

Hurtig metodevurdering

Truberzi (eluksadolin) til behandling av irritabel tarmsyndrom med diaré.

Vurdering av søknad om
forhåndsgodkjent refusjon § 2

03-11-2017

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. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos søkeren. Analysen av kostnadseffektivitet utføres av søkeren og skal legges ved søknaden.

Legemiddelverket vurderer relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

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.

Metodevurderingene av legemidler understøtter kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring av legemidler på forhåndsgodkjent refusjon. Legemiddelverket har vedtaksmyndighet i dette systemet så lenge budsjettvirkningen ved innføring er under bagatellgrensen.

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

Bakgrunn

Truberzi er et legemiddel til behandling av irritable tarmsyndrom med diaré (IBS-D). Den generelle kliniske effekten ved behandling av irritable tarmsyndrom med diaré er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 6000 pasienter med alvorlig irritable tarmsyndrom med diaré er aktuelle for behandling med Truberzi hvert år i Norge. Legemiddelverkets vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Allergan.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Allergan har utført to fase III studier av eluksadolin mot placebo. Legemiddelverket vurderer at placebo er relevant som komparator i norsk klinisk praksis for pasienter med alvorlig IBS-D. Eluksadolin har vist signifikant bedre effekt mot irritable tarmsyndrom med diaré sammenlignet med placebo.

Legemiddelverket mener at effekten er tilstrekkelig dokumentert.

Langvarighet

Alvorlig irritable tarmsyndrom med diaré kan medføre risiko for gjentatt behandling over en lang periode.

Legemiddelverket mener at alvorlig irritable tarmsyndrom med diaré oppfyller kriteriet om langvarig behandling i blåreseptforskriften.

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket er av den oppfatning at IBS-D 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.

Legemiddelverket vurderer at irritable tarmsyndrom med diaré oppfyller kriteriet om alvorlighet i blåreseptforskriften kun for pasienter med alvorlig IBS-D som ikke kommer i mål med livsstiltak og loperamid.

Sikkerhet

Legemiddelverket vurderer bivirkningsprofilen for eluksadolin til å være akseptabel.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av eluksadolin står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. Søker har levert analyse både for hele populasjonen med IBS-D og for subgruppen med alvorlig IBS-D, hvor vi mener sistnevnte er den relevante.

I analysen Legemiddelverket mener er mest relevant, med dagens legemiddelpriser (maks AUP), er merkostnad for eluksadolin sammenlignet med placebo 215 008 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for pasienter med alvorlig IBS-D.

Legemiddelverkets totalvurdering

Legemiddelverket mener at når man tar hensyn til alvorlighet, klinisk relevant effekt, behov for langvarig behandling og kostnadseffektivitet, samt usikkerhet i analysene oppfyller eluksadolin kriteriene for å få innvilget forhåndsgodkjent refusjon kun for pasienter med alvorlig IBS-D.

Vedtak:

Legemiddelverket har vedtatt at eluksadolin (Truberzi) innvilges forhåndsgodkjentrefusjon som følger:

<u>Refusjonsberettiget bruk:</u>					
Behandling av voksne med irritable tarmsyndrom med diaré (IBS-D).					
<u>Refusjonskoder:</u>					
ICPC			ICD		
Kode	Tekst	Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
D93	Irritabel tarm-syndrom med diaré	219, 220, 235	K58.0	Irritabel tarm-syndrom med diaré	219, 220, 235
<u>Vilkår:</u>					
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 fordøyelsesykdommer, eller på sykehusavdeling med tilsvarende spesialitet.				
235	Refusjon ytes kun til pasienter med alvorlig IBS-D som ikke har fått effekt av livsstiltak og loperamid. Dette skal dokumenteres i journalen.				

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for Folketrygden ved å ta i bruk eluksadolin ved behandling av alvorlig IBS-D vil være om lag [REDACTED] NOK i år fem. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

INNHOLDSFORTEGNELSE

1 FORORD 2

OPPSUMMERING	3
INNHOLDSFORTEGNELSE.....	6
SØKNADSLØGG	8
ORDLISTE	9
1 BAKGRUNN	10
1.1 PROBLEMSTILLING	10
1.2 IRRITABEL TARMSYNDROM.....	10
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	11
1.4 OPPRETNING AV NYTT REFUSJONSPUNKT FOR IBS-D	12
1.5 BEHANDLING AV IRRITABEL TARMSYNDROM MED DIARÉ.....	12
1.5.1 <i>Behandling med eluksadolin</i>	13
1.5.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	13
1.5.3 <i>Komparator</i>	14
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	14
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER.....	15
3 PICO.....	18
3.1 PASIENTPOPULASJONEN.....	18
3.2 INTERVENSJON	19
3.3 KOMPARATOR.....	20
3.4 UTFALLSMÅL.....	20
3.4.1 <i>Effekt</i>	20
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	22
3.4.3 <i>Helsenytte/helsetap</i>	23
4 ØKONOMISK ANALYSE.....	26
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	26
4.1.1 <i>Analyseperspektiv</i>	26

4.1.2	<i>Kostnader (input data)</i>	27
4.2	RESULTATER	28
4.2.1	<i>Firmaets hovedanalyse</i>	28
4.2.2	<i>Legemiddelverkets analyse</i>	28
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i>	29
4.3	LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET	29
5	BUDSJETTKONSEKVENSER	31
5.1	ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING.....	31
5.2	ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN	32
5.3	BUDSJETTVIRKNING	32
6	DISKUSJON	33
6.1	REFUSJONSVERDIGHET I HHT LEGEMIDDELFORSKRIFTEN	33
6.2	LEGEMIDDELVERKETS SAMLEDE VURDERING	33
6.3	AKTUELLE VILKÅR FOR REFUSJON.....	33
7	KONKLUSJON	35
	REFERANSER	36
	APPENDIKS 1: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	37

