



Refusjonsrapport

Metylnaltrekson (Relistor) til behandling
av opioidindusert forstoppelse.

Vurdering av søknad om
forhåndsgodkjent refusjon § 2

09-05-2011

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 representerer 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 metylnaltrekson (Relistor) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2.

Medisinsk godkjent indikasjon:

Behandling av opioidindusert forstoppelse hos pasienter med langtkommen sykdom som får palliativ behandling, når respons på vanlig avførende behandling ikke har vært tilstrekkelig.

Denne rapporten og refusjonsvurderingen gjelder kun for bruk innenfor palliativ behandling i livets slutfase.

Bakgrunn:

Sterke opioider er mye benyttet ved sterke smerter innenfor en rekke lidelser, og er viktigste analgetika ved kreftrelaterte smerter. De viktigste bivirkningene av opioider i kronisk smertebehandling er forstoppelse, tretthet/søvnighet, munntørrehet, kvalme og oppkast (1).

Opioidindusert forstoppelse er svært vanlig hos kreftsyke pasienter. Obstipasjon forekommer hos 50-60 % av pasienter med langtkommen kreftsykdom (2). Det er imidlertid ofte flere andre samtidige årsaker til forstoppelse i denne pasientgruppen, bl.a. bruk av legemidler med antikolinerg virkning, metabolske forstyrrelser, lite fysisk aktivitet og redusert væske og fødeinntak.

Relistor er en vandig injeksjonsvæske (subkutan injeksjon) som inneholder 12 mg metylnaltrekson/0,6 ml hetteglass. Metylnaltrekson bromid er et derivat av μ -opioidreseptorantagonisten naltrekson som motvirker den perifere effekter av opioider, uten å påvirke de sentrale smertestillende egenskapene til opioidene. Opioideffekten i tarmen oppheves slik at normale tarmbevegelser opprettholdes eller kommer i gang. Metylnaltrekson gis når respons på vanlig avførende behandling har vært utilstrekkelig, og *i tillegg til* vanlig, forebyggende laksantiabehandling (3).

Søknaden fra Pfizer bygger på en helseøkonomisk analyse utført av Kunnskapssenteret i 2009 på bestilling fra Helsedirektoratet (4). Søker har ikke sendt inn en egen modell, men basert seg på resultater og sensitivitetsanalyser fra denne rapporten.

Rapporten har følgende problemstilling: Hva er effekt, sikkerhet, kostnadseffektivitet og etiske utfordringer med bruk av metylnaltrekson som adjuvant behandling for forstoppelse hos pasienter i palliativ kreftbehandling? Hovedkonklusjonen til Kunnskapssenteret er: "Vår oppsummering tyder på at metylnaltrekson er mer effektivt enn placebo på igangsetting av

avføring. Fra et etisk perspektiv kan metylnaltrekson bidra til å gi pasienter i en svært vanskelig livssituasjon og klinisk personale en bedre hverdag. Resultatet av vår helseøkonomiske analyse antyder at metylnaltrekson ikke er spesielt kostnadseffektivt, men resultatet bygger på usikre data og må således tolkes med forsiktighet”(4).

Med utgangspunkt i to randomiserte, kontrollerte fase III studier der metylnaltrekson er sammenlignet med placebo, har Kunnskapssenteret utarbeidet en modell og helseøkonomisk analyse som konkluderer med at forholdet mellom kostnad og helsenytte er høy dersom man legger til grunn et doseringsintervall på 2 dager for metylnaltrekson. Det er grunn til å tro at doseringsintervallet er sjeldnere i klinisk praksis, hver 3-4 dag. Sensitivitetsanalyser utført av Kunnskapssenteret viser at man ved en slik antagelse får en kostnadseffektivitetsratio som er lavere. Det er imidlertid enkelte urealistiske antagelser i modellen til Kunnskapssenteret som har stor innflytelse på resultatet:

- antagelse om at til tross for igangsetting av avføring med klyster eller lignende hver annen dag, har pasienten kontinuerlig forstoppelsessymptomer
- kostnader forbundet med medikamentell ”redning”
- doseringshyppighet

Basert på Legemiddelverkets scenario der:

- igangsetting av avføring gir noe tid som ikke-forstoppet (medfører høyere kostnad/QALY),
- doseringshyppigheten reduseres til hver 3. dag (medfører lavere kostnad/QALY), og
- kun legemidler som benyttes til igangsetting av avføring i aktuell populasjon tas med i kostnadene for ”redning” (medfører høyere kostnad/QALY)

vil metylnaltrekson ha en kostnad per QALY som ligger mellom 1,2 og 2 millioner kroner sammenlignet med placebo avhengig av hvilken nytteverdi som legges til grunn for tilstandene ”forstoppet” og ”ikke forstoppet”. Legemiddelverket er dessuten kritisk til at placebo, og ikke andre, vanlige avføringsmidler som klyster eller stikkpiller, benyttes som komparator i analysen.

Legemiddelverket har også vurdert kostnadseffektiviteten til metylnaltrekson benyttet til kun de pasienter som ikke får effekt av klyster eller andre medikamenter for å igangsette avføring, dvs at de har behandlingsrefraktær opioidindusert obstipasjon. I et slikt scenario vil digital fjerning av impaktert faeces kunne være komparator.

Det er tatt utgangspunkt i en sensitivitetsanalyse av Kunnskapssenteret som gir en kostnad per QALY på 465.000 NOK, der det er forutsatt dosering hver 3. dag, at ”rescue” behandling gir 1 dag symptomfri tid og 2 dager med symptomer, at kostnad for ”rescue” (komparator) er 94 NOK og at livskvalitetsforskjellen mellom forstoppet og ikke forstoppet tilstand er 0,3.

Forutsetninger:

- effekten av metylnaltrekson på opioidindusert forstoppelse i pasientgruppen som ikke kommer til mål med vanlig, medikamentell behandling for å indusere avføring (klyster/stikkpiller), er ikke dårligere enn effekten vist i de innsendte kliniske studiene
- digital fjerning av kompaktert faeces vil gi lindring av symptomer i en viss tid, f.eks 1 dag uten symptomer og 2 dager med symptomer i løpet av en tredagers periode
- Kostnad ved digital fjerning vil være høyere enn 94 NOK

Med disse forutsetningene mener Legemiddelverket det er sannsynlighetsovervekt for at behandlingen er kostnadseffektiv (se pkt 3.3.2).

Resultat:

Legemiddelverket har tatt hensyn til alvorlighetsaspektet for den aktuelle pasientgruppen, og at legemidlet gis som palliativ behandling til pasienter med sterke smerter som er i terminal fase med kort forventet levetid. Det er videre tatt hensyn til usikkerheten knyttet til nyttegevinsten, doseringsfrekvensen og samfunnets betalingsvillighet. Legemiddelverket mener at Relistor bør innvilges refusjon for de pasienter som først har benyttet tilstrekkelig medikamentell behandling for å igangsette avføring, og til tross for dette fortsatt har opioidindusert forstoppelse.

