikke har hatt noen aterotrombotisk hendelse.
- Pasienter med flere sykdommer som medfører en forhøyet risiko for alvorlige hjerte- og kar komplikasjoner, som i tillegg har hatt en eller flere aterotrombotisk(e) hendelse(r).
- Pasienter som har hatt flere påfølgende aterotrombotiske hendelser.

Etter gjeldende klinisk praksis i Norge, er det rimelig å tro at alle disse pasientene relativt tidlig i sitt sykdomsforløp vil ha prøvd ASA som (sekundær)profylakse for å bremse utviklingen av aterosklerose og for å hindre aterotrombotiske hendelser. Videre kan man hevde at ASA ikke har vært et optimalt behandlingsalternativ for disse, siden utviklingen av symptomgivende aterosklerose ikke har blitt tilstrekkelig hindret. Søker hevder at alle pasientene i høyrisikopopulasjonene sannsynligvis vil ha bedre behandlingseffekt av klopidogrel sammenlignet med ASA. Dokumentasjonen for dette henter søker fra CAPRIE studien.

6.2 CAPRIE studien

Om CAPRIE studien har EMEA uttalt:

"The CAPRIE trial was powered to detect a realistic treatment effect in the whole study cohort, but not in each of the three clinical subgroups.".....

"Since the CAPRIE trial was not powered to evaluate efficacy of individual subgroups, it is not clear whether the differences in relative risk reduction across qualifying conditions are real, or a result of chance." (10)

Refusjon søkes for høyrisikopopulasjoner som er ytterligere selektert ut fra de tre kliniske subgruppene. Statens legemiddelverk mener at antallet pasienter i de tre høyrisikopopulasjonene, særlig i POP 1, er betenkelig lavt. I tillegg er det uheldig at disse populasjonene ikke var definert ved studiens begynnelse, og følgelig at studien ikke ble utformet slik at forskjeller i behandlingseffekt med større sikkerhet kunne vurderes for høyrisikopopulasjonene. Denne usikkerheten er likevel fanget opp i søknadens sensitivitetsanalyse.

6.3 Den legemiddeløkonomiske modellen

Selv om det hadde vært mulig å kalibrere data slik at den modellerte, forventede levealder ville reflektere tilsvarende data fra Saskatchewan studien, velger refusjonssøker å bruke data som ligger mellom det som ble observert i Saskatchewan – studien og ingen effekt. Overgangssannsynlighetene som legges til grunn for modellen er på denne måten utledet manuelt, men på en konservativ måte. Ettersom pasienter med en økt sannsynlighet for å dø også har en økt sannsynlighet for andre hendelser, ville en ved å kun bruke tall fra Saskatchewan – studien overestimere antallet leveår.

Ettersom pasientenes baseline utility score er ukjent, antar refusjonssøker denne til å være 1. Søker gjør oss oppmerksomme på at dette er en grov estimering av en viktig parameter, og påpeker at behandlingseffekten på denne måten blir overvurdert, og at kostnad per QALY blir undervurdert. Refusjonssøker anser ikke dette som et stort problem da søknaden inneholder en rekke sensitivitetsanalyser som antas å fange opp slike estimeringer.

Refusjonssøker har beregnet et konservativt estimat angående transportkostnader. En gjennomsnittlig kort avstand til sykehus (30 km) og lave kostnader (2 500 NOK) er konservativt ettersom avstanden i distriktene ofte er langt større. Dette tas det også høyde for i sensitivitetsanalysene.

Søker benytter 50 år som livstidsbehandling, noe som i utgangspunktet synes forunderlig ettersom gjennomsnittsalder i CAPRIE var 62,5 år. Modellen viser at etter 25 år er kun 41 av 1000 pasienter med CABG historikk i livet i ASA gruppen mot 124 i klopido-rel gruppen. Det tas med andre ord høyde for at dette er pasientgrupper hvor det store flertall dør etter kort tid.

6.4 Muligheter for å undersøke etterlevelse av regelverk

Per i dag ytes det refusjon for klopido-rel til:

- pasienter med akutt koronart syndrom (ustabil angina eller akutt hjerteinfarkt)
- pasienter som har gjennomgått en koronar intervensjon med innleggelse av stent
- pasienter som har fått innsatt stent i halsarterier, intestinale arterier eller nyrearterier

Vilkårene knyttet til forskrivningen for disse pasientgruppene er:

- Refusjon av legemidlet er begrenset oppad til 9 måneders behandling.
- Plavix refunderes kun etter resept fra sykehus.