SØKNADSLOGG

Refusjonssøker:	Allergan
Preparat:	Truberzi
Virkestoff:	Eluksadolin
Indikasjon:	Truberzi er indisert til behandling av voksne med irriterabel tarmsyndrom med diaré (IBS-D).
ATC-nr:	A07DA06
Prosess	
Dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	23-03-2017
Saksbehandling startet	30-03-2017
Opphold i saksbehandlingen	78 dager
Vedtatt fattet	03-11-2017
Saksbehandlingstid:	139 dager
Saksutredere:	Ashkan Kourdalipour Marianne Rolstad Rita Hvalbye
Kliniske eksperter:	Jan Gunnar Hatlebakk Trygve Hausken
<p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>	

ORDLISTE

BSS	Bristol Stool Scale (gjennomsnittlig score for daglig avføringskonsistens)
CEA	Kostnadseffektivitetsanalyse
CI	Konfidens intervall
EMA	Det europeiske legemiddelbyrå
FODMAP	Fermenterbare oligo-, di- og monosakkarider og polyoler
HRQOL	Helserelatert livskvalitet
IBS	Irritabel tarmsyndrom
IBS-D	Irritabel tarmsyndrom med diaré
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
ITT	Intention to treat
PSA	Probabilistiske sensitivitetsanalyser
QALY	kvalitetsjusterte leveår
QOL	Livskvalitet
WAP	Worst abdominal pain (gjennomsnittlig score for verste magesmerter)

2 BAKGRUNN

2.1 PROBLEMSTILLING

I denne rapporten vurderes kostnadseffektiviteten av eluksadolin for behandling av voksne med irritable tarmsyndrom med diaré (IBS-D). Søker har levert en kostnadseffektivitetsanalyse hvor behandling med eluksadolin sammenlignes med ingen behandling.

2.2 IRRITABEL TARMSYNDROM

Irritable 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 [1]. Symptomene lindres gjerne ved luftavgang/avføring. Tilstanden ledsages ofte av kroniske plager fra andre organsystemer, som muskelsmerter (fibromyalgi) og utmattelse (fatigue) [2].

ROMA IV-kriteriene (2016) gir de siste oppdaterte diagnostiseringskriteriene for funksjonelle gastrointestinale sykdommer, inkludert IBS.

Pasientene opplever tilbakevendende magesmerter (eller ubehag – ROMA III) minst en dag i uken (tre dager per mnd – ROMA III) de siste tre måneder, samtidig med minst to av følgende kriterier oppfylt:

- Plagene reduseres ved avføring
- Utbruddet er assosiert med endring i avføringsfrekvens
- Utbruddet er assosiert med endring i avføringsform

De forrige ROMA kriteriene, ROMA III, som ligger til grunn for de fleste tilgjengelige IBS-data på nåværende tidspunkt, er rundere enn de oppdaterte ved at de også inkluderer pasienter som kun opplever ubehag, mens ROMA IV-kriteriene er klare på at pasientene skal oppleve magesmerter. Kravet til hyppighet av magesmertene er også skjerpet noe ved at det skal være minst en dag i hver uke av tre måneder mot tidligere tre dager per mnd[3].

Årsaken til IBS er ukjent, men avvik i ett eller flere av tarmens kontrollsystemer er sannsynligvis involvert i symptomutviklingen. Om lag 10 % av tilfellene er postinfeksiøse. Selv om årsaken fremdeles er ukjent, mener man at irritable tarmsyndrom kan forklares ved et samspill mellom biologiske og psykososiale faktorer som påvirker utvikling og forløp av mageplagene. De fleste pasienter med irritable tarm har milde til moderate plager og behøver ikke hjelp verken fra lege eller av medikamenter [4].

Pasientene diagnostiseres ofte basert på symptomer, etter at andre sykkelige tilstander i mage og tarm er utelukket. Ut fra hvilke symptomer som dominerer er det beskrevet 5 undertyper av IBS:

- 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

IBS-D karakteriseres av løs og hyppig avføring. Avføringen er unormal både med hensyn til frekvens og konsistens. Videre er pasientene plaget av symptomer som omfatter magesmerter, gassplager og avføringsforstyrrelser. Plagene gjør at pasienten må gå ofte på do, men får ut lite avføring (pseudo-diaré). Avføringen kan være klebrig (på grunn av mye slim) og flyte i klosettskålen (på grunn av mye gass) [5].

En studie fra Oppland publisert i 2006 fant en forekomst av irritabel tarm i voksen befolkning på 8,4% (N: 388), hvorav om lag 23 % hadde IBS-D ifølge Roma II kriteriene som gjaldt i 2001 da undersøkelsen ble gjort. Med tanke på endringene som har blitt gjort i de diagnostiske kriteriene siden da kan det imidlertid hende at andelen hadde vært mindre om undersøkelsen ble gjort i dag, noe som er et gjennomgående problem i foreliggende dokumentasjon av prevalens og insidens. 14 % av deltakerne i den nevnte undersøkelsen rapporterte dessuten om IBS-symptomer med varighet under et år, noe som også bidrar til usikkerhet [6].

Klinikere anslår i uttalelse til Legemiddelverket at om lag 5-10 % av befolkningen på landsbasis til enhver tid har alvorlig IBS, som innebærer pågående legekontakt for behandling i spesialisthelsetjenesten. Til forskjell fra pasienter med mild og moderat IBS-D opplever pasienter med alvorlig IBS-D at ikke-medikamentelle tiltak / lav-FODMAP diett er utilstrekkelig, og at hverdagen påvirkes i stor grad.

Per i dag dekkes ikke legemiddelbehandling av IBS-D 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.