Vedtak:

Legemiddelverket har vedtatt at metylnaltrekson innvilges forhåndsgodkjent refusjon fra 1. juni 2011 med følgende refusjonsinformasjon:

Refusjonsberettiget bruk:

Behandling av opioidindusert forstoppelse hos pasienter med langtkommen sykdom som får palliativ behandling, når respons på vanlig avførende behandling ikke har vært tilstrekkelig.

Refusjonskoder:

ICPC			ICD		
Kode	Tekst	Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
-90	Palliativ behandling i livets slutfase	136, 200	-90	Palliativ behandling i livets slutfase	136, 200

Vilkår:

- 136 Refusjon ytes selv om legemidlet skal brukes i mindre enn tre måneder.
200 Refusjon ytes kun til pasienter som ikke har tilstrekkelig avførende effekt av eksempelvis tablett, stikkpiller eller klyster.

INNHOLDSFORTEGNELSE

FORORD	2
OPPSUMMERING	3
SØKNADSLOGG	7
1 BAKGRUNN	7
1.1 PROSESS	7
1.2 OPIOIDINDUSERT OBSTIPASJON	7
1.3 BEHANDLING	8
1.3.1 Behandling med metylnaltrekson (Relistor)	8
1.3.2 Valg av komparator	9
1.3.3 Behandling med komparator	9
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR METYLNALTREKSON (RELISTOR)	10
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE STUDIER	10
2.2 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV TILSENDET KLINISK DOKUMENTASJON	11
2.2.1 Relevans for refusjonssøknaden	11
2.2.2 Kvalitet	12
2.2.3 Oppsummering	12
3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV METYLNALTREKSON (RELISTOR)	13
3.1 MODELL- OG METODEAPPARAT	13
3.1.1 Analysemodell.....	13
3.1.2 Effekt, bivirkninger og helsenytt	13
3.1.3 Kostnader	14
3.1.4 Resultater og sensitivitetsanalyser	15
3.2 KRITISK VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE	15
3.2.1 Relevans av analysen mht PICO.....	15
3.2.2 Modellstruktur	16
3.2.3 Effekt- og helsenyttedata.....	16
3.2.4 Kostnadsdata	17
3.3 TILPASNING AV KUNNSKAPSSENTERETS ANALYSE	17
3.3.1 Metylnaltrekson som alternativ til klyster/stikkpiller for å indusere avføring.....	17
3.3.2 Metylnaltrekson benyttet når klyster/stikkpiller ikke har effekt	19
4 DISKUSJON	20
5 BUDSJETTKONSEKVENSER	21
6 KONKLUSJON	23
REFERANSER	24

SØKNADSLOGG

Refusjonssøker:	Pfizer AS (Wyeth AS)		
Preparat:	Relistor		
Virkestoff:	Metylnaltrekson		
Indikasjon:	Behandling av opioidindusert forstoppelse hos pasienter med langtkommen sykdom som får palliativ behandling, når respons på vanlig avførende behandling ikke har vært tilstrekkelig.		
ATC-nr:	A06A H01		
Søknadsprosess:	Søknad mottatt Statens legemiddelverk:	10-05-2010	
	Saksbehandling startet:	17-05-2010	
	Opphold i saksbehandlingen:	118 dager	
	Vedtak fattet:	09-05-2011	
	Saksbehandlingstid:	239 dager	

1 BAKGRUNN

1.1 Prosess

Søknaden fra Pfizer bygger på en helseøkonomisk analyse utført av Kunnskapssenteret i 2009 på bestilling fra Helsedirektoratet (4). Pfizer har gitt utfyllende opplysninger på forespørsel fra Legemiddelverket. Legemiddelverket har i løpet av saksbehandlingen også vært i kontakt med Kunnskapssenteret og fått utført en scenarionalyse med input verdier som synes mest realistiske.

1.2 Opioidindusert obstipasjon

Sterke opioider er mye benyttet ved sterke smerter innenfor en rekke lidelser, og er viktigste analgetika ved kreftrelaterte smerter. De viktigste bivirkningene av opioider i kronisk smertebehandling er forstoppelse, tretthet/søvnighet, munntørrhet, kvalme og oppkast (1).

Forstoppelse er svært vanlig hos kreftsyke pasienter. Forstoppelse forekommer hos 50-60 % av pasienter med langtkommen kreftsykdom (2). Det er imidlertid ofte flere samtidige årsaker til forstoppelse i denne pasientgruppen, bl.a. bruk av legemidler med antikolinerg virkning, opioider, metabolske forstyrrelser, lite fysisk aktivitet og redusert væske og fødeinntak.

Søknaden gjelder kun bruk til palliativ behandling av opioidindusert forstoppelse i livets slutfase. Det er hovedsakelig kreftpasienter som inngår i denne gruppen i dag. Vanlige laksantia har forhåndsgodkjent refusjon for palliativ behandling i livets slutfase.

Opioidindusert obstipasjon til denne pasientgruppen tilfredsstiller legemiddelforskriftens § 14-3 faglige kriterier mht alvorlighet.

Det er vanskelig å si sikkert hvor lang levetid som gjenstår for pasienter som får palliativ smertebehandling. *Kriteriet mht langvarighet i legemiddelforskriftens § 14-3 anses vanligvis å være oppfylt for palliativ behandling av pasienter i livets slutfase.*

1.3 Behandling

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for palliasjon i kreftomsorgen (5) angir at obstipasjon hos kreftpasienter er hyppig, og oftest vil oppleves som svært belastende, slik at vår holdning bør være aktivt forebyggende. Dette gjelder spesielt i tilfeller hvor det foreligger kjente predisponerende faktorer eller der det benyttes medikamenter med klart obstiperende virkning, først og fremst opioider. Det hevdes videre at det er feil å forskrive opioider uten samtidig å starte medikamentell obstipasjonsprofylakse (unntak er pasienter med en kronisk diarétilstand eller ileostomi samt døende pasienter).

Som profylakse benyttes i stor grad bløtgjørende, smørende eller volumøkende midler som laktulose og makrogol, evt. flytende parafin eller ispaghula. Rikelig væskeinntak er nødvendig for optimal virkning. Tarmstimulerende midler som natriumpikosulfat, bisakodyl eller sennaglykosider kan også benyttes. Disse kombineres som regel med bløtgjørende, smørende eller volumøkende midler.

Behandling av manifest, refraktær obstipasjon (dvs. obstipasjon som ikke responderer på vanlige tiltak) hos en kreftpasient kan være svært utfordrende og kan kreve sykehusinnleggelse og intensiv tarmtømming over flere dager (5). Klyster, perorale tarmtømmingsmidler eller digital fjerning av impaktert faeces kan være nødvendig.

Ved behandlingsrefraktær, opioidindusert obstipasjon kan opioidantagonister som nalokson eller metylnaltrekson benyttes. Om konservative tiltak ikke er tilstrekkelige, må invasiv intervensjon vurderes (5).

