

Refusjonsrapport

Linaklotid (Constella) til behandling av
irritabel tarmsyndrom med obstipasjon

Vurdering av søknad om
forhåndsgodkjent refusjon § 2

20-04-2015

Statens legemiddelverk

FORORD

Statens legemiddelverk forvalter forskriften av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2. Legemiddelverket vurderer, etter søknad fra legemiddelfirmaene, hvorvidt et legemiddel skal tas opp i blåreseptordningen (forhåndsgodkjent refusjon). Forskriften definerer fire faglige kriterier som alltid skal ligge til grunn ved vurdering av refusjonsverdighet av et legemiddel. Et legemiddel kan bare godkjennes for pliktmessig refusjon dersom:

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

Refusjonsverdighet av et legemiddel vurderes på bakgrunn av innsendt søknad i henhold til de fire faglige kriterier. Legemiddelverket har veiledningsplikt overfor søkere men bevisbyrden ligger alltid hos søkeren. Hovedanalysen av kostnadseffektivitet utføres av søkeren og skal legges ved søknaden.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører vanligvis 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.

Blåreseptnemnda skal bistå Legemiddelverket med å kvalitetssikre beslutningsgrunnlaget i viktige refusjonssaker. Nemnda skal ikke gi anbefaling om refusjon i de enkelte sakene (Legemiddelforskriften § 14-17). Dette er særlig aktuelt i saker som gjelder terapeutiske nyvinninger som kan føre til vesentlige endringer i behandlingstilbudet og dermed også for ressursbruken. Nemnda bør alltid konsulteres dersom legemidlet hevdes å representere en vesentlig terapeutisk nyvinning (Legemiddelforskriften § 14-18).

Alle våre vurderinger publiseres etter at vedtaket er gjort gyldig og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no)

OPPSUMMERING

Formål:

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

Medisinsk godkjent indikasjon:

Constella er indisert for symptomatisk behandling av moderat til alvorlig irritable tarm-syndrom med obstipasjon (IBS-C) hos voksne.

Bakgrunn:

Irritable tarmsyndrom (IBS) er en funksjonell mageplage kjennetegnet av magesmerter, uvelhet og endret avføringsfrekvens- og form. Hos pasienter med IBS-C er obstipasjon det dominerende symptomet.

Constella er en ny, lokalt virkende guanylatsyklase-C (GC-C)-reseptoragonist som øker væskestrømmen til tarmen og gjør tarmpassasjen lettere. Den nedsetter i tillegg smertefiberaktiviteten på overflaten av cellene, og virker dermed direkte smertelindrende. Effekten av linaklotid til behandling av pasienter med IBS-C har blitt fastslått i dobbeltblinde placebokontrollerte studier med varighet opptil 6 måneder.

Søker har utført en «Within-Trial-Analysis» (WITA) ved bruk av pasientnivå data fra LIN-MD-302 studien for Constella som tillegg til standardbehandling sammenlignet standardbehandling alene, hvor utfallsmål er kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår. Denne ender opp med en kostnad på i underkant av 200 000 kroner per vunnet kvalitetsjustert leveår, godt innenfor det som vanligvis regnes som kostnadseffektivt.

Fordi det per dags dato ikke finnes noe refusjonspunkt for IBS-C har Legemiddelverket gjort en mer omfattende vurdering av sykdommens alvorlighet i forbindelse med saksbehandlingen. Legemiddelverket er av den oppfatning at IBS-C generelt ikke er en alvorlig sykdom i legemiddelforskriftens betydning. Likevel er det enkelte pasienter som har så uttalte symptomer at de bør kunne falle inn under vilkåret om alvorlig sykdom.

Vedtak:

Legemiddelverket har vedtatt at linaklotid (Constella) innvilges forhåndsgodkjent refusjon etter § 2. I denne forbindelse opprettes et nytt refusjonspunkt «K58.9 Irritable tarm-syndrom uten diaré»

Refusjonsberettiget bruk:

Symptomatisk behandling av moderat til alvorlig irritabel tarm-syndrom med obstipasjon (IBS-C) hos voksne.

Refusjonskoder:

ICPC			ICD		
Kode	Tekst	Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
D93	Irritabel tarm-syndrom uten diaré	218, 219, 220	K58.9	Irritabel tarm-syndrom uten diaré	218, 219, 220

Vilkår:

- 218 Refusjon ytes kun til pasienter med moderat til alvorlig IBS-C som ikke har fått effekt av livsstiltak og laksantia. Dette skal dokumenteres i journalen.
- 219 Behandlingen skal evalueres etter 4 uker. Pasienter som ikke opplever effekt skal avslutte behandlingen. Dette skal dokumenteres i journalen.
- 220 Behandlingen skal være instituert av spesialist i fordøyelsessykdommer, eller på sykehusavdeling med tilsvarende spesialitet.

INNHOLDSFORTEGNELSE

FORORD	2
OPPSUMMERING	3
SØKNADSLOGG	6
1 BAKGRUNN	7
1.1 IRRITABEL TARMSYNDROM(1)	7
1.2 BEHANDLING(1).....	8
1.2.1 Behandling med linaklotid (Constella)(5)	8
1.2.2 Behandling med komparator	9
1.3 ALVORLIGHET.....	9
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR LINAKLOTID (CONSTELLA)	10
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	10
2.2 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV TILSENDE KLINISK DOKUMENTASJON	12
2.2.1 Relevans for refusjonssøknaden (PICO)	12
2.2.2 Oppsummering	13
3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV LINAKLOTID (CONSTELLA)	15
3.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	15
3.1.1 Analyseperspektiv	15
3.1.2 Pasientpopulasjonen.....	15
3.1.3 Intervensjon og sammenligningsalternativ	15
3.1.4 Effekt, bivirkninger og helsenytt (input data)	15
3.1.5 Kostnader (input data).....	17
Modellen inkluderer legemiddelkostnaden ved 26 ukers behandling med Constella.	17
3.2 RESULTATER.....	18
3.2.1 Effekt/helsenytt/QALYs	18
3.2.2 Kostnader	18
3.2.3 Kostnadseffektivitet.....	18
3.3 SENSITIVITETS- OG SCENARIOANALYSER	18
3.4 KRITISK VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE	19
3.4.1 Relevans av analysen mht søkt PICO	19
3.4.2 Kostnadsdata, effekt- og helsenyttedata i modellen.....	19
3.4.3 Resultater av analysen.....	20
3.4.4 Sensitivitetsberegninger.....	20
3.5 OPPSUMMERING.....	20
4 DISKUSJON	21
4.1 REFUSJONSVERDIGHET I HHT LEGEMIDDELFORSKRIFTEN.....	21
4.1.1 Alvorlighet	21
4.1.2 Oppretting av nytt refusjonspunkt for IBS-C.....	24
4.1.3 Legemiddelverkets samlede vurdering.....	24
4.1.4 Aktuelle vilkår for refusjon	24
5 BUDSJETTKONSEKVENSER	26
6 KONKLUSJON	29
REFERANSER	30

SØKNADSLOGG

Refusjonssøker: Almirall ApS

Preparat: Constella

Virkestoff: Linaklotid

Indikasjon: Symptomatisk behandling av moderat til alvorlig irritabel tarmsyndrom med obstipasjon (IBS-C) hos voksne.