2.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

IBS er ikke en tilstand som rammer pasientene i form av tapte leveår. Alvorlighetsbetraktningen vil dermed komme inn ved den reduserte livskvaliteten som pasientene har i periodene hvor de opplever symptomer.

Legemiddelverket har ikke beregnet alvorlighet kvantitativt for IBS-D gitt at det kun foreligger dokumentasjon for livskvalitet over 6 måneder (ikke hele livet). IBS kjennetegnes av et svingende forløp som kan innebære perioder med bedre livskvalitet. Legemiddelverket anser at subgruppen med alvorlig IBS-D i studiene IBS-3001 og 3002 representerer aktuell populasjon for eluksadolin i norsk klinisk praksis. Disse pasientene har betydelige smerter og angst som påvirker hverdagen deres, og en nedsatt livskvalitet sammenlignet med befolkningen for øvrig.

I forbindelse med at det ble opprettet et nytt refusjonspunkt for IBS uten diaré i 2015 gjorde Legemiddelverket en vurdering av alvorlighet for Irritabel tarmsyndrom med forstoppelse (IBS-C)[7]. På bakgrunn av en sammenligning av blant annet nyttevekter (vekter for helse relatert livskvalitet) og studier av livskvalitetsdata ble det vurdert at en subgruppe av pasienter oppfylte alvorlighetskravet, og at sykdommen dermed kunne oppføres på listen over refusjonsberettigede tilstander.

Livskvaliteten til pasienter med IBS er vist å være på linje med den sett hos pasienter med inflammatorisk tarmsykdom som har mange av de samme symptomene [8]. Det var ingen signifikante forskjeller mellom subtype av IBS. Dette ble vektlagt i opprettelsen av IBS-C punktet og taler for at det også er rimelig å inkludere irritabel tarmsyndrom med diaré i listen over refusjonsberettigede tilstander. Effektdata og nytte data er sammenlignbare i de to sakene, og taler også for likebehandling.

Legemiddelverket er av den oppfatning at IBS-D 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. At det er mulig å identifisere disse pasientene i klinisk praksis er av avgjørende betydning for å kunne innvilge forhåndsgodkjent refusjon. Se kapittel 7.3 for aktuelle vilkår for 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 alvorlig IBS-D.

2.4 OPPRETNING AV NYTT REFUSJONSPUNKT FOR IBS-D

Legemiddelverket synes det er holdepunkter for at IBS-D for noen pasienter kan betraktes som en alvorlig tilstand i legemiddelforskriftens betydning, og inkluderer derfor refusjonspunkt «K 58.0 - Irritabel tarmsyndrom med diaré» i refusjonslisten.

2.5 BEHANDLING AV IRRITABEL TARMSYNDROM MED DIARÉ

IBS-D er 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 tarmsyndrom, og det er en stor fordel at pasienten er godt informert om sykdommen, da dette i seg selv kan være lindrende. De fleste pasienter vil ha glede av kostholdsveiledning (FODMAP-reduert diett). Behandling av eventuelle underliggende psykiske påkjenninger inkludert stressmestring er også viktig for mange [9]. Legemiddelbehandling er kun indisert ved uttalte plager og er hovedsakelig symptomrettet.

Generelt er det lite medikamentell behandling tilgjengelig for diarédominant IBS. Klinikere legemiddelverket har vært i kontakt med opplyser at pasientene med alvorlig IBS-D får råd om å forsøke loperamid, men at de færreste bruker dette fast. Andre medikamenter som kodein,

cholestyramin, kolesevelam er også noe brukt, men dette er tuftet på svake anbefalinger eller off-label bruk, og behovet for sykdomsspesifikk, god behandling er betydelig.

Alvorlig irritable tarmsyndrom med diaré kan medføre risiko for gjentatt behandling over en lang periode. At diagnosen kan stilles tidligst seks måneder etter symptomdebut tilsier at sykdommen etter legemiddelforskriften kan regnes som langvarig.

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

2.5.1 Behandling med eluksadolin

- *Indikasjon*

Eluksadolin er indisert til behandling av voksne med irritable tarmsyndrom med diaré (IBS-D).

- *Virkningsmekanisme*

Eluksadolin er en lokalt virkende, blandet my-opioidreseptor (μ OR)-agonist og delta-opioidreseptor (δ OR)-antagonist. Eluksadolin er også en agonist ved kappa-opioidreseptoren (κ OR).

- *Dosering*

Den anbefalte dosen er én 100 mg tablett to ganger daglig. For pasienter som ikke tåler dosen på 200 mg daglig, kan dosen reduseres til 150 mg daglig (én 75 mg tablett to ganger daglig).

- *Bivirkninger*

De hyppigst rapporterte bivirkningene er forstoppelse, kvalme, magesmerter, pankreatitt, spasmer i Oddis sfinkter, svimmelhet og oppkast.

2.5.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det finnes per i dag ingen norske retningslinjer for behandlingen av IBS-D, og med et sykdomsbilde som varierer mye fra pasient til pasient er det vanskelig å definere en gullstandard.

De fleste med IBS-D har milde til moderate plager og behøver ikke hjelp verken fra lege eller av medikamenter. Pasientene opplever ofte forverring av symptomene ved inntak av mat med stort innhold av tungt fordøyelige karbohydrater. FODMAP-reduert diett synes å være et effektivt tiltak hos mange pasienter. Denne dietten går ut på å redusere inntaket av kortkjedede karbohydrater som i liten grad absorberes i tynntarmen, men fermenteres av mikrober i tykktarmen [2].