1.3.1 Behandling med metylnaltrekson (Relistor)

Metylnaltrekson bromid er et derivat av μ -opioidreseptorantagonisten naltrekson. I motsetning til naltrekson, er metylnaltrekson et kvartært amin som har lavere lipidløselighet, og substansen passerer ikke blod-hjerne barrieren. Metylnaltrekson kan derfor motvirke perifere effekter av opioider, uten å påvirke de sentrale smertestillende egenskapene til opioidene. Opioideffekten i tarmen oppheves slik at normale tarmbevegelser opprettholdes eller kommer i gang.

Relistor er en vandig injeksjonsvæske beregnet på subkutan injeksjon som inneholder 12 mg metylnaltrekson/0,6 ml hetteglass. Anbefalt dose er 8 mg (0,4 ml) ved kroppsvekt 38-61 kg og 12 mg (0,6 ml) ved kroppsvekt 62-114 kg. Vanlig dosering er én enkeltdose annenhver dag. Doser kan også gis med lengre intervall, etter klinisk behov. Ved kroppsvekt utenfor angitte intervaller gis doser tilsvarende 0,15 mg/kg kroppsvekt (3).

Metylnaltrekson gis når respons på vanlig avførende behandling har vært utilstrekkelig, og *i tillegg til* vanlig laksantiabehandling (3).

Effekt og sikkerhet av metylnaltrekson er vist i to randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier (6, 7) blant pasienter som fikk palliativ behandling og hadde opioidindusert forstoppelse. De fleste hadde en primærdiagnose med uhelbredelig kreft. Andre primærdiagnoser var terminal KOLS/emfysem, kardiovaskulær sykdom/hjertesvikt, Alzheimers sykdom/demens, HIV/AIDS og annen langtkommen sykdom.

I begge studiene opprettholdt pasientene sitt vanlige laksantiaregime. Det primære endepunktet var andel pasienter med avføring uten "rescue" (nødbehandling) innen 4 timer etter den dobbeltblinde dosen av studielegemiddel. Begge studiene viste en signifikant høyere andel av pasientene med avføring innen 4 timer etter administrasjon av metylnaltrekson enn med placebo. Det er også vist i forlengelsesstudier at effekten opprettholdes ved gjentatt dosering (3).

De vanligste bivirkningene til metylnaltrekson er magesmerter, kvalme, flatulens, diaré og svimmelhet (3).

1.3.2 Valg av komparator

Relistor har indikasjon "behandling av opioidindusert forstoppelse". Når metylnaltrekson benyttes for å indusere avføring, slik det illustreres av det primære endepunktet "avføring innen 4 timer", benyttes legemidlet på samme måte som annen medikamentell "nødbehandling", som f.eks. klyster og stikkpiller. Endepunktet fanger ikke opp en kontinuerlig/regelmessig bruk som har til hensikt å normalisere frekvens, konsistens og plager relatert til avføring. Metylnaltrekson burde derfor sammenlignes med nettopp klyster og stikkpiller, og ikke med placebo, slik det er gjort i studiene og videre i den helseøkonomiske analysen.

Bruk av "rescue" medisin, som klyster og stikkpiller, var tillatt i begge studiearmene (dog ikke 4 timer før eller etter administrering av studiemedisin).

1.3.3 Behandling med komparator

Placebo er ikke relevant behandling for pasienter som lider av opioidindusert obstipasjon der vanlige, forebyggende laksantia ikke har ønsket effekt. Situasjonen vil primært forsøkes løst medikamentelt (klyster, stikkpiller eller perorale midler for tarmtømming), deretter vil det kunne være aktuelt med digital fjerning eller invasive tiltak.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR METYLNALTREKSON (RELISTOR)

2.1 Oversikt over relevante studier

Kunnskapscenteret har gjort et systematisk søk for å identifisere randomiserte, kontrollerte studier eller helseøkonomiske studier der metylnaltrekson er benyttet for å behandle kreftpasienter med opioidindusert forstoppelse. To studier ble identifisert:

Tabell 1- Oversikt over studier

	MNTX 301 (6, 8)	MNTX 302 (7, 8)
Design	Randomisert, kontrollert studie. Dobbelblind fase varte 1 dag (1 dose) n= 154 og åpen fase 4 uker, n=147. Deretter 3 mnd åpen forlengelsesstudie, n=21 (301 EXT)	Randomisert, kontrollert studie. Dobbelblind fase varte i 2 uker, n=134. Deretter 3 mnd åpen forlengelsesstudie, n= 82
Pasientpopulasjon	Terminalt syke pasienter med opioidindusert forstoppelse. Om lag 80% kreftpasienter.	Terminalt syke pasienter med opioidindusert forstoppelse. Omlag 60% kreftpasienter.
Intervensjon	Metylnaltrekson 0,15 mg/kg eller 0,30mg/kg. En enkel dose. Åpen fase: metylnaltrekson etter behov. I tillegg: det opprinnelige laksantia regimet	Metylnaltrekson 0,15 mg/kg, dosering hver annen dag i 14 dager. Åpen fase: metylnaltrekson etter behov. I tillegg: det opprinnelige laksantia regimet
Komparator	Placebo I tillegg: det opprinnelige laksantia regimet	Placebo I tillegg: det opprinnelige laksantia regimet
Utfallsmål primært endepunkt	Andel pasienter med "rescue" fri avføring innen 4 timer etter første dose.	Andel pasienter med "rescue" fri avføring innen 4 timer etter første dose. Andel pasienter med "rescue" fri avføring innen 4 timer etter minst to av de fire første doser.
sekundært/eksplorativt	Andel pasienter med "rescue" fri avføring innen 24 timer etter første dose.	Andel pasienter med 3 eller fler "rescue" fri avføringer per uke
Resultat db.blind fase:		
<ul style="list-style-type: none"> andel pasienter med "rescue" fri avføring innen 4 timer etter første dose 	Metylnaltrekson 0,15 mg/kg: 62 %* Metylnaltrekson 0,30 mg/kg: 58 %* Placebo: 13,5 % (*p<0,0001)	Metylnaltrekson 0,15 mg/kg: 48 %* Placebo: 15 % (*p<0,001)
<ul style="list-style-type: none"> andel pasienter med "rescue" fri avføring innen 24 timer etter første dose. 	Metylnaltrekson 0,15 mg/kg: 68 %* Metylnaltrekson 0,30 mg/kg: 64 %* Placebo: 27 % (*p<0,0001)	
<ul style="list-style-type: none"> Andel pasienter med 3 eller fler "rescue" fri avføringer per uke 		Metylnaltrekson 0,15 mg/kg: 68 %* Placebo: 45 % (*p=0,009)

2.2 Legemiddelverkets vurdering av tilsendt klinisk dokumentasjon

2.2.1 Relevans for refusjonssøknaden

Studiepopulasjon i forhold til omsøkt pasientgruppe

Studiepopulasjonen omfatter pasienter med avansert sykdom og opioidindusert obstipasjon med forventet levetid minimum 1 mnd (7) eller 1-6 mnd (6). Populasjonen sammenfaller med omsøkt pasientgruppe, dvs. pasienter i livets slutfase med behov for palliativ behandling.