De eksisterende vilkårene vil **ikke** gjelde for de tre høyrisikopopulasjonene det nå søkes om pliktmessig refusjon av klopido-rel for. Begrunnelsen for det, er at ikke alle pasientene i disse

gruppene naturlig vil være på sykehus for behandling. Tidsbegrensningen forsvinner også ettersom klopidogrel er vist å være kostnadseffektivt for livstidsbehandling for disse pasientene. Til disse gruppene ønsker Legemiddelverket å knytte vilkåret:

- Det skal fremgå av journalen hvilke episoder i sykehistorien som har vært avgjørende for at behandling er startet.

Det vil være mulig for NAV å gjennomføre forskrivningskontroll ved å sjekke resept mot journal for å undersøke etterlevelsen av refusjonsberettiget bruk for både eksisterende og nye pasienter som kan få forskrevet klopidogrel. For høyrisikopopulasjonene forutsetter dette at det foreslåtte vilkåret følges. I dag gjennomfører NAV også en apotekkontroll for resepter utskrevet for klopidogrel. Det undersøkes om vilkårene til tidsbegrensning og sykehusforskrivning overholdes. Denne typen kontroll lar seg vanskelig gjennomføre for resepter fra de nye pasientgruppene. I tillegg vil kontrollen også falle bort for de eksisterende pasientgruppene, siden apotekene ikke har mulighet til å fange opp hvilke vilkår som knyttes til den enkelte resept.

Det er ikke hensiktsmessig å verken fjerne eksisterende vilkår eller å la dem være gjeldende også for de tre ”nye” høyrisikopopulasjonene. Det formulerte vilkåret for de tre høyrisikopopulasjonene anses også nødvendig for at forskrivningskontroll skal være mulig.

Legemiddelverket mener at de ulike vilkårene som knyttes til forskrivning til de ulike pasientgruppene kan utgjøre en risiko for feilforskrivning. I tillegg vil et eventuelt bortfall av apotekkontroll gjøre det vanskeligere å undersøke etterlevelsen av regelverket. Dersom det besluttes at klopidogrel skal innvilges pliktmessig refusjon for de tre høyrisikopopulasjonene, bør denne problematikken utredes.

7. KONKLUSJON

Refusjonssøker beregner at en behandling med klopidogrel for de høyrisikopasientene det søkes refusjon for gir ICER`s på mellom – 8 933 og 24 100, avhengig av behandlingsregime. Resultatene støttes av sensitivitetsanalyser som viser at det er mer enn 60 % sannsynlig at en behandling med klopidogrel, sammenlignet ned ASA, er kostnadseffektiv for alle høyrisikopopulasjonene det søkes refusjon for, gitt en betalingsvillighet per leveår vunnet på 30.000 kroner.

Statens legemiddelverk anser det som overveiende sannsynlig at livslang behandling med klopidogrel vil være kostnadseffektivt for de høyrisikopopulasjonene det søkes refusjon for.

Følgende vilkår bør knyttes til forskrivning:

”Det skal fremgå av journalen hvilke episoder i sykehistorien som har vært avgjørende for at behandling er startet”.

Statens legemiddelverk anser det som overveiende sannsynlig at livslang behandling med klopidogrel vil være kostnadseffektivt for de høyriskopopulasjonene det søkes refusjon for.

Følgende vilkår bør knyttes til forskrivning:

”Det skal fremgå av journalen hvilke episoder i sykehistorien som har vært avgjørende for at behandling er startet”.

Erik Hviding (e.f.)
seksjonssjef

Eli Caspersen
forsker

Thomas Hansen
rådgiver

8 FORKORTELSER

CABG	coronar by-pass kirurgi
CAPRA	“CAPRIE Actual Practice Rates Analysis”
CAPRIE	”a randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events”
CI	konfidens intervall
CT	computertomografi
CURE	“clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events”
CVA	cerebrovaskulær hendelse (=iskemisk hjerneslag)
DUS	deterministisk univariat sensitivitetsanalyse
EKG	elektrokardiogram
LY	leveår
MI	Myocardial infarction (=hjerteinfarkt)
MR	magnetresonanstomografi
PAD	perifer aterosklerotisk sykdom
PMS	probabilistisk multivariat sensitivitetsanalyse
RIND	reversibelt iskemisk nevrologisk deficit
RRR	relativ risiko reduksjon
TIA	transitorisk iskemisk attack