For pasienter som lider av alvorlig IBS-D er loperamid førstevalget. Loperamid er det eneste antidiaré-middelet som er evaluert i randomiserte studier hos pasienter med IBS-D. Andre foreslåtte medikamenter mot IBS-D er kodein, cholestyramin, kolesevelam, serotonin 5-hydroksytryptamin reseptor antagonister og agonister, antidepressiver og antikolinergika, men effekten er usikker, studiene har metodiske svakheter og legemidlene er forbundet med mange bivirkninger. Pasienter med irritable tarmsyndrom har dessuten en betydelig placeborespons, opptil 40-70%, i kliniske

forsøk. Medikamentell behandling bør derfor ikke være førstevalg, men reserveres pasienter med så mye plager at det går ut over familieliv, sosial funksjon og arbeidsevne.

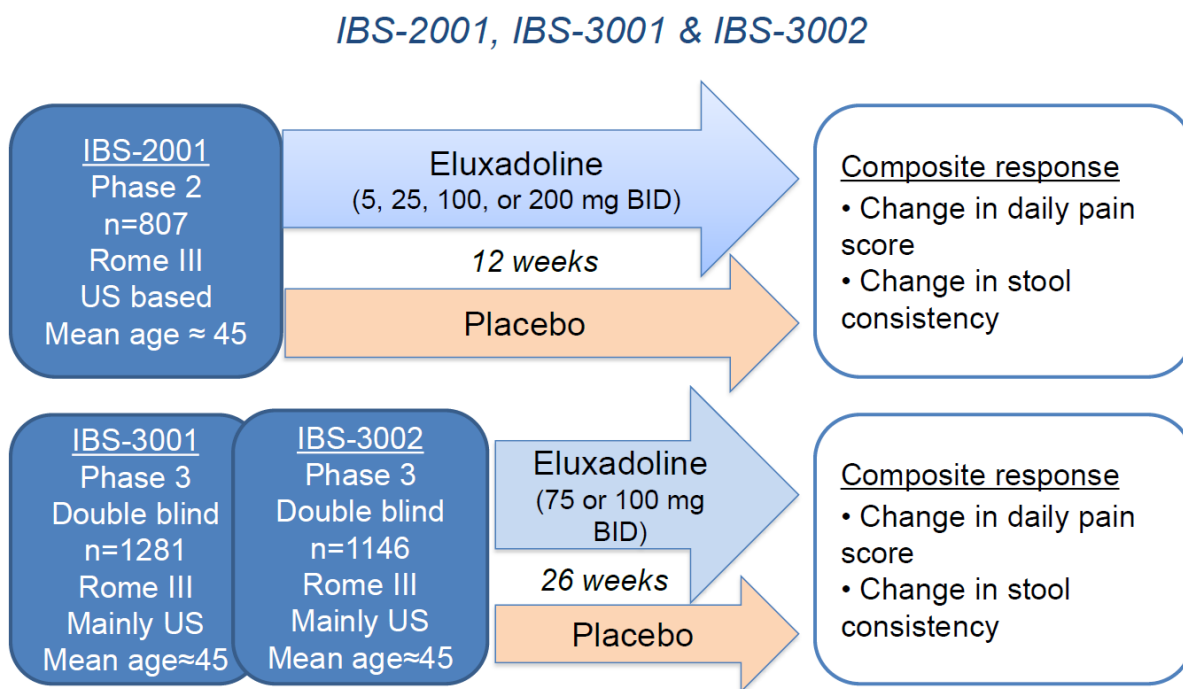
2.5.3 Komparator

Pasienter med alvorlig IBS-D får som regel tilbud loperamid til bruk ved behov, men de færreste bruker det fast. Foreslått dosering er 2 mg, 45 minutter før hvert måltid. [10]. Klinkere anslår at kun om lag 20% av pasientene med alvorlig IBS-D bruker medikamenter på daglig basis. For pasienter som ikke kommer i mål med FODMAP-reduisert diett eller medikamentell behandling som loperamid, finnes det per i dag ingen alternativer. Basert på dette mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er ingen behandling (placebo).

3 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Eluksadolin fikk markedsføringstillatelse i Norge 15-04-2017 til behandling av IBS-D hos voksne pasienter. Dokumentasjonsgrunnlaget for sikkerhet og effekt ved godkjenning av eluksadolin er basert på to fase III-studier og en fase II-studie, se figuren under.

Figur 1: Dokumentasjonsgrunnlaget for sikkerhet og effekt ved godkjenning av Truberzi.



3.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Legemiddelverket vurderer at studiene IBS-3001 og IBS-3002 er relevante for metodevurderingen av eluksadolin ved IBS-D. Dette er direkte sammenlignende studier av eluksadolin mot placebo, og det er disse studiene som ligger til grunn for den legemiddeløkonomiske analysen.

Tabell 1: Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål	Bivirkninger
Studie IBS-3001 [11]	N= 1282 IBS-D (Roma III), snitt WAP ¹ > 3, snitt BSS ² > 5,5 og BSS > 5 i minst 5 dager samt GSS ³ > 2 siste uke før randomisering	Truberzi 75 mg, Truberzi 100 mg to ganger daglig i 52 uker.	Placebo to ganger daglig i 52 uker	Sammensatt respons; magesmerterespons (WAP) og avføringskonsistens (BSS)	Magesmerterespons, BSS < 5-respons, Tilfredsstillende lindring respons, Symptomer generelt respons Scoring på spørreskjemaet IBS-QOL	Forstoppelse, kvalme, magesmerte, pankreatitt, spasmer i Oddis sfinkter og oppkast.
Studie IBS-3002 [11]	N= 1146 IBS-D (Roma III), snitt WAP > 3, snitt BSS > 5,5 og BSS > 5 i minst 5 dager samt GSS > 2 siste uke før randomisering	Truberzi 75 mg, Truberzi 100 mg to ganger daglig i 26 uker.	Placebo to ganger daglig i 26 uker	Sammensatt respons; magesmerterespons (WAP) og avføringskonsistens (BSS)	Magesmerterespons, BSS < 5-respons, Tilfredsstillende lindring respons, Symptomer generelt respons Scoring på spørreskjemaet IBS-QOL	Forstoppelse, kvalme, magesmerte, pankreatitt, spasmer i Oddis sfinkter og oppkast.