Intervensjon og komparator i forhold til klinisk praksis

I studiene ble metylnaltrekson benyttet i tillegg til vanlig laksantiabehandling, hvilket er i tråd med anbefalingene i preparatomtalen (3). "Vanlig avførende behandling" må forstås med bakgrunn i de studiene som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen, dvs. fast foreskrevne laksantia, ekskludert "rescue" laksantia (6-8). "Rescue" behandling i studiene er definert som hhv. laksantia brukt ved behov (6), eller som klyster og stikkpille (7).

I studiene, og i den helseøkonomiske analysen (4), sammenlignes metylnaltrekson med placebo. "Rescue" behandling var tillatt i begge studiearmene dersom det var nødvendig når randomisert behandling ikke hadde ønsket effekt. I klinisk praksis vil man benytte "rescue" behandling, i første rekke klyster eller annen tarmtømmende medikamentell behandling, når vanlige, forebyggende laksantia ikke har ønsket effekt. Det er derfor mest relevant å sammenligne metylnaltrekson med annen "rescue" behandling, og ikke med placebo. I studiene var det ikke tillatt å benytte "rescue" behandling 4 timer før eller etter administrasjon av studiemedisin (dette ble definert som non-respons på studiemedisin).

I denne sammenheng, som 1. linje behandling for å igangsette avføring, anses derfor placebo ikke som relevant komparator.

Dosering/frekvens

Dosering i studien var enten 0,15 mg/kg eller 0,30 mg/kg. Da anbefalt dosering er 0,15 mg/kg, er det mest relevant å legge vekt på effekten av denne doseringen. I den åpne forlengelsen av studiene var det mulighet for enten å øke eller redusere dosen. Administrasjon hver annen dag, som i studie MNTX 302, er antagelig hyppigere enn det som anses som nødvendig for å forhindre obstipasjonssymptomer.

I den 28 dager lange åpne delen av studie MNTX 301, der det var tillatt å benytte metylnaltrekson ved behov, men ikke oftere enn hver 24. time, rapporterer Slatkin et al (6) at median doseringsintervall var 3 dager. I henhold til EPAR for metylnaltrekson var doseringsintervallet 3,6 dager i studie 301EXT og 6,0 dager i 302EXT (8).

Resultater (endepunkter)

I begge studiene er primært endepunkt respons 4 timer etter injeksjon. Dette kan være et relevant utfallsmål dersom en pasient er svært plaget med obstipasjon. Dersom man legger til grunn at obstipasjon foreligger ved færre enn 3 avføringer per uke, kan effekt f.eks. innen 24

timer være et like relevant utfallsmål. Metylnaltrekson hadde signifikant bedre effekt enn placebo, både mht avføring innen 4 timer og innen 24 timer.

Påvirkning av opioid dose og smertelindring

Det var ingen signifikant sammenheng mellom baseline opioiddose og avføringsrespons hos metylnaltreksonbromid behandlede pasienter i disse studiene. Median døgndose av opioid var heller ikke vesentlig forskjellig fra baseline hos pasienter behandlet med metylnaltreksonbromid eller hos placebobehandlede pasienter. Det var ingen klinisk relevante endringer i smertevurdering fra baseline hos metylnaltreksonbromid- eller placebobehandlede pasienter. Den 3 mnd åpne forlengelsen av studie MNTX 302 viser at effekten av metylnaltrekson kan opprettholdes uten at smerte-score øker eller at det oppstår opioid abstinens (8).

Bruk av laksantia

Vanlige laksantia skal brukes som basisbehandling av forstoppelse. Selv om metylnaltrekson blir lagt til, vil en del pasienter ikke få effekt av hver dose, og det kan være aktuelt med "rescue" medisin. Det ble vist i den åpne forlengelsen av studie MNTX 302 at klyster ble benyttet blant 31,7 % av pasientene til tross bruk av metylnaltrekson ved behov (8).

Livskvalitet

Det er ikke utført noen måling av livskvalitet i studiene.

Studielengde

Det foreligger kun effekt- og sikkerhetsdata på inntil 3-4 mnd behandling med metylnaltrekson.

2.2.2 Kvalitet

De to fase III studiene inkluderer et relativt lavt antall pasienter, med kun hhv. 102 og 62 pasienter som blir behandlet med metylnaltrekson i de dobbeltblinde delene av studiene. Kunnskapssenteret har vurdert kvaliteten til å være "middels" vha. GRADE (4).

2.2.3 Oppsummering

Metylnaltrekson har vist klinisk dokumentert effekt på opioidindusert forstoppelse blant pasienter i palliativ fase, med raskere effekt enn placebo og effekt på en større andel pasienter når annen "rescue" behandling ikke blir benyttet.

Legemiddelverket konkluderer med at legemiddelforskriftens krav til vitenskaplig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en aktuell pasientpopulasjon, er oppfylt.

3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV METYLNALTRKSON (RELISTOR)

3.1 Modell- og metodeapparat

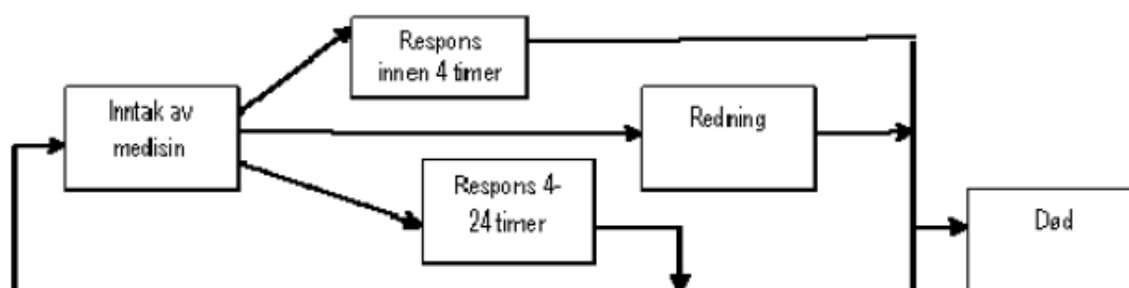
3.1.1 Analysemodell

Den helseøkonomiske analysen utført av Kunnskapssenteret, er basert på en Markov-modell der metylnaltrekson gitt i tillegg til tradisjonelle, forebyggende avføringsmidler sammenlignes med tradisjonelle, forebyggende avføringsmidler alene.

Resultater fra to effektstudier ekstrapoleres og benyttes i modellen for å beregne forskjeller mellom gruppene i kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av ulik mengde symptomfri tid med og uten metylnaltrekson. Ved også å ta behandlingstkostnader med i betraktningen, beregnes tilslutt merkostnad per vunne QALY forbundet med behandlingen.