ATC-nr: A06AX04

Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 20-06-2014
Saksbehandling startet: 30-06-2014
Opphold i saksbehandlingen: 107 dager
Vedtak fattet: 20-04-2015
Saksbehandlingstid: 190 dager

1 BAKGRUNN

1.1 Irritabel tarmsyndrom(1)

Irritabel tarmsyndrom(IBS) er en funksjonell mageplage kjennetegnet av en rekke stadig tilbakevendende symptomer. I tillegg til magesmerter og uvelhet, inkluderer symptomene unormal avføringsfrekvens og konsistens, hastverk med å komme seg på toalettet, oppblåsthet, slim i avføringen og en følelse av ufullstendig tømming av tarmen. Symptomene lindres gjerne ved luftavgang/avføring. Tilstanden ledsages ofte av kroniske plager fra andre organsystemer, som muskelsmerter (fibromyalgi) og utmattelse (fatigue).

Årsaken til IBS er ukjent, men avvik i ett eller flere av tarmens kontrollsystemer¹ er sannsynligvis involvert i symptomutviklingen. Om lag 10 % av tilfellene er postinfeksiøse.

Pasientene diagnostiseres ofte basert på symptomer, etter at andre sykkelige tilstander i mage og tarm er utelukket. Ifølge ROME III kriteriene, som er de nåværende, ledende diagnostiske kriteriene for diagnostisering av IBS, er det fem ulike undertyper:

- IBS-D – Diaré er det dominerende symptomet
- IBS-C – Obstipasjon er det dominerende symptomet
- IBS-A – Pasienten veksler mellom diaré og obstipasjon
- IBS-M – Blandede symptomer
- IBS-U – Uklassifisert sykdom

Irritabel tarmsyndrom med obstipasjon (IBS-C) innebærer at pasienten har krampelignende abdominalsmerter i tillegg til oppblåst mage og minst to av følgende symptomer:

- færre enn tre avføringer per uke
- hard avføring i minst 25 % av tilfellene
- anstrengelse i forbindelse med defekasjon (moderat eller alvorlig pressing) med minst 25 % av avføringene.

Pasienten skal ha vært plaget med tilbakevendende magesmerter eller ubehag i mer enn seks måneder. I tillegg skal plagene ha vært til stede minst tre dager per måned i tre måneder.

IBS-C skiller seg fra kronisk forstoppelse ved tilstedeværelse av magesmerter og uvelhet uavhengig av forstoppelsen. Dette innebærer også at klassisk behandling mot forstoppelse ikke er tilstrekkelig til å lindre symptomene til pasienter med IBS-C (2).

Ifølge en undersøkelse publisert i 2006 (3) er prevalensen for IBS generelt i Norge på 8,4 %. Av 11 078 pasienter mellom 30-75 år, diagnostisert utfra ROME II kriteriene, hadde 26 % IBS-C i nevnte undersøkelse. Ut fra dette kan vi anta en prevalens på 2,2 % for IBS-C i Norge, noe som er på linje med funn fra andre europeiske land. Av disse anslår kliniker i uttalelse til Legemiddelverket (4) at ca ¼ har alvorlige symptomer. Til forskjell fra pasienter med mild og moderat IBS-C opplever pasienter med alvorlig IBS-C at ikke-medikamentelle

¹ sentralnervesystemet, det enteriske nervesystem, tarmens hormonsystem, tarmens immunsystem og tarmfloraen

tiltak og behandling med avføringsmidler er utilstrekkelig, og at hverdagen påvirkes i stor grad. Flere kvinner enn menn, ca 2-3/1, diagnostiseres med IBS, og de fleste er unge.

Per i dag dekkes ikke legemiddelbehandling av IBS på forhåndsgodkjent refusjon. Innvilgelse av søknaden innebærer dermed også opprettelse av et nytt refusjonspunkt. Dette innebærer en vurdering av om sykdommen tilfredsstiller Legemiddelforskriftens krav til alvorlighet. Dette diskuteres nærmere i kapittel 4.1.1.

1.2 Behandling(1)

IBS-C beskrives i Norsk Legemiddelhåndbok som en kronisk, men i utgangspunktet godartet sykdom, og det er viktig at behandlingen ikke gjør mer skade enn nytte. Å lære og mestre symptomene er et viktig behandlingsmål ved irritabel tarm-syndrom, og det er en stor fordel at pasienten er godt informert om sykdommen, da dette i seg selv kan være lindrende. De ulike undergruppene av syndromet krever ulik tilnærming men de fleste pasienter vil ha glede av kostholdsveiledning (kartlegge matvaner for å finne triggere, spise mer fiberrikt osv). Behandling av eventuelle underliggende psykiske påkjenninger inkludert stressmestring er også viktig for mange. Legemiddelbehandling er kun indisert ved uttalte plager og er hovedsakelig symptomrettet. Aktuelle legemiddelgrupper er avføringsmidler, stoppende midler, antispasmodika, antidepressiva og kvalmestillende midler. Disse alternativene er imidlertid bare tuftet på svake anbefalinger eller off-label, og behovet for sykdomsspesifikk, god behandling er betydelig.

At diagnosen kan stilles tidligst seks måneder etter symptomdebut tilsier at sykdommen etter legemiddelforskriften betegnes som langvarig.

Legemiddelforskriftens krav til at sykdommen medfører behov for langvarig behandling er oppfylt.

1.2.1 Behandling med linaklotid (Constella)(5)

Linaklotid er et syntetisk peptid av 14 aminosyrer, strukturelt beslektet med den endogene guanylinpeptidfamilien. Både linaklotid og dets aktive metabolitt er agonister til GC-C-reseptoren på overflaten av epitelet i tarmen. Aktivering av denne fører til en økt konsentrasjon av cyklisk guanosinmonofosfat (cGMP), både ekstracellulært og intracellulært som resulterer i henholdsvis redusert visceral smerte og økt væskemengde i tarmen slik at passasjen lettes.

Anbefalt dose er én kapsel (290 mikrogram) pr dag, minst 30 minutter før et måltid.

Preparatomtalen anbefaler at pasienten undersøkes på nytt og at nytteverdien og risikoen ved fortsatt behandling revurderes, dersom pasienten ikke har hatt bedring av sine symptomer etter 4 ukers behandling. Behovet for fortsatt behandling bør deretter revurderes jevnlig.

Linaklotid er så langt det eneste godkjente preparatet i Norge med spesifikk indikasjon mot irritabel tarm-syndrom med forstoppelse.

1.2.2 Behandling med komparator

Det finnes per i dag ingen norske retningslinjer for behandlingen av IBS, og med et sykdomsbilde som varierer mye både mellom de ulike underklassene og fra pasient til pasient er det vanskelig å definere en gullstandard. For pasienter som lider av alvorlig IBS-C er de mest relevante legemidlene avføringsmidler, eventuelt i kombinasjon med trisykliske antidepressiva (TCA)

Legemiddelverket har fått innspill fra klinikere som tyder på at loppefrø (Vi-Siblin), som er et romoppfyllende avføringsmiddel med indikasjon for adjuvant behandling av IBS, er førstelinjebehandling i dag, når ikke-medikamentelle tiltak er utilstrekkelige.

1.3 Alvorlighet

Alvorlighet av moderat til alvorlig IBS-C diskuteres i kapittel 4.1.1 under refusjonsverdighet.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR LINAKLOTID (CONSTELLA)

I fravær av et instrument som er i tilstrekkelig stand til å fange opp alle klinisk viktige aspekter ved IBS har Food and Drug administration (FDA) og European Medicines Agency (EMA) utviklet separate retningslinjer for design av fase III, kliniske studier. Disse inkluderer anbefalte endepunkter inneholdende det hver av myndighetene anser å være de viktigste symptomene. Studiene som lå til grunn for markedsføringstillatelsen for Constella var designet i tråd med anbefalingene fra begge myndigheter, men Legemiddelverket har i hovedsak fokusert på endepunktene anbefalt av EMA, da de anses mest relevante. For IBS-C anbefaler EMA endepunkter som fanger opp magesmerter/ubehag sammen med en vurdering av forbedring av alle symptomer.