¹ WAP: score for verste magesmerter (WAP, worst abdominal pain) i løpet av de siste 24 timene på > 3,0 på en skala fra 0 til 10

² BSS: score for daglig avføringskonsistens - skala fra 1 til 7 hvor 7 er vandig diaré

³ GSS; score for IBS-symptomer generelt på en skala fra 0 til 4 (hvor 0 tilsvarer ingen symptomer, 1 tilsvarer lette symptomer, 2 tilsvarer moderate symptomer, 3 tilsvarer alvorlige symptomer og 4 tilsvarer svært alvorlige symptomer)

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

Designet for studiene var identisk de første 26 ukene. Studie 1 (IBS-3001) fortsatte som en dobbeltblind studie i ytterligere 26 uker for vurdering av langtidssikkerhet (totalt 52 behandlingsuker), etterfulgt av en 2-ukers oppfølgingsperiode. Studie 2 (IBS-3002) omfattet en 4-ukers enkeltblind, seponeringsperiode med placebo etter fullføring av behandlingsperioden på 26 uker.

Studiene har effektdata opptil 26 uker og viste at eluksadolin hadde signifikant bedre effekt på det primære endepunktet (reduisert smerte med samtidig forbedring av avføring) sammenlignet med placebo. Effekten var større for eluksadolin sammenlignet med placebo i studien IBS-3002 enn studien IBS-3001 både for primære og sekundære endepunkter (se **Feil! Fant ikke referanse-kilden.**). Effekten av 100 mg to ganger daglig var generelt høyere enn av 75 mg x 2.

Pasientene hadde muligheten til å ta loperamid under studien i begge armene. Legemiddelverket ser likevel bort fra loperamideffekten, siden det i gjennomsnitt ble tatt mindre enn en dose hver uke under hele studien.

Pågående studier

Legemiddelverket har ikke blitt opplyst om at det finnes noen pågående studier, og har heller ikke identifisert noen selv.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

IBS-3001 og IBS-3002 er randomiserte, dobbeltblindete, placebokontrollerte multisenterstudier. Det er brukt relevante og anerkjente utfallsmål som er tilpasset anbefalinger fra både EMA og FDA. Behandlingsarmene er godt balansert med hensyn til både demografi og verdier for baseline symptomer (eksempelvis smerte, avføringskonsistens, hyppighet av avføring). Det var en noe høyere andel pasienter over 65 år i placeboarmen i begge studiene, men dette vurderes å være av begrenset betydning for relevante utfallsmål. Varigheten av studiene er kort (26 uker), men effekten viser seg allerede i løpet av de første fire ukene og vedvarer ut studieperioden. EMA og FDA konkluderer med at det er vist en utvetydig statistisk og klinisk signifikant effekt overlegenhet av eluksadolin over placebo på et vidt spekter av endepunkter og på tvers av subgrupper.

Legemiddelverket mener at innsendt klinisk dokumentasjon er hensiktsmessig og tilstrekkelig for metodevurderingen.

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

Statens legemiddelverk	Telefon 22 89 77 00	www.legemiddelverket.no	Kto. 7694 05 00903
Sven Oftedals vei 8, 0950 Oslo	Telefaks 22 89 77 99	post@legemiddelverket.no	Org.nr. NO 974 761 122

4 PICO⁴

4.1 PASIENTPOPULASJONEN

Legemiddelverket anser at subgruppen med alvorlig IBS-D i studiene IBS-3001 og 3002 representerer aktuell populasjon for eluksadolin i norsk klinisk praksis, og vil i det videre kun vurdere denne populasjonen.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Inklusjonskriteriene i studiene bygget på modifiserte Roma-III kriterier som samsvarer med dagens Roma-IV kriterier med hensyn til at det også var inkludert et krav til magesmerter av en viss styrke og hyppighet i screeningperioden.

Cirka 1/3 av pasientene brukte loperamid fast før inklusjon i studiene. Dette er noe høyere enn i norsk klinisk praksis hvor det anslås om lag 20 % av de med alvorlig IBS-D står på fast medikamentell behandling.

Studiepopulasjonen ble testet for andre diagnoser før selve randomiseringen, unntatt gallesyremalabsorpsjon. Gallesyremalabsorpsjon er en tilstand som forårsaker magesmerter og diare og kan forveksles med IBS-D. Studier viser at cirka 1/3 av pasienter som diagnostiseres med IBS-D i realiteten har gallesyremalabsorpsjon. EMA konstaterer i sin vurdering at det er rimelig at søker ikke har tatt hensyn til dette i den kliniske utprøvingen siden test for gallesyremalabsorpsjon er revidert i den siste IBS-retningslinjen. De har derfor gitt en anbefaling til søker om å utføre flere studier hvor dette kontrolleres for. Legemiddelverket har ikke vurdert dette i refusjonsøyemed.

Samlet sett hadde pasientene en gjennomsnittsalder på 45 år (spredning 18-80 år med 10 % som var 65 år eller eldre). 66% av pasientene i studiene er kvinner.

Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

Populasjonen i modellen er basert på pasientene som ble inkludert i de kliniske studiene IBS-3001 og IBS-3002 (ITT-populasjonen). Søkers hovedanalyse viser resultater for ITT-populasjonen (N= 2423).