9 REFERANSER

1. Dahl A, Lund C, Russell D. [Atherosclerosis and cerebral infarction]. Tidsskr Nor Laegeforen. 2007 Mar 29;127(7):892-6.
2. Norsk legemiddelhandbok. www.legemiddelhandboka.no 2006-12-18 [cited; Available from:]
3. Pedersen G, Laxdal E, Jonung T, Aune S. [Intermittent claudication--diagnosis and treatment]. Tidsskr Nor Laegeforen. 2007 Jan 18;127(2):167-70.
4. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. Lancet. 1996 Nov 16;348(9038):1329-39.
5. Berge E, Dahl T. [Heart disease and stroke]. Tidsskr Nor Laegeforen. 2007 Mar 29;127(7):897-9.
6. Amundsen BH, Wisloff U, Slordahl SA. [Exercise training in cardiovascular diseases]. Tidsskr Nor Laegeforen. 2007 Feb 15;127(4):446-8.
7. SPC-Plavix.
http://www.legemiddelverket.no/custom/templates/gzInterIFrame_1548.aspx 2006-09-01 [cited 2007 25-05]; Available from:]
8. Bhatt DL, Chew DP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Superiority of clopidogrel versus aspirin in patients with prior cardiac surgery. Circulation. 2001 Jan 23;103(3):363-8.
9. Ringleb PA, Bhatt DL, Hirsch AT, Topol EJ, Hacke W. Benefit of clopidogrel over aspirin is amplified in patients with a history of ischemic events. Stroke. 2004 Feb;35(2):528-32.

10. Scientific discussion - Plavix.
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Plavix/085498en6.pdf> 2004 [cited 2007; Available from:
11. Hiatt MD. Thrombolytic therapy with streptokinase and tissue plasminogen activator in a patient with suspected acute myocardial infarction: A decision analysis. *Cardiology*. 1999;91(4):243-9.
12. Mark DB, Hlatky MA, Califf RM, Naylor CD, Lee KL, Armstrong PW, et al. Cost effectiveness of thrombolytic therapy with tissue plasminogen activator as compared with streptokinase for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1995 May 25;332(21):1418-24.
13. Tsevat J, Goldman L, Soukup JR, Lamas GA, Connors KF, Chapin CC, et al. Stability of time-tradeoff utilities in survivors of myocardial infarction. *Med Decis Making*. 1993 Apr-Jun;13(2):161-5.
14. Samsa GP, Matchar DB, Goldstein L, Bonito A, Duncan PW, Lipscomb J, et al. Utilities for major stroke: results from a survey of preferences among persons at increased risk for stroke. *Am Heart J*. 1998 Oct;136(4 Pt 1):703-13.
15. Rawls J. *A theory of justice*. Belnap Press of the Harvard University Press. 1971.
16. Dolan P, Olsen J. *Economic and ethical issues*. Oxford University Press. 2003.
17. Jansen SJ, Stiggelbout AM, Wakker PP, Nooij MA, Noordijk EM, Kievit J. Unstable preferences: a shift in valuation or an effect of the elicitation procedure? *Med Decis Making*. 2000 Jan-Mar;20(1):62-71.
18. Post PN, Stiggelbout AM, Wakker PP. The utility of health states after stroke: a systematic review of the literature. *Stroke*. 2001 Jun;32(6):1425-9.
19. Gore JM, Granger CB, Simoons ML, Sloan MA, Weaver WD, White HD, et al. Stroke after thrombolysis. Mortality and functional outcomes in the GUSTO-I trial. *Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries*. *Circulation*. 1995 Nov 15;92(10):2811-8.
20. Tengs TO, Yu M, Luistro E. Health-related quality of life after stroke a comprehensive review. *Stroke*. 2001 Apr;32(4):964-72.
21. Fieller E. Some problems in interval estimation. *Journal of Royal Statistics Society*. 1954;series B 1954(16):175-83.

10 APPENDIKS

Appendikset gir en oversikt over hvordan refusjonssøker har kommet frem til kostnadene for hendelsen hjerteinfarkt brukt i kapittel 5.3 Kostnader.

Table 4: Resource use, non-fatal MI, acute phase

Resource	Units / tariffs	Share of patients
Transportation by ambulance to hospital	Kr. 2500,-	100%
Self-transportation to regional hospital for bypass or	30 km x	10%

polyclinical coronary angio	NOK 3,-	
Hospitalization with conservative treatment at local hospital	DRG 121	45% + 5%
Bypass at regional hospital (after conservative treatment at local hospital)	DRG 107	5%
Polyclinical coronary angio (after conservative treatment at local hospital)	DRG 124	5%
Angio and PCI at regional hospital	DRG 112	19% + 18%
Angio at regional hospital	DRG 124	1%
Angio, PCI and bypass at regional hospital	DRG 107	4%
Angio and bypass at regional hospital	DRG 107	6%
Angio and conservative treatment at regional hospital	DRG 121	6%
Transportation home after hospital stay	30 km x NOK 3,-	100%

First year of follow up

During the first year after a myocardial infarction, patients are followed up more intensively than in later phases. It is assumed that 70% of the MI patients have one visit at an out-patient clinic for a cardiologic examination during the first six months after their infarction. All patients have two extra visits with their GP (because of the MI) during the first year post infarction (one during the first six months, and one during the next six months). Marevan® (warfarin) patients (10 % of the MI patients based on discussions with cardiologists) are assumed to visit their GP once every month. Medication costs only include drug treatment started after the MI. It is assumed that 80% of overall patients use the medications listed in table 4, but that only the percentages found in the table represents the patients that started treatment because of the MI.