Innsendt dokumentasjon på klinisk effekt består av to randomiserte, dobbeltblinde fase III-studier. Begge utført av de samme forskerne, og med lignende utfallsmål. Pasientene ble i LIN-MD-31-studien instruert i ikke å endre mat- eller treningsvanene sine. Alle andre legemidler til behandling av IBS, eller symptomer relatert til forstoppelse, måtte kuttes ut. Bruk av fibertilskudd, mykgjøringsmidler og probiotika var imidlertid tillatt så fremt pasienten hadde brukt en stabil dose de siste 30 dager før screening. Eventuell tilleggsmedisin rapporteres ikke for LIN-MD-302-studien, men alle legemidler var tillatt så fremt de ikke kunne tenkes å forverre forstoppelsen (unntaket var trisykliske antidepressiva (TCA) brukt mot IBS, som var tillatt brukt til tross for konstiperende effekt). Bisakodyl var godkjent akuttmedisin i begge studiene.

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Tabell 1: Hovedstudier

	LIN-MD-31(6)	LIN-MD-302(7)
Design	Fase III, randomisert, parallellgruppe, placebokontrollert, dobbelblind	Fase III, randomisert, parallellgruppe, placebokontrollert, dobbelblind,
Pasientpopulasjon	<ul style="list-style-type: none"> Voksne pasienter diagnostisert med IBS-C ut fra (noe modifiserte) ROME II kriterier 	Voksne pasienter diagnostisert med IBS-C ut fra (noe modifiserte) ROME II kriterier
Intervensjon	290 µg linaklotid 1 gang daglig i 12 uker, deretter randomisering til linaklotid eller placebo i ytterligere fire uker (n= 406)	290 µg linaklotid 1 gang daglig i 26 uker (n= 402)
Komparator	290 µg placebo 1 gang daglig i 12 uker, deretter linaklotid i fire uker	290 µg placebo 1 gang daglig i 26 uker

	(n=397)	(n=403)
Co-primært utfallsmål (EMA)	<ul style="list-style-type: none"> • Prosentandel pasienter med respons på abdominalsmerter ved 12 uker • Prosentandel pasienter med "IBS-relief" respons ved 12 uker 	<ul style="list-style-type: none"> • Prosentandel pasienter med respons på abdominalsmerter ved 12 uker • Prosentandel pasienter med "IBS-relief" respons ved 12 uker
Utvalgte sekundære utfallsmål	<ul style="list-style-type: none"> • Forandring fra baseline på abdominalsmerter ved 12 uker • Abdominal uvelhet og oppblåsthet • Avføringsfrekvens og konsistens • Alvorlighet av IBS og forstoppelse og grad av lindring 	<ul style="list-style-type: none"> • Primærendepunktene ved 26 uker • Forandring fra baseline på oppblåsthet, kramper, alvorlighet, lindring og tilfredshet med behandlingen ved 12 og 26 uker
Resultat primært utfallsmål	Henholdsvis 13 % og 18,5 % flere (absolutt forskjell) nådde målet for respons på abdominalsmerter og «IBS-relief» i linaklotidarmen versus placeboarmen ($p < 0,0001$).	Henholdsvis 15,6 % og 22,8 % flere (absolutt forskjell) nådde målet for respons på abdominalsmerter og «IBS-relief» i linaklotidarmen versus placeboarmen ($p < 0,0001$).
Resultat sekundære utfallsmål	Statistisk signifikant større bedring i linaklotidarmen versus placeboarmen på alle endepunkter.	Statistisk signifikant større bedring i linaklotidarmen versus placeboarmen på alle endepunkter.
Bivirkninger	7,9 % av pasientene i linaklotidarmen avbrøt studien grunnet bivirkninger mot 2,5 % i placeboarmen. Andelen diare i linaklotidarmen var signifikant høyere sammenlignet med placeboarmen.	Andelen diare i linaklotidarmen var signifikant høyere sammenlignet med placeboarmen.
Legemiddelverkets kommentar:	Linaklotid viste seg overlegen placebo også for endepunktene definert av FDA.	Linaklotid viste seg overlegen placebo også for endepunktene definert av FDA.

2.2 Legemiddelverkets vurdering av tilsendt klinisk dokumentasjon

2.2.1 Relevans for refusjonssøknaden (PICO)²

Studiepopulasjon i forhold til omsøkt pasientgruppe

90 % av pasientene i studiene er kvinner. Dette er høyere enn i den norske befolkningen med IBS-C, og resultatene er således ikke nødvendigvis direkte overførbare. Inklusjonskriteriene i studiene bygget på modifiserte Rome-II kriterier som samsvarte nesten fullstendig med dagens Rome-III kriterier og sånn sett kan sies å dekke den reelle populasjonen av pasienter med IBS-C i Norge.

Armene i studien var godt balansert etter randomiseringen med samme, eller numerisk noe høyere verdi for baseline vurdering av plagene (eksempelvis smerte, uvelhet, magekramper). Alvorligheten av forstoppelsen og IBS-symptomene var lik mellom armene. Den eneste signifikante forskjellen var at linaklotidarmen hadde en noe lavere andel av menn (8,2 % mot 12,7 % i placeboarmen – P=0,038).

Intervensjon i forhold til klinisk praksis

Dosen benyttet i studiene er i samsvar med linaklotids preparatomtale og det er trolig at denne dosen benyttes også i klinisk praksis. Legemidlet ble i studien inntatt minst 30 minutter før måltid, som spesifisert i preparatomtalen.

Komparator i forhold til klinisk praksis

Da linaklotid er det første legemidlet som har indikasjon for IBS-C er det ikke unaturlig at placebo er valgt som komparator. Det argumenteres for at studien viser effekten av Linaklotid i kombinasjon med standardbehandling sammenlignet med standardbehandling alene, siden pasientene i studiene brukte mange legemidler i bunn. Legemiddelverket mener det likevel kunne være interessant med en kontrollert studie med aktiv komparator.

Akuttmedisin var tillatt i begge studier. 12-ukersstudien rapporterte også på videre bruk av avføringsmidler og probiotika, men ingen av studiene analyserte utbredelsen av denne tilleggsbruken. Det er derfor vanskelig å si hvilken tilleggs effekt linaklotid har i pasientgruppen som også står på andre avføringsmidler. I 12-ukersstudien brukte 88 % av pasientene annen medisin ved baseline.

Utfallsmål (endepunkter)

Studiene rapporterer på ulike endepunkter tilpasset både europeiske og amerikanske retningslinjer. Legemiddelverket anser endepunktene definert av EMA som de relevante for denne beslutningen og vektlegger disse i rapporten. Begge fase-III studiene har benyttet endepunkter anbefalt av «The European guidance on IBS». Det er positivt at studiene benytter mange ulike utfallsmål da pasientpopulasjonen er heterogen, med mange ulike plager.

² Patients, Intervention, Comparator, Outcome

Resultater

Resultatene var bedre blant de som fullførte behandlingen enn i ITT-populasjonen. I virkeligheten er compliance(etterlevelse) typisk lavere enn i kliniske studier og effekten kan tenkes å bli enda lavere enn det som rapporteres. Oppfølgingen av pasientene etter fire uker for å vurdere behandlingseffekt vil imidlertid kunne luke ut pasienter som ikke responderer, enten det er av fysiologiske årsaker eller grunnet manglende compliance, og det er rimelig å anta at pasientene som blir stående på linaklotid over tid har en klinisk verdifull effekt.