Det er imidlertid også mulig å vise resultater for kun pasientpopulasjonen med alvorlig IBS-D. Disse ble definert ut fra følgende kriterier:

- Global Symptom Score (GSS) ≥ 3 ved baseline
- Pasientene ble utilstrekkelig behandlet med loperamid.

Ca 10% av pasientene som ble inkludert i IBS-3001 og IBS-3002 møtte begge disse kriteriene (N= 249).

⁴ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Legemiddelverkets vurdering

Inklusjonskriteriene i studiene bygget på modifiserte Roma III kriterier som samsvarer nesten fullstendig med dagens Roma IV kriterier, og sånn sett kan sies å dekke den reelle populasjonen av pasienter i Norge.

Klinikere legemiddelverket har vært i kontakt med mener at eluksadolin vil være aktuell behandling til pasienter som stadig har behov for legekontakt og får utdanning og yrkesaktivitet påvirket av sine IBS-D symptomer. Legemiddelverket vurderer at dette tilsvarer pasienter med alvorlig IBS-D som er en subgruppe i studien. Denne subgruppen tilsvarer ca 10% av pasientene, noe som innebærer at dokumentasjonsgrunnlaget er begrenset. På bakgrunn av tilbakemelding fra klinikere er det grunn til å tro at pasienter som brukte loperamid fast før studien har symptomer tilsvarende alvorlig IBS-D. Dette styrker overførbarheten mellom studiene og norsk klinisk praksis. Pasientene som inngår i studien har en kjønnsfordeling som ligner det klinikere oppgir fra norsk klinisk praksis, men er noe eldre (45 i studien vs 20-40 år i klinisk praksis).

Studiedataene vurderes å være relevante for norsk klinisk praksis og den populasjonen det søkes refusjon for.

Legemiddelverket godtar pasientpopulasjonen i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis.

4.2 INTERVENSJON

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Effektdata er hentet fra studiene, hvor man direkte sammenlignet eluksadolin 75 mg og 100 mg med placebo. Designet for studiene var identisk de første 26 ukene. Studie 1 (IBS-3001) fortsatte som dobbeltblind studie i ytterligere 26 uker for vurdering av sikkerhet på lang sikt (totalt 52 behandlingsuker), etterfulgt av en 2-ukers oppfølgingsperiode. Studie 2 (IBS-3002) omfattet en 4-ukers enkeltblind, seponeringsperiode med placebo etter fullføring av behandlingsperioden på 26 uker.

Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

Intervensjonen i modellen er eluksadolin 100 mg to ganger daglig (BID). Dette er i henhold til anbefaling i preparatomtalen og slik vi antar bruken vil være i norsk klinisk praksis i perioder med kontinuerlig legemiddelbehandling.

Legemiddelverkets vurdering

Dosen benyttet i modellen er konsistent med godkjent preparatomtale og klinisk praksis. For pasienter som ikke tåler dosen på 200 mg daglig, kan det reduseres til 150 mg (75 mg x 2). Dette alternativet er inkludert i de kliniske studiene, men ikke i modellen. Legemiddelverket vurderer 100 mg to ganger daglig som den mest relevante dosen, og godtar derfor dette.

4.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Generelt er det lite medikamentell behandling ved diarédominant IBS. Klinikere legemiddelverket har vært i kontakt med opplyser at pasientene med alvorlig IBS-D får råd om å forsøke loperamid. Andre medikamenter som kodein, cholestyramin, kolesevelam er også noe brukt. Til tross for at de fleste pasienter med alvorlig IBS-D får loperamid til bruk ved behov, bruker svært få dette fast. For pasienter som ikke kommer i mål med loperamid er det per dags dato ingen gode behandlingsalternativer.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I de kliniske studiene var placebo brukt som sammenligningsalternativ. «Akutt medisin» var ikke tillatt i screeningperioden, men under perioden med dobbelt-blindning kunne pasientene bruke loperamid ved behov. Det var svært få pasienter som fikk loperamid i studien og mengden var mindre enn en dose i uken. Legemiddelverket velger derfor å se bort fra loperamid-effekten. I norsk klinisk praksis vil loperamid være et relevant alternativ for pasienter med moderat sykdom som ikke kommer i mål med livsstiltak alene. For gruppen med alvorlig IBS-D som har feilet på loperamid vil imidlertid ingen behandling være alternativet.

Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

Placebo ble anvendt som komparator i modellen, noe som samsvarer med klinisk dokumentasjon og norsk klinisk praksis.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket vurderer at placebo er riktig komparator kun for subgruppen i de kliniske studiene med alvorlig IBS-D. For populasjonen med moderate plager vurderes loperamid til å være relevant komparator.

Legemiddelverket godtar bruk av placebo som komparator for pasienter med alvorlig IBS-D som ikke kommer i mål med dagens behandlingsalternativer.

4.4 UTFALLSMÅL

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.

4.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Effekten av eluksadolol ble vurdert ved hjelp av en sammenslått responderanalyse definert som samtidig forbedring i daglig WAP-score på ≥ 30 % i forhold til ukentlig gjennomsnittlig score ved baseline, OG en reduksjon i BSS til < 5 på minst 50 % av dagene innen et tidsintervall. Forbedringer i generelle symptomer på IBS ble vurdert basert på endepunktet tilfredsstillende lindringsrespons, definert som tilfredsstillende

lindring av IBS-symptomer i minst 50 % av ukene, og på endepunktet generell symptomrespons, definert som en daglig vurdering av generelle symptomer på «ingen» eller «mild» på minst 50 % av dagene. Resultatene for endepunktene var basert på elektroniske dagbøker som pasientene førte daglig.