Modellen består av syklar på en dag, varighet er 120 dager. Metylnaltrekson doseres annenhver dag. Etter inntak av medisin går pasientene til en av tre tilstander: respons innen 4 timer, respons etter 4-24 timer eller redning. De ulike tilstandene innebærer ulik lengde symptomfri tid. Redning innebærer at pasienten behandles med klyster, stikkpiller eller annen type avføringsmiddel enn de har fått tidligere og fører dermed til ekstra kostnader. Pasientene har hele tiden en risiko for å dø.

Figur: Modellstruktur (hentet fra Kunnskapssenterets rapport).



3.1.2 Effekt, bivirkninger og helsenytte

Effektdata er hentet fra den *dobbeltblinde* perioden i to studier (6, 7). Dataene er ekstrapolert til 4 måneder, og ligger til grunn for beregning av symptomfri tid og kvalitetsjusterte leveår. Bivirkninger er ikke inkludert i modellen eller kostnadsberegningene.

Livskvalitet

Kunnskapssenteret fant ingen studier på livskvalitet som omhandler den aktuelle pasientgruppa. Bakgrunnen for verdien er derfor en studie med kreftpasienter som ikke var i palliativ fase, men som hadde gjennomgått kirurgi med kurativ intensjon for kolorektalkreft.

Helserelatert livskvalitet ble målt ved to sykdomsspesifikke og to generiske instrumenter. Forstoppelse var en faktor som påvirket livskvaliteten i studien. Det ble funnet at pasienter uten forstoppelse hadde en nytteverdi på 0,794, mens pasienter med moderat til alvorlig forstoppelse hadde 0,706, dvs. en forskjell på 0,088. I en studie blant friske personer med og uten forstoppelse, var tilsvarende verdier (basert på standard gamble metoden) 1,0 (symptomfri) vs. 0,74 for de med forstoppelsessymptomer. Dvs en forskjell på 0,26.

Med bakgrunn i dette legger Kunnskapssenteret til grunn en forskjell i livskvalitet med og uten forstoppelse på 0,3. De utfører sensitivitetsanalyser med 0,1 og 0,4.

Symptomfri tid

Symptomfri tid er den tiden pasienten ikke er plaget med forstoppelse. I modellen er det antatt ulik lengde med symptomfri tid knyttet til de ulike helsetilstandene, slik at pasienter som for eksempel oppnår effekt innen 4 timer har mer symptomfri tid enn pasienter som først oppnår effekt etter 4-24 timer. Det antas dessuten at pasienter som ”reddes” ikke har noe symptomfri tid overhodet, det vil si at de er forstoppet kontinuerlig.

Tabell 2 Antagelser som ligger til grunn for base case analysen (4)

<i>Spesifikasjon</i>	<i>Base case</i>	<i>Kommentar</i>
Symptomfri tid, respons innen 4 timer (dager)	1,92	Beregnet ut fra 48 timer
Symptomfri tid, respons 4-24 timer (dager)	1,42	Beregnet ut fra 48 timer
Symptomfri tid, redning (dager)	0	
Forskjell i livskvalitet mellom forstoppet og ikke forstoppet (nytteverdi)	0,3	

3.1.3 Kostnader

Pris per dose metylnaltrekson er beregnet med utgangspunkt i priser fra Legemiddelverkets database. Det benyttes priser på AUP-nivå. På bakgrunn av den kliniske studien til Thomas (7), antas det at en viss andel av pasientene hadde behov for økt dose. Analysen inkluderer også kostnader forbundet med ”rescue”-behandling for de pasientene som ikke responderer på metylnaltrekson.

I tillegg til den kostnad som anses som mest sannsynlig, oppgis også en nedre og en øvre kostnad. Disse benyttes i enveis sensitivitetsanalyser. Indirekte kostnader samt kostnader som følge av eventuelle sykehusinnleggelse eller kirurgiske inngrep, er utelatt fra analysen.

Prisene på metylnaltrekson som er benyttet av Kunnskapssenteret er revurdert, men ikke vesentlig endret, etter at rapporten ble publisert. Tabellen under viser gjeldene priser per 29-03-2011.

Tabell 3 Relistor priser pr 29.03.2011

<i>Vare- nummer</i>	<i>Styrke</i>	<i>Mengde</i>	<i>Enhetspris AIP</i>	<i>Enhetspris AUP</i>	<i>Maks AIP</i>	<i>Maks AUP</i>
077215	12 mg	0,6 ml	227,01	330,10	227,01	330,10
094933	12 mg	0,6 ml x 7	227,01	300,11	1 589,06	2 100,80

3.1.4 Resultater og sensitivitetsanalyser

Modellen viser at 120 dager behandling med metylnaltrekson koster omtrent 12 000 kroner mer og gir 0,017 kvalitetsjusterte leveår ekstra sammenlignet med alternativet. Dette gir en kostnad per QALY på 718 000 kr.

I følge Kunnskapssenteret viste enveis sensitivitetsanalyser at resultatene var spesielt sensitive for endringer i livskvalitetsverdier, responstid og kostnad for redning. Analyser viste også at resultatene var nokså sensitive for doseringsfrekvens. Med tre og fire dagers doseringsintervall var kostnad per QALY henholdsvis 465 000 og 362 000 kroner.

3.2 Kritisk vurdering av innsendt økonomisk analyse

3.2.1 Relevans av analysen mht PICO¹

Pasientpopulasjon

Pasientpopulasjonen er i henhold til omsøkt pasientgruppe, og således relevant for analysen.

Intervensjon

Metylnaltrekson benyttes i den legemiddeløkonomiske modellen på samme måte som i den dobbeltblinde delen av studie MNTX302, dvs. med fast dosering hver annen dag (i MNTX 301 ble det gitt kun 1 dose i dobbeltblind del) og som tillegg til tradisjonelle avføringsmidler. Effektdataene er hentet fra disse studiene.

I klinisk praksis er det imidlertid grunn til å tro at metylnaltrekson vil bli gitt med en doseringsfrekvens på 3-4 dager (ref behandlingsmål angitt i Nasjonalt handlingsprogram for palliasjon i kreftomsorgen (5)). Sensitivitetsanalyser viser at med lengre tid mellom hver dosering, blir kostnad per QALY lavere.

Komparator

I den kliniske studien benyttes vanlige forebyggende avføringsmidler i begge studiearmene. Metylnaltrekson gis i behandlingsarmen, og sammenligningsarmen får placebo. Med utgangspunkt i denne studien, har Kunnskapssenteret latt komparator i den legemiddeløkonomiske analysen være vanlige forebyggende avføringsmidler alene. I klinisk praksis mener imidlertid Legemiddelverket at en mer riktig komparator vil være annen rescue-medisin, som vil tilsvare bruken av metylnaltrekson for å sette i gang avføring.