Livskvalitet

Pasientenes livskvalitet ble målt ved hjelp av et generisk instrument (EQ5D), og et sykdomsspesifikt instrument (IBS-QoL). Forskjellen fra baseline verdien på EQ5D var signifikant større i linaklotidgruppen sammenlignet med placebogruppen både etter 12 og 26 uker. (7,1 vs 4,4; P=0,006). Også for IBS-QoL ble det vist en statistisk og klinisk signifikant større forbedring i livskvalitet over de 26 ukene i favør av Constella (8).

Bivirkninger

I løpet av studiene opplevde omtrent 61 % av pasientene som ble behandlet med linaklotid bivirkninger, mot 55 % av pasientene som fikk placebo. De vanligste bivirkningene var diaré, magesmerter, flatulens, hodepine og viral gastroentritt. Antallet alvorlige uønskede hendelser var lavt, 9 i placebogruppen og 6 i linaklotidgruppen. At ingen av disse hendelsene rammet mer enn en pasient kan peke mot at de ikke hadde sammenheng med legemiddelinntaket, men dette er ikke tilstrekkelig undersøkt.

Diaré

Diaré er den vanligste bivirkningen, i samsvar med den farmakologiske virkningen av virkestoffet. 2 % av behandlede pasienter opplevde alvorlig diaré og 5 % av pasientene avsluttet behandlingen på grunn av diaré i kliniske studier. I de fleste tilfellene var den rapporterte diaréen mild (43 %) til moderat (47 %). 2 % av pasientene under behandling opplevde alvorlig diaré. Omtrent halvparten av episodene med diaré begynte i løpet av den første uken av behandlingen. For 21 % av pasientene som fikk diaré, ble det rapportert at diaréen varte i mer enn 28 dager. Omtrent en tredjedel av diarétilfellene gikk tilbake innen 7 dager. Hos pasienter der diaréen førte til seponering, gikk den tilbake noen få dager etter seponeringen.

2.2.2 Oppsummering

Alt i alt viser studiene en statistisk signifikant overlegenhet av linaklotid over placebo på et vidt spekter av endepunkter og på tvers av subgrupper. Varigheten av studiene er kort, men EMA og FDA konkluderer med at det er vist en utvetydig statistisk og klinisk signifikant effekt av linaklotid versus placebo. Det ventes på resultater fra langtidsstudier på effekt og sikkerhet som vil gi et bedre bilde av effekten over lenger tid.

Dataene etter seks måneder synes å bekrefte resultatet som var oppnådd allerede ved tre måneder, uten synkende effekt. Effekten ved tre måneder er også høyst konsistent mellom studiene og den samlede analysen bekrefter enkeltstudiene. Evaluering av akuttmedisinbruken bekrefter også funnene – når pasienter ble byttet fra placebo til

linaklotid gikk bruken av akuttmedisin ned. Motsatt gikk den opp hos pasienter som ble byttet fra linaklotid til placebo, mens den forble uendret hos pasienter som ble stående på linaklotid. Pasientene opplevde dessuten smertelindring uavhengig av om de ble mindre forstoppet (2).

Det må imidlertid påpekes at rundt 50 % av pasientene ikke responderte fullt ut på behandlingen. At vi ikke vet hvor stor betydning bruk av tilleggsmedisin har for resultatene i studiene er dessuten en svakhet ved dokumentasjonen.

Legemiddelverket vurderer at legemiddelforskriftens krav til vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en aktuell pasientpopulasjon er oppfylt.

3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV LINAKLOTID (CONSTELLA)

Søker har utført en «Within-Trial-Analysis» (WITA) ved bruk av pasientnivå data fra LIN-MD-302 studien for Constella som tillegg til standardbehandling sammenlignet standardbehandling alene, hvor utfallsmål er kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår.

3.1 Modell, metode og forutsetninger

Den presenterte modellen er en WITA. Hver enkelt pasientenes data brukes som rapportert i den kliniske studien LIN-MD-302(8). De individuelle observasjoner blir så samlet og brukt til å estimere en gjennomsnittsverdi.

Designen til en WITA gjør at hver pasient spores individuelt og dermed er det ingen helsetilstander, som er typisk i for eksempel Markov-modeller.

Både intervensjonsarmen og placeboarmen er analysert i modellen som tillegg til dagens standardbehandling, siden pasientene i begge armer hadde anledning til å bruke avføringsmidler som akuttmedisin, probiotika og antidepressiva i LIN-MD-302 studien. Kostnader og effekter er evaluert for 26 uker, noe som tilsvarer studielengde for LIN-MD-302.

3.1.1 Analyseperspektiv

Analysen har et begrenset samfunnsperspektiv. Bare legemiddelkostnader ved intervensjonen og behandlingseffekt forbundet med både intervensjon og placebo er tatt med. Merverdiavgift og produksjonsvirkninger er dermed utelatt i analysen.

Tidsperspektivet er 6 måneder, noe som er i samsvar med LIN-MD-302 studien.

Det er ikke gjort noe diskontering av helseeffekter eller kostnader.

3.1.2 Pasientpopulasjonen

Pasientpopulasjonen i modellen er hentet direkte fra LIN-MD-302 studien og antas å være representativ for relevant pasientgruppe.

3.1.3 Intervensjon og sammenligningsalternativ

Modellen sammenligner Constella (linaklotid) versus placebo som tillegg til standardbehandling ved behandling av moderat til alvorlig irritabel tarm-syndrom med obstipasjon (IBS-C) hos voksne. Doseringen er lik som i de kliniske studiene og preparatomtalen.

3.1.4 Effekt, bivirkninger og helsenytte (input data)

Effektdata i modellen er hentet fra LIN-MD-302 studien. Primærendepunktene i studien var magesmerter eller ubehag i magen og IBS-relief respons målt etter 12 uker. Viktige

sekundære endepunkter var endring fra baseline i smerte, oppblåsthet og forstoppelse ved 26 uker.

Tabell 2: Effektdata fra LIN-MD-302 studien

Parameter		Placebo (N =403)	Linaclootide (N =401)		
Step 1 - Primary Efficacy Parameters					
		n (%)	n (%)	Odds Ratio (95% CI)	p-Value ^a (Significant by MCP)
12-Week Pain/Abdominal Responder	Abdominal Discomfort	155 (38.5)	217 (54.1)	1.90 (1.43, 2.52)	<0.0001 (yes)
12-Week IBS Responder	Degree of Relief	67 (16.6)	158 (39.4)	3.26 (2.34, 4.53)	<0.0001 (yes)
Step 2 - Main Secondary Efficacy Parameters					
26-Week Pain/Abdominal Responder	Abdominal Discomfort	145 (36.0)	215 (53.6)	2.06 (1.55, 2.73)	<0.0001 (yes)
26-Week IBS Responder	Degree of Relief	68 (16.9)	149 (37.2)	2.90 (2.09, 4.04)	<0.0001 (yes)
Step 3 - Main Secondary Efficacy Parameters					
		LS Mean (SE)	LS (SE)	Mean LSMD (95% CI)	p-Value ^a (Significant by MCP)
Change from baseline in 12-week CSBM frequency rate		0.70 (0.12)	2.24 (0.12)	1.54 (1.23, 1.85)	<0.0001 (yes)
Change from baseline in 12-week stool consistency		0.61 (0.06)	1.91 (0.06)	1.31 (1.15, 1.47)	<0.0001 (yes)
Change from baseline in 12-week severity of straining		-0.66 (0.05)	-1.24 (0.04)	-0.57 (-0.69, -0.46)	<0.0001 (yes)
Change from baseline in 12-week bloating		-1.03 (0.10)	-1.91 (0.09)	-0.88 (-1.12, -0.64)	<0.0001 (yes)

LS: least squares, LSMD: least squares mean difference, MCP: multiple comparison procedure, Linaklotid: Constella

Kilde: CHMP assessment report, Quigley et al (2013)(8)

Bivirkningsdata er ikke inkludert i WITA analysen

I LIN-MD-302 studien ble det samlet inn livskvalitetsdata som er brukt i den økonomiske analysen. QALYs ble brukt som mål på effektiviteten i WITA. «EuroQoL 5 Dimension» (EQ-5D) ble samlet inn ved hvert besøk i LIN-MD-302 studien.