The follow up resource use the first year post infarction is shown in table 5 below :

Table 5: Resource use, MI, follow up first year

Resource	Procedure	Units / tariffs	Share of patients
Two extra visits to GP due to MI (one each 6 months)	GP tariff (Patient co-payment)	2ad	100% x 2
	Travel costs	10 km x 3kr/km*	
	EKG	707a 707b 10b	
	Blood tests	701a 701c 2 x 708b 708c 708d 708e	
	Trombose / INR tests (for patients treated with Marevan®(warfarin))	710	
One visit at cardiologic out-patient clinic (first six months) for 70% of the patients	Tariff	A02	70% x 1
	Patient co-payment	201b	
	Cardiologic examination	A03a	
	Transportation	60 km x 3kr/km**	
Extra visits at GP for patients on Marevan® (warfarin) (10% of the patients, one visit per month)	Tariff (Patient co-payment)	2ad	10% x 10 ***
	Trombose / INR tests	710	
	Transportation	10 km x 3kr/km	
Medication	Plavix®(clopidogrel) 75 mg for 9 months****		80%
	Albyl-E®(acetylsalicylic acid) 75 m g		80%
	Selo Zok®(metoprolol) 150 mg		40%
	Lipitor®(atorvastatin) 20mg / Zocor®(simvastatin) 40mg (20:80 share)		40%
	Triatec®(ramipril) 10mg (Ace-inhibitor)		25% of 40% = 10%*****
	Atacand®(candesartan) 8mg (AII-blocker)		75% of 40% = 30%*****
	Marevan®(warfarin) 7.5mg (DDD)		10%

* Assumes an average of 5 km to GP

** Assumes an average of 30km to hospital.

*** Marevan®(warfarin) patients have 10 additional visits at GP (12 visits per year)

**** Plavix®(clopidogrel) is reimbursed for 9 months treatment, assumes they stop treatment after 9 months

***** The calculations take a conservative approach in assuming that 75% of the patients use ACE-inhibitors and 25% AII-blockers (in this population, probably more patients will use the more expensive AII-blockers)

Second and later years of follow up

During the second year after a myocardial infarction, patients are followed up with one GP-visit per year. 5% of the patients will have one scintigraphic analysis of the myocardium during the first 5 years.

Table 6: Resource use, MI, follow up one year post infarction

Resource	Procedure	Units / tariffs	Share of patients
One extra visits to GP due to MI per year	GP tariff (Patient co-payment)	2ad	100% x 1
	Travel costs	10 km x 3kr/km*	
	EKG	707a	
		707b	
	10b		
Blood tests	701a	701a 701c 2 x 708b 708c 708d 708e	
	701c		
	2 x 708b		
	708c		
	708d		
Trombose / INR tests (for patients treated with marevan)	710	10% x 1	
Visit at cardiologic out-patient clinic	Tariff	A02	1%*
	Patient co-payment	201b	
	Scintigraphic analysis	708cb	
	Transportation	60 km x 3kr/km	
Extra visits at GP for Marevan®(warfarin) patients	Tariff (Patient co-payment)	2ad	10% x 11
	Trombose / INR tests	710	
	Transportation	10 km x 3kr/km	
Medication	As described in table 4 above, except Plavix®(clopidogrel)		

* 5% of the patient will have one scintigraphic analysis of the myocardium during the first 5 years

Second MI vs first MI

Patients are assumed to have two extra follow-up visits at their GP per year after their second MI compared to one after their first MI. The medication costs associated with the second MI only include the additional drug treatment started after the second MI. The incremental medication costs associated with the second MI is lower than the incremental medication costs associated with the first MI since a large share of the patients are already medicated prior to the second MI. Please refer to the excel model for details.

Summary of MI costs

Based on the above estimates of resource use, the following tables gives the total costs for each six months after a myocardial infarction. For a detailed calculation of these costs, please refer to the attached excel-model.

Table 7: MI costs, first MI

Costs first six months	73 863,-
Costs second six months	3 383,-

Costs third (and later) six months	1 813,-
------------------------------------	----------------

Table 8: MI costs, second MI

Costs first six months	74 396,-
Costs second six months	4 024,-
Costs third (and later) six months	1 844,-