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome

Modellen til Kunnskapssenteret er derfor ikke egnet til å belyse kostnadseffektiviteten av metylnaltrekson i forhold til gjeldende klinisk praksis.

Utfallsmål

Analysen til Kunnskapssenteret har tatt utgangspunkt i effektmålet ”andel pasienter med rescue fri avføring etter 4 timer”, som er benyttet i de kliniske studiene.

Dette kan være et relevant utfallsmål dersom man er ute etter å igangsette avføring raskt. Legemiddelverket er kritisk til relevansen av utfallsmålet når placebo er sammenligningsalternativ. Når utfallsmålet er ”effekt innen 4 timer” bør annen ”rescue” behandling være komparator fremfor placebo.

Analysen kan derfor ikke gi svar på hvorvidt metylnaltrekson er bedre enn andre avføringsmidler benyttet på samme måte, kun hvorvidt metylnaltrekson er bedre enn placebo til å indusere avføring innen 4 timer.

3.2.2 Modellstruktur

Søker har ikke sendt inn en egen modell, men basert seg på Kunnskapssenterets rapport med hensyn til resultater og sensitivitetsanalyser. Modellen er utarbeidet av Kunnskapssenteret på oppdrag fra Helsedirektoratet, men ikke med det for øye at den skulle benyttes til å søke om forhåndsgodkjent refusjon for metylnaltrekson.

3.2.3 Effekt- og helsenyttedata

Med bakgrunn i studiene som Kunnskapssenteret henviser til, der forskjell i livskvalitet som følge av forstoppelse sammenlignet med ingen forstoppelse er henholdsvis 0,088 og 0,26, settes base case verdien til 0,3. Basert på verdiene fra studiene, mener Legemiddelverket det er mulig at en forskjell på 0,3 er for stor. Det er imidlertid vanskelig å vurdere hvorvidt forstoppelse hos pasienter i palliativ fase vil påvirke livskvaliteten i større eller i mindre grad enn hos pasienter med gjennomgått kurativ kirurgi for kolorektalkreft ($\Delta=0,088$), eller hos friske personer ($\Delta=0,26$). Sensitivitetsanalyser viser at resultatene er sensitive for endring i livskvalitetsverdier og at en mindre forskjell vil gi høyere kostnad per QALY.

Det er gjort antagelser om hvor stor del av en tidsperiode på 2 døgn en pasient vil ha livskvalitet som forstoppet og ikke forstoppet, avhengig av om vedkommende får effekt av intervensjonen innen 4 timer, mellom 4-24 timer, eller trenger ”redning”. Det antas at pasientene som reddes vil ha livskvalitet som om de er forstoppet hele tiden i 2 døgn– de er tildelt 0 dager symptomfri tid til tross for ”rescue” behandling hver annen dag. Med andre ord vil de alltid ha livskvalitet som forstoppet. Legemiddelverket legger imidlertid til grunn at pasientene vil ha livskvalitet som ”ikke forstoppet” en viss tid etter at de er blitt ”reddet”, det vil si at de bør tildeles minimum 1 dag med symptomfri tid i løpet av en 2-dagerssyklus. Gitt en doseringsfrekvens på hver 3. dag, kan man for eksempel se for seg at pasientene har to symptomfrie dager før de igjen er obstipert og har behov for ny dose med metylnaltrekson

eller annen "rescue" behandling. Med økt symptomfri tid for "redning", vil forskjellen mellom dette utfallet og de øvrige utfallene (effekt innen 4 timer eller fra 4-24 timer) minske, noe som igjen betyr at kostnad per QALY vil øke.

3.2.4 Kostnadsdata

Analysen inneholder kun legemiddelkostnader, alle andre kostnader, som legebesøk eller sykehusinnleggelse, er utelatt.

Det vil påløpe kostnader til administrering av både metylnaltrekson og medikamentell "redning". Med mindre det er grunn til å anta at forskjellen i administrasjonskostnader er vesentlig forskjellige for de to behandlingene, er det rimelig å se bort fra denne kostnaden.

Basert på den kliniske studien antas det at noen pasienter vil ha behov for en økt dose metylnaltrekson. Kostnaden per dose i analysen er med andre ord noe høyere enn kostnad per anbefalt dose. Legemiddelverket anser det som en rimelig antagelse, som også er konservativ. Kostnaden for metylnaltrekson varierer i sensitivitetsanalyser, og resultatene av analysen ser ut til å være relativt sensitive for dette.

For å finne kostnaden forbundet med redning, er det beregnet gjennomsnittlig pris for et utvalg avføringsmidler. Enkelte av legemidlene inkludert i analysen, skal imidlertid kun benyttes som tarmtømming før kirurgi, koloskopi eller røntgenundersøkelser (Laxabon og Phosphoral). Disse legemidlene har ikke indikasjon ved obstipasjon og burde etter Legemiddelverkets syn ikke vært inkludert i beregningen av gjennomsnittspris. Kostnaden for disse legemidlene er høyere enn for de andre legemidlene og trekker dermed gjennomsnittskostnaden vesentlig opp. Ved å ta med kun de legemidlene som er mest aktuelle for å igangsette avføring (Dulcolax, Microlax, Klyx og Movicol), går gjennomsnittsprisen ned til rundt 35 kr per dose. Følgelig tror Legemiddelverket at legemiddelkostnaden for redning er overestimert i analysen. I sensitivitetsanalyser varierer kostnaden for redning fra laveste til høyeste mulige kostnad (2 kr til 403 kr), noe som gir resultater på henholdsvis 801 000 til 550 000 kr per QALY. Tatt i betraktning den store variasjonen i sensitivitetsanalysene (flere hundre prosent endring), ser imidlertid ikke resultatene av analysen ut til å være spesielt sensitive for kostnad ved redning, og overestimeringen har sannsynligvis dermed liten betydning.

3.3 Tilpasning av Kunnskapssenterets analyse

3.3.1 *Metylnaltrekson som alternativ til klyster/stikkpiller for å indusere avføring ("1. linje behandling")*

Refusjonssøker har enkelte kommentarer til Kunnskapssenterets analyse for å vise at med bruk av metylnaltrekson i henhold til klinisk praksis, vil den aktuelle kostnadseffektiviteten av metylnaltrekson være vesentlig bedre enn det som fremgår av base case til Kunnskapssenteret (som er 718.000 kr/QALY).

- Det er ikke tatt hensyn til at det i placebo-armen vil være behov for større doser av rescue-midler enn det normaldose tilsier, og at merkostnaden med metylnaltrekson ville vært mindre dersom man tok hensyn til dette.
- Kostnader til sykehusinnleggelse er ikke inkludert i analysen. Inklusjon av disse vil gi lavere kostnad per QALY. Refusjonssøker har ikke gjort noe overslag over hyppighet av sykehusinnleggelse som følge av opioidindusert forstoppelse.
- I praksis doseres ikke metylnaltrekson så ofte som annenhver dag, og dosering hver 3-3,5 dag er mer realistisk. Resultatene er svært sensitive for endring i doseringsfrekvens. Kunnskapssenteret har gjort sensitivitetsanalyser som viser at kostnadseffektiviteten bedres betraktelig med lavere doseringsfrekvens.