En post hoc analyse av EQ5D data i LIN-MD-302 studien ble utført. Pasientens svar på spørsmål om sin helsetilstand ut fra de fem dimensjonene i instrumentet ble konvertert til tilsvarende nytteindeks ved hvert besøk ved hjelp av en britisk «Time-Trade-Off» (TTO) scoring algoritme for EQ-5D i henhold til Dolan et al, 1997 (9). Både «intention to treat» (ITT) og «Per Protocol» (PP) datasettet ble analysert.

Nytteverdier når det gjelder gevinster vurderes i ITT-populasjonen med følgende modifikasjoner

- Mangler på en hvilken som helst EQ-5D dimensjon er klassifisert som manglende data
- Pasienter med manglende EQ-5D data ved baseline er utelatt fra analysen
- Pasienter som ikke har minst ett besøk etter randomisering med fullstendige data er utelatt fra analysen

Manglende data i det resterende data-settet er analysert ved hjelp av en «Last-Observation Carried Forward» (LOCF) tilnærming.

3.1.5 Kostnader (input data)

Modellen inkluderer legemiddelkostnaden ved 26 ukers behandling med Constella.

Søker anslår legemiddelkostnaden ved å multiplisere den daglige kostnaden av Constella med varigheten av behandlingen. Videre har søkeren forutsatt at █ % av salget av Constella vil være 28 pakningen (pris per dag 23,72 kroner) og █ % vil være 90 pakningen (pris per dag 19,37 kroner). Dette gir en gjennomsnittlig pris per dag på ca. 20,67 kroner (█). Beregningen er basert på oppdaterte priser per 21.5.2014. Dagens priser (per 15.4.2015) er noe høyere men uten store utslag på beregningen.

Det antas en compliance på 100 % (konservativt) og 80 % (forventet) for å belyse to mulige scenarier i modellen. Dermed blir total kostnadene som følger:

Tabell 3: Legemiddelkostnader for Constella

Total cost of medicine (AUP)	Yearly costs
#Yearly cost of Constella (100 % compliance)	7 545
Yearly cost of Constella (80 % compliance)	6 036
6 months costs Constella	3 762

#182 dager * 20.67 kroner per dag

Kostnaden for standardbehandling antas å være 0.

Kostnaden forbundet legebesøk er ikke inkludert. Dette fordi det antas at antall besøk i løpet av 6 måneders periode (tidshorisonnten) er identisk for pasienter behandlet med dagens standardbehandling med eller uten tillegget Constella.

Kostnader forbundet med bivirkninger er ikke tatt med.

3.2 Resultater

3.2.1 Effekt/helsenytte/QALYs

Tabellen under viser resultatene av pasientens livskvalitetsjusterte levetid målt i QALYs per dag for både ITT og PP populasjoner.

Tabell 4: Effekt målt i QALYs per pasient

Populasjon	Placebo	Constella	forskjell	P
ITT	0,081	0,120	0,039	0,0002
PP	0,076	0,115	0,038	0,0006

Som en ser av resultatene i tabellen over er inkrementell nyttegevinst ved behandling med Constella versus placebo i løpet av en 26 ukers tidshorisont 0,039 (ITT-populasjonen, p = 0,0002) og 0,038 (PP populasjonen, p = 0,0006).

3.2.2 Kostnader

Som nevnt tidligere (se 3.1.5), er kun legemiddelkostnaden for Constella tatt med i analysen. Dette gir en inkrementell kostnad versus placebo på henholdsvis 3 762 kroner per pasient i både ITT og PP populasjonen.

3.2.3 Kostnadseffektivitet

Med overnevnte helsegevinster og kostnader i søkers modell blir kostnadseffektiviteten som vist i tabellen under.

Tabell 5: Constella i tillegg til standardbehandling vs. standardbehandling alene

	ITT populasjon	PP populasjon
Inkrementell kost	3 762	3 762
Inkrementell QALY	0,0195	0,019
IKER	192 932	198 009

Resultatene fra WITA analysen viser at Constella har en kostnad per QALY som ligger under 200 000 kroner.

3.3 Sensitivitets- og scenarionalyser

Søker har utført en rekke sensitivitetsanalyse for å teste hvor robuste resultatene er i forhold til endringer på sentrale forutsetninger. Følgende sensitivitetsanalyser ble utført:

- Økning i dagsprisen på Constella (+20 %): Pris per dag 24,8 kroner

- Reduksjon i dagsprisen på Constella (-20 %): Pris per dag 17.2 kroner
- Variasjon i QALY gevinsten
- Lavere grenser i konfidensintervaller anvendt i modellen
- øvre grenser i konfidensintervallet benyttet i modellen
- Compliance redusert til nivået observert i LIN-MD-302 studien

Tabell 6: Utført sensitivitets analyser

IKER Sensitivitetsanalyse	ITT analyse	PP analyse	
Price of Constella highest (+20 %)	231 518	237 611	100 % compliance
Price of Constella smallest (-20 %)	160 776	165 007	100 % compliance
Variation in QALY gain (lower limit CI)	209 009	221 304	QALY gevinst-95% CI, lower limit (100 % compliance)
Variation in QALY gain (upper limit CI)	62 703	62 703	QALY gevinst- 95% CI, upper limit (100 % compliance)
ICER assuming compliance in RCT	187 144	192 069	Compliance antas å være 97 %

Resultatene fra sensitivitetsanalyser viser at IKER varierer mellom 62 000 kroner og 238 000 kroner.

3.4 Kritisk vurdering av innsendt økonomisk analyse

3.4.1 Relevans av analysen mht søkt PICO

Søker har sendt inn en «Within-Trial» legemiddeløkonomisk analyse basert på LIN-MD-302 studien. Etter Legemiddelverkets syn egner analysen seg godt som grunnlag når det gjelder populasjon, intervensjon og sammenligningsalternativ, siden dataene og utfallsmål (QALY gevinster) hentes direkte fra studien.

3.4.2 Kostnadsdata, effekt- og helsenyttedata i modellen

Kun legemiddelkostnaden for Constella er inkludert i analysen. Søker begrunner utelatelsen av kostnader forbundet med standardbehandling og legebesøk med at dette gjelder for både intervensjonsarmen og komparatorarmen. Legemiddelverket anser dette som greit.

Kostnaden for standardbehandling antas i analysen å være null. Søker mener at dette er en konservativ tilnærming fordi bruk av avføringsmidler som akuttmedisin gikk ned i Constella armene vis a vis placeboarmen i LIN-MD-302 studien. Dersom dette hadde vært inkludert

ville det mest sannsynlig ha betydd lavere standardbehandlingskostnader ved Constella behandling. Legemiddelverket godtar denne argumentasjonen.