I begge studiene var andel pasienter som var respondere med hensyn til sammensatt endepunkt statistisk signifikant høyere for eluksadolin 100 mg to ganger daglig enn for placebo. Andel pasienter som var respondere med hensyn til tilfredsstillende lindring av eluksadolin 100 mg to ganger daglig var statistisk signifikant høyere enn i placebogrupper for 6-måneders intervallet i begge studiene. Andel pasienter som var respondere med hensyn til symptomer generelt var statistisk signifikant høyere for eluksadolin 100 mg to ganger daglig enn i placebogrupper for 6-måneders intervallet i studie 2, og numerisk høyere enn placebo i studie 1. Det var ingen forskjeller i effekt mellom kjønnene.

Innsendt modell.

Effektdata for subgruppen med alvorlig IBS-D (N=249):

Weeks	Truberzi (100 mg) N=89				Placebo N=74			
	Responder		Non-Responder [‡]		Responder		Non-Responder	
	C	DC	C	DC	C	DC	C	DC
1-4	29.2%	1.1%	58.4%	11.2%	8.1%	0.0%	89.2%	2.7%
5-8	31.5%	1.1%	49.4%	18.0%	18.9%	1.4%	73.0%	6.8%
9-12	30.3%	1.1%	47.2%	21.3%	18.9%	0.0%	63.5%	17.6%
13-16	27.0%	0.0%	48.3%	24.7%	16.2%	1.4%	63.5%	18.9%
17-20	37.1%	0.0%	37.1%	25.8%	24.3%	0.0%	50.0%	25.7%
21-24 [†]	29.2%	1.1%	38.2%	31.5%	14.9%	1.4%	54.1%	29.7%

C = Continue; DC = Discontinue

*Data pooled from IBS-3001 and IBS-3002 used to estimate proportions through week 24, excluding Truberzi 75 mg arm; response defined on the basis of the Truberzi Phase 3 trials' primary endpoint

[‡]Data shown are directly from the Phase 3 trials, however, patients in the continue column in weeks 5 onward may be considered discontinuers depending on whether the 4, 8, or 12 week option to stop applying drug costs is selected in the model

[†]Weeks 21-24 data carried forward when time horizons beyond 24 weeks are selected in the model

Utover 24 uker som det finnes studiedata for er inputdata ekstrapolert ved å bruke siste observasjon i hvert etterfølgende 4-ukers intervall. Det vil si at effekten i uke 21-24 er antatt å være konstant. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med mener at dette er sannsynlig utfra foreliggende studier.

Legemiddelverkets vurdering

Begge fase-III studiene har benyttet endepunkter anbefalt av det europeiske legemiddelbyrå (EMA) «The European guidance on IBS». Det er positivt at studiene benytter mange ulike utfallsmål da pasientpopulasjonen er heterogen, med mange ulike plager. Det er dessuten en styrke ved analysen at effektdata er hentet direkte fra relevante komparative studier, IBS-3001 og IBS-3002.

Eluksadolin hadde i studiene ingen signifikant effekt på smerte som sekundært endepunkt, noe Legemiddelverket vurderer som en svakhet ettersom smerte er ett av hoved-symptomene hos pasienter med IBS-D. Langtidseffekten av eluksadolin er dessuten usikker, siden det kun finnes studiedata opptil 26 uker. Videre er det usikkert hvorvidt pasientene kommer til å ta eluksadolin hver dag og hvordan effekten eventuelt vil påvirkes av dette.

Legemiddelverket anser innsendt dokumentasjon som tilstrekkelig til å konkludere med eluksadolin har signifikant bedre effekt enn placebo og vurderer at legemiddelforskriftens krav til vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en aktuell pasientpopulasjon er oppfylt.

4.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

De hyppigst rapporterte bivirkningene (insidens > 5 %) var forstoppelse, kvalme og magesmerter. Mer alvorlige bivirkninger som pankreatitt og spasmer i Oddis sfinkter oppsto hos henholdsvis 0,2 og 0,8 % av pasientene som fikk 100 mg eluksadolin to ganger daglig.

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

Statens legemiddelverk

Telefon 22 89 77 00

www.legemiddelverket.no

Kto. 7694 05 00903

Strømveien 96, 0950 Oslo

Telefaks 22 89 77 99

post@legemiddelverket.no

Org.nr. NO 974 761 122

I USA og Canada er det sett flere tilfeller av akutt pankreatitt, inkludert to dødsfall, hos pasienter behandlet med eluksadolin. Komité for legemiddellovervåking i Europa, PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) har bedt produsenten å avklare dette. I etterkant har PRAC kommet med følgende anbefalinger:

- Behandling med eluksadolin bør startes av spesialister i mage-tarmsykdommer.
- Eluksadolin er kontraindisert hos pasienter som ikke har galleblære, siden disse pasientene har større risiko for spasmer i Oddis sfinkter og for pankreatitt.
- Pasienter med alkoholmisbruk skal ikke behandles med eluksadolin. Store enkeltinntak av alkohol skal også unngås

Det er foreløpig ikke meldt noen tilfeller av pankreatitt i Norge. Det er viktig at leger melder alle tilfeller av pankreatitt hos pasienter som har brukt eller bruker eluksadolin.

Innsendt modell

Bivirkninger er ikke inkludert i modellen.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket vurderer at sikkerheten av eluksadolin har blitt tilstrekkelig dokumentert hos relevante pasienter i studiene IBS-3001 og IBS-3002. Bivirkningene er stort sett milde og svarer godt til den farmakologiske effekten av eluksadolin med kvalme, forstoppelse og magesmerter som de hyppigst forekomne bivirkningene. Når det gjelder pankreatitt som er en alvorlig bivirkning oppsto alle tilfellene av dette hos pasienter som enten manglet galleblære eller inntok større mengder alkohol. På bakgrunn av dette er eluksadolin kontraindisert hos disse pasientene. Forekomsten av slike hendelser hos pasienter med velfungerende galleveier kan imidlertid ikke utelukkes.