Legemiddelverket er enig med søker i at enkelte antakelser i Kunnskapssenterets rapport ikke er relevante i den aktuelle sammenhengen. Spesielt viktig er antagelsen om doseringsfrekvens. Også i følge nasjonalt handlingsprogram for palliasjon i kreftomsorgen, er avføring 2-3 ganger per uke et adekvat behandlingsmål for de fleste pasienter (5). I tillegg har Legemiddelverket kommentert antagelsene om symptomfri tid, kostnad for redning og livskvalitetsverdier i kapittel 3.2.

Enkelte av parameterne vil gi en økning i kostnad per QALY i forhold til Kunnskapssenterets base case analyse, andre vil gi en reduksjon. Hvilken vei resultatene vil gå i et scenario der alle faktorene inkluderes var vanskelig å si uten tilgang til modellen. Kunnskapssenteret ble derfor forespurt om å utføre ekstra analyser for Legemiddelverket. I de nye analysene ble det antatt dosering hver 3. dag, at redning gir to dager uten symptomer og en dag med og at kostnad ved redning er 35 kr. Analysene ble gjort både med livskvalitetsforskjell på 0,2 og 0,3. Øvrige antagelser var som i Kunnskapssenteret base-case-analyse.

Tabell 4 Legemiddelverkets scenario

<i>Spesifikasjon</i>	<i>Base case</i>	<i>Legemiddelverkets scenario</i>
Doseringsfrekvens (dager mellom dosering)	2	+1
Symptomfri tid, respons innen 4 timer (dager)	1,92	+1
Symptomfri tid, respons 4-24 timer (dager)	1,42	+1
Symptomfri tid, redning (dager)	0	+2
Forskjell i livskvalitet mellom forstoppet og ikke forstoppet (nytteverdi)	0,3	0,2
Kostnad for redning (NOK)	94,1	35

Oppsummering

Kunnskapssenterets analyse viser en kostnad per QALY i overkant av 700 000 NOK. Med Legemiddelverkets antagelser, ble kostnad per QALY beregnet til mellom 1,2 og 2 millioner kroner dersom metylnaltrekson benyttes som alternativ til klyster og stikkpiller som 1. linje

behandling for å igangsette avføring. Dette er et nivå som ikke kan anses som kostnadseffektivt. Det må understrekes at resultatene er svært usikre.

3.3.2 Metylnaltrekson benyttet når klyster/stikkpiller ikke har effekt ("2. linje behandling")

Ikke alle pasienter i palliativ fase med opioidindusert obstipasjon har tilstrekkelig effekt av klyster, stikkpiller eller lignende, og denne sårbare pasientgruppen har begrenset med andre aktuelle alternativer. Legemiddelverket har derfor valgt å se nærmere på kostnadseffektiviteten av metylnaltrekson ved 2. linje behandling.

Gitt at metylnaltrekson kun benyttes for å igangsette avføring hos pasienter med opioidindusert obstipasjon som ikke har effekt av eller ikke kan benytte annen medikamentell behandling, vil relevant komparator i en analyse kunne være for eksempel digital fjerning av impaktert faeces. Kunnskapssenterets opprinnelige modell kan til en viss grad kaste lys over kostnadseffektiviteten ved et slikt scenario dersom følgende forutsetninger legges til grunn:

- effekten av metylnaltrekson på opioidindusert forstoppelse i pasientgruppen som ikke kommer til mål med vanlig, medikamentell behandling for å indusere avføring (klyster/stikkpiller), er ikke dårligere enn effekten vist i de innsendte kliniske studiene
- digital fjerning av kompaktert faeces vil gi lindring av symptomer i en viss tid, for eksempel 1 dag uten symptomer og 2 dager med symptomer i løpet av en tredagers periode

Antagelsene vil sammenfalle med Kunnskapssenterets sensitivitetsanalyse som gir en kostnad per QALY på 465.000 NOK:

Tabell Forutsetninger sensitivitetsanalyse

<i>Spesifikasjon</i>	<i>Base case</i>	<i>Kunnskapssenterets sensitivitetsanalyse</i>
Doseringsfrekvens (dager mellom dosering)	2	+1
Symptomfri tid, respons innen 4 timer (dager)	1,92	+1
Symptomfri tid, respons 4-24 timer (dager)	1,42	+1
Symptomfri tid, redning (dager)	0	+1
Forskjell i livskvalitet mellom forstoppet og ikke forstoppet (nytteverdi)	0,3	0,3
Kostnad for redning (NOK)	94,1	94,1

Faktorer som trekker i retning av at ICER er høyere:

- det er lagt til grunn en livskvalitetsforskjell på 0,3, og denne kan være overestimert

Faktorer som trekker i retning av at ICER er lavere:

- digital fjerning innebærer ressursbruk i form av helsepersonell, og har en høyere kostnad enn administrering av "rescue" medisin (94 NOK i base case).
- det er ikke tatt hensyn til at det kan være behov for sykehusinnleggelse for en liten andel av pasientene som ikke får effekt av medikamentell behandling for å igangsette avføring.

Dersom alminnelige medikamenter for å igangsette avføring ikke har effekt, antar Legemiddelverket at digital fjerning er et relevant sammenligningsalternativ. Digital fjerning forventes å kunne ha samme effekt på symptomer som i scenarioet over, dvs. 1 dag uten symptomer og to dager med symptomer i løpet av en 3 dagers periode. Tiltaket antas å innebære bruk av sykepleier i minimum ½ time, og kostnadene ved dette vil være høyere enn 94 NOK (som er "kostnad for redning" i sensitivitetsanalysen). Disse faktorene tilsier en kost per QALY lavere enn 465.000 NOK.

Det er fortsatt usikkerhet knyttet til forskjell i livskvalitet mellom forstoppet og ikke forstoppet tilstand (på 0,2 vs. 0,3). I Kunnskapssenterets analyse gir en reduksjon av livskvalitetsforskjellen fra 0,3 til 0,2 en økning av kostnad per QALY på ca 300.000 NOK.

Oppsummering

Etter en totalvurdering mener Legemiddelverket at kostnadene ved bruk av metylnaltrekson står i et rimelig forhold til den behandlingmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling når det gjelder pasienter i livets slutfase som fortsatt plages med opioidindusert forstoppelse etter at tilstrekkelige andre medikamentelle tiltak for å igangsette avføring er forsøkt. Det antas at betalingsvilligheten for denne pasientgruppen er høyere enn for de fleste andre pasientgrupper.

Samlet sett mener derfor Legemiddelverket at det faglige kriteriet om kostnadseffektivitet er oppfylt som 2. linje behandling, dvs. for de pasienter som har behandlingsrefraktær opioidindusert obstipasjon.