Imidlertid mener Legemiddelverket at både kostnader og QALY-tap forbundet med bivirkninger burde vært med i analysen. Dette fordi det foreligger god dokumentasjon når det gjelder bivirkningsdata i LIN-MD-302 studien. 2 % av behandlede pasienter opplevde alvorlig diaré mens 5 % av pasientene avsluttet behandlingen på grunn av diaré i innsendte kliniske studiene. Behandling med Constella rapporterte mer bivirkninger, men mindre alvorlige bivirkninger enn alternativet. Legemiddelverket mener at både kostnadene og gevinster forbundet med bivirkninger burde vært inkorporert i analysen. Dette kan føre til at IKER øker noe hvis kostnader forbundet behandling av diare (som har statistisk signifikant forskjell) er tatt med.

3.4.3 Resultater av analysen

Legemiddelverket vurderer søkers analyseresultater som godt dokumenterte og robuste ut ifra sensitivitetsberegninger som er gjort.

3.4.4 Sensitivitetsberegninger

Etter Legemiddelverkets vurdering har søker i hovedsak gjort relevante sensitivitetsanalyser.

3.5 Oppsummering

Linaklotid har vist klinisk dokumentert effekt som tillegg til standardbehandling i behandling av IBS-C sammenlignet med standardbehandling alene. Legemiddelverket anser det som sannsynlig at kostnad per kvalitetsjusterte leveår ved behandling med linaklotid vil være om lag 200 000 kr. Dette er innenfor det som vanligvis regnes som kostnadseffektiv behandling.

Da det er rimelig å anta at compliance i klinisk praksis er lavere enn i studiene, og at om lag halvparten av pasientene vil avslutte behandlingen etter fire uker, grunnet manglende effekt, vil kostnadene mest sannsynlig være lavere enn estimert i analysen. Dette fordi kun pasienter med respons regnes inn.

4 DISKUSJON

4.1 Refusjonsverdighet i hht legemiddelforskriften

Ved vurdering av et legemiddels refusjonsverdighet skal følgende kriterier vurderes (jf. Legemiddelforskriftens § 14-13).

- Om behandlingen er av langvarig karakter
- Om sykdommen er alvorlig
- Om effekten er klinisk relevant og godt dokumentert
- Om kostnadene står i et rimelig forhold til den behandlingmessige verdien og kostnader forbundet med alternativ behandling.

Legemiddelverket har i tidligere kapitler konkludert med at kravene om langvarighet, klinisk effekt og kostnadseffektivitet anses oppfylt. Det som gjenstår er da vurderingen av om moderat til alvorlig IBS-C, som beskrevet i søknaden, kan karakteriseres som alvorlig sykdom.

4.1.1 Alvorlighet

En sykdom kan karakteriseres som alvorlig når den ubehandlet:

- med høy sannsynlighet gir en betydelig reduksjon i livslengde og/eller
- med høy sannsynlighet vil gi betydelig redusert livskvalitet over tid

IBS er ikke en tilstand som rammer pasientene i form av tapte leveår.

Alvorlighetsbetraktningen vil dermed komme inn ved den reduserte livskvalitet som rammer pasientene i perioder hvor de opplever symptomer.

Det er vanskelig presist å angi hvor stor reduksjon i livskvalitet som skal til for at sykdommer skal regnes som alvorlige. Det er også ulike alvorlighetsgrader innenfor diagnoser som innebærer at enkelte pasienter kan sies å ha alvorlig sykdom, mens andre ikke har det. Per dags dato finnes det ingen klar konsensus eller retningslinjer for beregning av alvorlighet, og Legemiddelverket må derfor gjøre en skjønnsmessig totalvurdering ut fra innsendt dokumentasjon. Dette omfatter de kliniske studiene som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen, samt annen relevant litteratur vedlagt av søker.

Beregning av relativt- og absolutt prognosetap

Søker har beregnet et relativt prognosetap (RPT) på 18 % og et absolutt prognosetap (APT) på 6,9 kvalitetsjusterte leveår basert på en nytteverdi på 0,675 for moderat til alvorlige pasienter³. De beregnede verdiene er på linje med eller høyere enn for andre terapiområder hvor legemidler refunderes i dag, og søker mener dette taler for at alvorlighetskriteriet er oppfylt.

Legemiddelverket mener det er urimelig å beregne alvorlighet på den måten søker har gjort gitt at det kun foreligger dokumentasjon for livskvalitet over 6 måneder (ikke hele livet). IBS kjennetegnes dessuten av et svingende forløp som kan innebære perioder med bedre livskvalitet, uten at dette er tatt hensyn til i søkers beregninger. Av samme årsak har Legemiddelverket valgt ikke å beregne egne verdier for absolutt- og relativt prognosetap.

Alvorlighet i vedlagte de kliniske studiene

87-88 % av pasientene i de innsendte studiene oppgav å ha daglige smerter i innkjøringsperioden før oppstart med studiemedisin. Smertene var i gjennomsnitt 5,5-5,7 på en 11 punkts smerteskala hvor 0 er fravær av smerte og 10 er verst tenkelige smerte. Dette er rett under smertenivået målt hos pasienter med intraktable kreft (5,77-6,05), ryggmargsskader (6), kroniske rygg smerter (6,2-6,5), perifer nevropatisk smerte (6,3-6,8) og osteoartritt (6,4) (10-12). Legemiddelverket anerkjenner at pasientene i studien har smerte i betydelig grad.

Alvorlighetsgraden av forstoppelse og IBS-symptomer angis i LIN-MD-302 å være henholdsvis 3,8 og 3,7 på en ordinal skala for scoring av IBS-alvorlighet hvor 3 tilsvarer moderat sykdom og 4 tilsvarer alvorlig sykdom. Dette kan tale for at pasientene i studien tenderer mot å kunne beskrives som en pasientpopulasjon med alvorlige plager, men fordi begge alvorlighetsgrader er representert har legemidlet fått indikasjon for pasienter både med moderat og alvorlig sykdom. Det ble dessuten vist at pasientene led av hyppige og alvorlige symptomer som umiddelbart vendte tilbake ved seponering av linaklotid, hvilket indikerer alvorlig sykdomsgrad ut fra kriteriene presentert av norske klinikere. Den lave nytteverdien i studien tyder også på at pasientene har alvorlig IBS-C ut fra kriteriene i norsk klinisk praksis. Dette understøttes av Spiegel et al (2009)(13) hvor alvorlig rammede pasienter oppgav en nytteverdi på 0,7 ved baseline, mens de moderat rammede pasientene hadde 0,8.

Gjennomsnittlig nytteverdi ved baseline i LIN-MD-32 er 0,675 målt ved EQ5D. Søker presenterer denne verdien sett opp mot andre kroniske sykdommer hvor legemidler refunderes i dag, og argumenterer for at den er lavere enn en rekke av disse. Legemiddelverket mener at en sammenligning av nytteverdier i seg selv ikke kan brukes for å vise alvorlighet, da alvorlighetsbegrepet også rommer faktorer som fare for

³ *Absolutt prognosetap* er en beregning av det faktiske helsetapet målt i kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden. *Relativt prognosetap* viser tapte QALYs i prosent av forventede QALYs uten sykdommen. Beregningene tar utgangspunkt i gjennomsnittsbefolkningens forventede livskvalitet uten sykdom, ofte beskrevet som Quality Adjusted Life Expectancy (QALE). Prognosetapet tilsvarer forskjellen mellom QALE og prognose med sykdom som behandles med dagens standardbehandling (komparator).

senkomplikasjoner av sykdommen og for tidlig død. I tillegg mener Legemiddelverket at sammenligningen på tvers av forskjellige studier, måleinstrumenter og skalaer er krevende og vanskelig å gjennomføre. Legemiddelverket anerkjenner imidlertid at verdien er lav og at den representerer en betydelig nedsatt livskvalitet sammenlignet med befolkningen forøvrig.

Alvorlighet av IBS-C i litteraturen

Søker har lagt ved flere studier hvor livskvaliteten hos pasienter med IBS settes opp mot andre diagnoser som har refusjon i dag, hvor nivåene synes sammenlignbare (13-15). Dette er imidlertid heller ikke uten videre overførbart til denne beslutningen, jamfør begrunnelsen i forrige avsnitt.

Søker viser videre til en sykehus-basert case-kontroll studie utført ved et italiensk sykehus som sammenlignet helsereelatert livskvalitet hos pasienter med inflammatorisk tarmsykdom (ulcerøs kolitt og chrons sykdom) og pasienter med irritable tarm-syndrom, og fant den å være like redusert hos begge pasientgrupper, som var matchet etter alder (16).

Gjennomsnittlig SF-36 totalverdi var $58,2 \pm 16,1$ hos IBS-pasientene, og $56,4 \pm 22,3$ hos IBD-pasientene ($P > 0,05$). Det var ingen signifikante forskjeller mellom ulike subtyper av IBS, så resultatene er trolig overførbare til pasienter med IBS-C. Disse funnene er interessante ettersom pasienter med inflammatorisk ulcerøs kolitt og chrons sykdom, som ansees etter forskriften å være alvorlige sykdommer, har mange av de samme problemene som pasientene med irritable tarm-syndrom.

Legemiddelverkets vurdering av alvorlighet

Legemiddelverket har bedt klinkere om innspill på hvordan alvorlighet vurderes hos disse pasientene i norsk klinisk praksis. I følge disse brukes ikke tilsvarende scoringsskjemaer, som i de kliniske studiene, i Norge i dag. Skjemaene som brukes måler kun grad av forstoppelse (og evt lekkasje), og fanger ikke i tilstrekkelig grad opp aspekter som smerte og livskvalitet til å klassifisere hvor alvorlig rammet pasienten er. En kliniker skriver i uttalelse til Legemiddelverket at de alvorlig rammede pasientene skiller seg fra de milde og moderate ved at de ikke kommer i mål med livsstiltak og laksantia(4). Ut fra den definisjonen kan pasientene i LIN-MD-302 studien sies, for alle praktiske forhold, å representere en populasjon av pasienter med alvorlig IBS-C.

Legemiddelverket anser at studiepopulasjonen som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen har alvorlig IBS-C ut fra norsk klinisk perspektiv. Disse pasientene har betydelige smerter som påvirker hverdagen deres, og en nedsatt livskvalitet sammenlignet med befolkningen forøvrig. At livskvaliteten til pasienter med IBS-C er vist å være på linje med den sett hos pasienter med inflammatorisk tarmsykdom som har mange av de samme symptomene, taler også for at tilstanden kan sies å være alvorlig.

Legemiddelverket er av den oppfatning at IBS-C generelt ikke er en alvorlig sykdom i legemiddelforskriftens betydning. Likevel er det enkelte pasienter som har så uttalte symptomer at de bør kunne falle inn under vilkåret om alvorlig sykdom. Å være i stand til å identifisere disse pasientene er av avgjørende betydning for å kunne innvilge forhåndsgodkjent refusjon.

Etter en totalvurdering mener Legemiddelverket at Legemiddelforskriftens krav til at legemidlet skal brukes til behandling av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom er oppfylt for pasienter med moderat og alvorlig IBS-C.

4.1.2 Oppretting av nytt refusjonspunkt for IBS-C

Legemiddelverket synes det er holdepunkter for at IBS-C, for noen pasienter kan betraktes som en alvorlig tilstand i legemiddelforskriftens betydning, og inkluderer derfor refusjonspunkt «K58.9 Irritabel tarm-syndrom uten diaré» i refusjonslisten.

4.1.3 Legemiddelverkets samlede vurdering

Legemiddelverkets samlede vurdering er at linaklotid (Constella) oppfyller de faglige kriteriene for forhåndsgodkjent refusjon i henhold til Legemiddelforskriften § 14.13. Da klassifisering av alvorlighet i studiene skiller seg fra klinisk praksis er det imidlertid nødvendig med visse begrensninger for å sikre kostnadseffektiv bruk av Constella⁴.

4.1.4 Aktuelle vilkår for refusjon

Legemiddelverket vurderer at pasientpopulasjonen i de kliniske studiene som ligger til grunn for Constellas indikasjon for alle praktiske formål representerer pasienter med alvorlig IBS-C i Norge. Ifølge klinikeruttalelser kjennetegnes disse pasientene av at de ikke har tilstrekkelig effekt av dagens standardbehandling (livsstilstiltak og laksantia). Tilbakemeldinger tyder også på at pasienter som har såpass uttalte plager som beskrevet i søknaden hører hjemme i spesialisthelsetjenesten da det er viktig å utelukke diagnoser som tarmkreft, inflammatoriske tarmsykdommer og cøliaki. At behandlingen med Constella kun kan startes opp av spesialist vil derfor kunne bidra til å skille ut pasienter med milde og moderate plager, som vil ha god nok nytte av standardbehandlingen alene. Med tanke på den store andelen i studiene som ikke hadde effekt av behandlingen er det dessuten viktig å skille ut pasienter som ikke responderer.

Legemiddelverket har ut fra dette følgende forslag til vilkår:

- Refusjon ytes kun til pasienter med moderat til alvorlig IBS-C som ikke har fått effekt av livsstilstiltak og laksantia. Dette skal dokumenteres i journalen.
- Behandlingen skal evalueres etter 4 uker. Pasienter som ikke opplever effekt skal avslutte behandlingen. Dette skal dokumenteres i journalen.
- Behandlingen skal være instituert av spesialist i fordøyelsessykdommer, eller på sykehusavdeling med tilsvarende spesialitet.

⁴ Kostnadseffektivitet er ikke vist hos pasienter med mild til moderat sykdom ut fra norske klinikers definisjon av alvorlighet.

Legemiddelverket har vurdert å lage vilkår knyttet opp til ulike IBS-spesifikke diagnostiske skjemaer (blant annet de som brukes i de kliniske studiene), men har besluttet ikke å gjøre dette da skjemaene verken er validert eller i bruk i norsk klinisk praksis. Det anses heller ikke hensiktsmessig å inkludere skjemaene som er i bruk i dag, da de for det første ikke fanger opp alle relevante aspekter av helsetilstanden, og for det andre brukes på flere andre diagnoser.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Søker har estimert den forventede pasientpopulasjon som skal behandles med Constella de kommende fem årene, og de budsjettmessige konsekvensene av å innføre Constella til denne pasientgruppen.

Det antas at Constella skal brukes som tillegg til standardbehandling for pasienter som ikke opplever tilstrekkelig effekt eller opplever bivirkninger på standardbehandling.