4 DISKUSJON

Etter Legemiddelverkets vurdering er vilkårene for refusjon oppfylt med hensyn til alvorlighet, langvarighet og effekt. Det er imidlertid ikke vist at kostnadene ved behandlingen står i et rimelig forhold til behandlingmessig verdi og i forhold til kostnader med alternativ behandling når metylnaltrekson benyttes i tilfeller der vanlige medikamentelle tiltak som klyster eller stikkpiller vil ha effekt.

Legemiddelverket har også vurdert kostnadseffektiviteten til metylnaltrekson benyttet til kun de pasienter som ikke får effekt av klyster eller andre medikamenter for å igangsette avføring, dvs at de har behandlingsrefraktær opioidindusert obstipasjon. Legger man til grunn antagelsene som nevnt under pkt 3.3.2, vil det være sannsynlighetsovervekt for at

behandlingen er kostnadseffektiv. Etter en totalvurdering mener vi at kostnadene ved bruk av metylnaltrekson står i et rimelig forhold til den behandlingsmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

Legemiddelverket har tatt hensyn til alvorlighetsaspektet for den aktuelle pasientgruppen, og at legemidlet gis som palliativ behandling til pasienter med sterke smerter som er i terminal fase med kort forventet levetid. Det er videre tatt hensyn til usikkerheten knyttet til nyttegevinsten, doseringsfrekvensen og samfunnets betalingsvillighet. Legemiddelverket innvilger refusjon for de pasienter som først har benyttet tilstrekkelige medikamentell behandling for å igangsette avføring, og til tross for dette fortsatt har opioidindusert forstoppelse.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Pfizer anfører at innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon for metylnaltrekson kun vil få marginale konsekvenser for folketrygdens budsjett. Dette begrunnes med at så lenge pasienten er innlagt i institusjon, vil det være institusjonen som betaler, utenfor institusjon vil alle pasientene som søker, få innvilget individuell refusjon. Forhåndsgodkjent refusjon vil dermed gi konsekvenser for legemiddelbudsjettet kun for de pasienter som ellers ikke ville søkt om individuell refusjon.

Pfizer gjør ikke noe anslag på hvor store konsekvensene faktisk vil være, og under presenteres Legemiddelverkets egne beregninger av budsjettkonsekvenser. Følgende antagelser ligger til grunn for analysen:

- I følge tall presentert av Pfizer, hentet fra Reseptregisteret, omsatte metylnaltrekson for 2 155 455 kroner i 2009. Med utgangspunkt i dette, samt Pfizers eget anslag på omsetning på 7-8 millioner kroner om fem år, har Legemiddelverket gjort antagelser om årlig vekst i omsetning frem til år 2016. Det antas at omsetningen vil være økende, samtidig som økningen vil være avtagende. Omsetningen i 2016 vil da være i underkant av 7,6 millioner kroner.
- Det skal kun beregnes budsjettkonsekvenser for den forskrivningen som skjer utenfor institusjon. I følge Pfizer sine tall, var andelene for forskrivning i og utenfor institusjon henholdsvis 0,56/0,44. Legemiddelverket har antatt lik fordeling i 2010 som i 2009, men at andelen forskrivning utenfor institusjon vil øke i fremtiden som konsekvens av at forhåndsgodkjent refusjon innvilges.
- Pasientenes egenandel skal holdes utenfor budsjettberegningene. Legemiddelverket har antatt at egenandelen er 10 %. Dette er trukket fra i beregningene.
- Individuell refusjon skal trekkes fra. Legemiddelverket antar at all forskrivning på blå resept i 2009 var på individuell refusjon. I tråd med føringer fra Helse- og omsorgsdepartementet, er fratrukket for individuell refusjon holdt på samme nivå

gjennom hele perioden. Ved en eventuell fremskrivning av individuell refusjon, ville budsjettkonsekvensene blitt mindre.

Med disse antagelsene vil konsekvensene for Folketrygdens legemiddelbudsjett være i underkant av 3,7 millioner kroner i 2016. Innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon for metylnaltrekson vil med andre ord ikke føre til at bagatellgrensen overskrides.

Legemiddelverket understreker at beregningene er svært usikre.

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Årlig vekst	1,24	1,24	1,22	1,20	1,18	1,16	1,14
Andel utenfor institusjon	0,44	0,55	0,57	0,60	0,63	0,65	0,68
Total omsetning	2 672 764	3 314 228	4 043 358	4 852 029	5 725 394	6 641 458	7 571 262
Institusjon	1 498 327	1 491 402	1 738 644	1 940 812	2 118 396	2 324 510	2 422 804
Utenfor institusjon	1 174 437	1 822 825	2 304 714	2 911 218	3 606 999	4 316 947	5 148 458
Fratrukket egenandel	1 056 994	1 640 543	2 074 242	2 620 096	3 246 299	3 885 253	4 633 612
Individuell refusjon	947 127	947 127	947 127	947 127	947 127	947 127	947 127
Budsjettvirkning		693 416	1 127 115	1 672 969	2 299 172	2 938 126	3 686 485

6 KONKLUSJON

Legemiddelverket mener at det er sannsynlighetsovervekt for at Relistor (metylnaltrekson) oppfyller de faglige kriterier for forhåndsgodkjent refusjon ved behandling av pasienter i livets slutfase som har opioidindusert obstipasjon når preparatet gis til pasienter som ikke får effekt av eller ikke kan benytte klyster, stikkpiller eller andre tilsvarende medikamenter for å indusere avføring.

Statens legemiddelverk, 09-05-2011

Kristin Svanqvist (e.f.)
seksjonssjef

Janicke Nevjar
forsker

Christina Kvalheim
seniorrådgiver

REFERANSER

1. Kongsgaard U, Kaasa S, Dale O, Ottesen S, Nordøy T, Hessling SE, et al. Lindring av smerter hos kreftpasienter. Rapport fra Kunnskapssenteret nr 09 - 2005. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2005.
2. Retningslinjer for symptomlindrende behandling. Norsk forening for palliativ medisin; 2007.
3. Preparatomtale Relistor. 2009.
4. Movik E, Ringerike T, Linnestad KK, Hofmann B, Harboe I, Klemp M. Metylnaltrekson ved forstoppelse i kreftbehandling. Rapport fra Kunnskapssenteret nr 23-2009. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2009.
5. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for palliasjon i kreftomsorgen. IS-1529: Sosial- og helsedirektoratet; 2010.
6. Slatkin N, Thomas J, Lipman AG, Wilson G, Boatwright ML, Wellman C, et al. Methylnaltrexone for treatment of opioid-induced constipation in advanced illness patients. *J Support Oncol.* 2009;7(1):39-46.
7. Thomas J, Karver S, Cooney GA, Chamberlain BH, Watt CK, Slatkin NE, et al. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med.* 2008;358(22):2332-43.
8. Assessment report for Relistor, EMEA/CHMP/10906/2008. European Medicines Agency; 2008.