Søkers budsjettanalyse er basert på følgende forutsetninger:

- Constella vil fungere som et tillegg til standardbehandling
- ■■■ % av salget vil være i mindre pakker (28 pakninger) og ■■■ % av salget vil være i større pakker (90 pakninger)
- Compliance på 80 %
- Forekomsten av IBS-C antas å være 2,2 %.
- Det forventes at 60 % av denne populasjonen vil ha moderat til alvorlig IBS (Drossmann et al, 2011) (17).
- Det antas at 60 % av pasienter med moderat til alvorlig IBS vil utføre et legebesøk med sine symptomer.
- Av disse antas det at 46,7 % vil bli foreskrevet medikamentell behandling (Wilson et al, 2004) (18).
- Det antas at det etableres en refusjonskode for Constella.
- Markedsandelen hvis Constella ikke gis generell refusjon er forventet å være ■■■ % (2014) økende til ■■■ % i 2018 (det antas salg via individuell refusjon, noe som ikke er aktuelt i dag fordi Constella faller under bidragsordningen).
- Hvis Constella gis generell refusjon forventes markedsandelen å være ■■■ % (2014) og øke til ■■■ % i 2018.
- Pasientegenandel antas å være 10 %.

Tabell 7: Pasientpopulasjon

	2014	2015	2016	2017	2018	References/comments
Total adult population in Norway	3 984 575,00	4 043 464,00	4 100 873,00	4 156 036,00	4 210 417,00	www.ssb.no (Befolkningsframskrivinger, Dec 3rd 2013)
Prevalence of IBS-C	0,022					Ligaarden 2012: prevalence IBS 8.4%, of which 26.5% have IBSC
Population with IBS-C	87 661	88 537	89 423	90 317	91 220	
Share of IBS-C patients with moderate to severe IBS-C	0,6					Drossmann et al 2011
Number of patients with moderate to severe IBS-C	52 596	53 122	53 654	54 190	54 732	
Share of patients with moderate to severe IBS-C that see their doctor						Assumption
Share of patients that see doctor and are treated with presc. medicine	0,467					Wilson et al 2004
Total number of mod/sev IBS-C patients treated with precr. medicine	■	■	■	■	■	
Expected market share Constella (If approved for reimbursement)	■					Almirall
Expected market share Constella (If NOT approved for reimbursement)						Almirall
Estimated number of patients to be treated with Constella (If approved for reimbursement)						
Estimated number of patients to be treated with Constella (If NOT approved for reimbursement)						

Tabell 8: Budsjettvirkning

If approved for reimbursement	2014	2015	2016	2017	2018
<i>Number of patients</i>	■	■	■	■	■
<i>Total cost of treatment with Constella</i>	■	■	■	■	■
If NOT approved for reimbursement	2014	2015	2016	2017	2018
<i>Number of patients</i>	■	■	■	■	■
<i>Total cost of treatment with Constella</i>	■	■	■	■	■
Budget impact analysis	2014	2015	2016	2017	2018
Yearly additional cost if Constella is reimbursed	800 601	1 617 214	2 450 079	3 299 440	3 748 988

Søkers beregning i Tabell 7 viser at salg av Constella vil øke fra ca. ■ millioner kroner i 2014 til ca. ■ millioner kroner i 2018 ved innvilget forhåndsgodkjent refusjon. Dette vil medføre en økning i folketrygdens utgifter på ca. 3,8 millioner kroner i året 5, noe som er innenfor bagatellgrensen. Vi anser dette som et plausibelt anslag. Søknaden oppfyller dermed vilkårene i legemiddelforskriften § 14-15 første ledd og Legemiddelverket kan innvilge refusjon.

Med utgangspunkt i at forhåndsgodkjent refusjon kun innvilges for pasienter med alvorlig IBS-C, ikke moderat til alvorlig som omsøkt, vil innvirkningen på Folketrygdens budsjett trolig bli lavere enn vist av søker. Legemiddelverket har imidlertid ikke gjort egne beregninger på dette.

6 KONKLUSJON

Det er sannsynlighetsovervekt for at behandling med linaklotid (Constella) oppfyller kriterier for forhåndsgodkjent refusjon.

Statens legemiddelverk, 20-04-2015

Kristin Svanqvist (e.f.)
Seksjonssjef

Rita Hvalbye
David Mwaura
Saksbehandlere

REFERANSER

1. Norsk Legemiddelhåndbok. Irritabel tarm-syndrom. 2015.
2. MacDougall JE, MacKinnon DP, Lavins BJ, Lembo A, Shiff SJ, Schneier H, et al. Sa1098 Mediation Analysis Supports a Direct Effect of Linaclotide on Relief of Abdominal Pain Independent of Constipation Improvement. *Gastroenterology*. 2012;142(5):S-215-S-6.
3. Vandvik PO, Lydersen S, Farup PG. Prevalence, comorbidity and impact of irritable bowel syndrome in Norway. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2006;41(6):650-6.
4. Hovde Ø. Spesialist i gastroenterologi, Sykehuset Innlandet, Gjøvik. 2014.
5. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale Linaklotid (Constella). 2012.
6. Rao AS, Wong BS, Camilleri M, Odunsi-Shiyanbade ST, McKinzie S, Ryks M, et al. Chenodeoxycholate in females with irritable bowel syndrome-constipation: a pharmacodynamic and pharmacogenetic analysis. *Gastroenterology*. 2010;139(5):1549-58. e1.
7. Chey WD, Lembo AJ, Lavins BJ, Shiff SJ, Kurtz CB, Currie MG, et al. Linaclotide for irritable bowel syndrome with constipation: a 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety. *The American journal of gastroenterology*. 2012;107(11):1702-12.
8. Quigley E, Tack J, Chey W, Rao S, Fortea J, Falques M, et al. Randomised clinical trials: linaclotide phase 3 studies in IBS-C—a prespecified further analysis based on European Medicines Agency-specified endpoints. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2013;37(1):49-61.
9. Dolan P, Jones-Lee M. The time trade-off: a note on the effect of lifetime reallocation of consumption and discounting. *Journal of Health Economics*. 1997;16(6):731-9.
10. Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, Ganae-Motan ED, Potts R, Fallon MT. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC: CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *Journal of pain and symptom management*. 2010;39(2):167-79.
11. Finnerup N, Grydehøj J, Bing J, Johannesen IL, Biering-Sørensen F, Sindrup S, et al. Levetiracetam in spinal cord injury pain: a randomized controlled trial. *Spinal cord*. 2009;47(12):861-7.
12. Farrar JT, Young JP, LaMoreaux L, Werth JL, Poole RM. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain*. 2001;94(2):149-58.
13. Spiegel B, Harris L, Lucak S, Mayer E, Naliboff B, Bolus R, et al. Developing valid and reliable health utilities in irritable bowel syndrome: results from the IBS PROOF Cohort. *The American journal of gastroenterology*. 2009;104(8):1984-91.
14. Gralnek IM, Hays RD, Kilbourne A, Naliboff B, Mayer EA. The impact of irritable bowel syndrome on health-related quality of life. *Gastroenterology*. 2000;119(3):654-60.
15. Frank L, Kleinman L, Rentz A, Ciesla G, Kim JJ, Zacker C. Health-related quality of life associated with irritable bowel syndrome: comparison with other chronic diseases. *Clinical therapeutics*. 2002;24(4):675-89.
16. Pace F, Molteni P, Bollani S, Sarzi-Puttini P, Stockbrügger R, Porro GB, et al. Inflammatory bowel disease versus irritable bowel syndrome: a hospital-based, case-control

study of disease impact on quality of life. Scandinavian journal of gastroenterology. 2003;38(10):1031-8.

17. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. Gastroenterology. 2006;130(5):1377-90.

18. Wilson S, Roberts L, Roalfe A, Bridge P, Singh S. Prevalence of irritable bowel syndrome: a community survey. British Journal of General Practice. 2004;54(504):495-502.