Legemiddelverket vurderer bivirkningsprofilen for eluksadolin med hensyn til de hyppigste forekomne bivirkningene å være akseptabel og i overensstemmelse med hva som kan forventes av et legemiddel til behandling av IBS-D. Alvorlige bivirkninger var sjeldne i studiepopulasjonen, men det kan være relevant å være oppmerksom på disse i klinisk praksis.

4.4.3 Helsenytte/helsetap

Innsendt dokumentasjon

De helserelevante nyttevektene ble ikke direkte målt i fase 3 studien, men et sykdomsspesifikt livskvalitetsmål, IBS-QOL (Irritable Bowel Syndrome – Quality of life), var inkludert. I fase 2 studien ble imidlertid nyttevektene vurdert ved å bruke det generiske livskvalitetsmålet EQ-5D og det sykdomsspesifikke målet IBS-QOL. Det er i studien benyttet UK tariff i utregningen av nyttevektene.

Innsendt modell

Allergan valgte å bruke nyttevekter fra fase 3 studien i sin hovedanalyse. De begrunner valget med at utvalgsstørrelsen i fase III studien var større enn i fase II studien. Mapping-teknikker ble så brukt for å predikere EQ-5D indeks score som kunne brukes i den økonomiske modellen basert på IBS-QOL datainnsamlingen i fase III studiene.

EQ-5D nyttescores mappet fra fase III studiene ble verdsatt ved å bruke nyttevekter fra UK for den generelle befolkningen. Det ble så laget en gjennomsnittlig nyttevekt for alle respondere og ikke-respondere (uavhengig av behandlingsarm).

Nyttevektene i den helseøkonomiske modellen er som følger:

Tabell 2 Nyttvekter

Population / Utility Value	Base-Case Value	Sensitivity Analysis Range	Reference
Severe Subgroup (N=249)			
Responders	0.734	95% CI: 0.713, 0.755 in DSA Beta distribution in PSA	Data provided by Allergan
Non-responders	0.587	95% CI: 0.568, 0.605 in DSA Beta distribution in PSA	Data provided by Allergan

Behandlingsrespons er antatt å oppstå i begynnelsen av hvert relevante intervall. Pasienter som har respons mottar den nytteverdi som er assosiert med å respondere. Pasienter som ikke responderer mottar den nytteverdi som er assosiert med dette.

Legemiddelverkets vurdering

Nyttevektene synes lave sammenlignet med andre sykdommer og på linje med eller høyere enn for andre terapiområder hvor legemidler refunderes i dag.

På forespørsel fra Legemiddelverket leverte søkeren dokumentasjon som viste at det var gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser for å identifisere aktuelle publikasjoner.

Legemiddelverket vurderer dokumentasjonen som plausibel.

Allergan forklarer de lave nyttevektene med at symptomene assosiert med IBS-D er de som gir lavest nyttescore, for eksempel gir alvorlig smerte og mobilitet et svært lavt score. Søkeren begrunner videre med at en pasient med IBS-D har symptomer som påvirker nesten alle domener samtidig. Mobilitet er svært lav, siden det begrenser pasientens mulighet til å forlate huset (alltid nødt til å vite hvor nærmeste toalett er), vanlige aktiviteter (sykefravær og delta i sosiale aktiviteter), smerte og angst (når vil neste toalettbesøk være og hvor ligger nærmeste toalett).

Tornadiagram viser at nyttevekter for både eluksadolon og placebo er av de faktorene som påvirker kostnadseffektiviteten mest. Det er imidlertid ikke nivået som betyr noe for beregningen av kostnadseffektivitet, men differansen i nytteverdi mellom responder og ikke-responder. I tabellen under vises det hva endringer i denne differansen betyr for IKER for de med alvorlig IBS-D:

change in diff.	diff in utility	utility responder	ICER severe population
-30%	0.1029	0.6899	218,528
-20%	0.1176	0.7046	191,212
-10%	0.1323	0.7193	169,966
0% = BC	0.1470	0.7340	152,969
+10%	0.1617	0.7487	139,063
+20%	0.1764	0.7634	127,474
+30%	0.1911	0.7781	117,669

Ved mangel på data fra generiske MAU- instrumenter bør man vurdere å bruke data fra studier som har gjort verdsetting direkte ved hjelp av time trade-off eller standard gamble. Hvis heller ikke dette eksisterer, kan man vurdere å overføre (mappe) verdier som er tilgjengelige (f. eks fra et sykdomsspesifikt livskvalitetsinstrument) til et generisk MAU-instrument. Prosedyren for mapping skal synliggjøres i analysen og svakheter ved den prosedyren som er brukt skal analyseres og konsekvensene av disse skal anslås.

Legemiddelverket spurte Allergan om de kunne gi en mer spesifikk forklaring av hvordan mappingen er utført, og etterspurte deres analyse av svakheter ved prosedyren som er brukt og et anslag for konsekvensene av disse. Vi synes ikke svaret vi fikk er fullt ut tilfredsstillende, men godtar allikevel mappingen som er utført.

I mappingen er det IBS-QOL score som har størst betydning for differansen mellom nyttevekt for respondere og ikke-respondere i modellen. I modellen er det veldig lave totale QALYs, men det er forskjellen mellom QALY for eluksadolin og placebo som betyr noe.

Legemiddelverket anser at studiepopulasjonen som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen har alvorlig IBS-D ut fra norsk klinisk perspektiv. Disse pasientene har betydelige smerter og angst som påvirker hverdagen deres, og en nedsatt livskvalitet sammenlignet med befolkningen for øvrig. At livskvaliteten til pasienter med IBS-D 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 lave nyttevekter kan være berettiget.

5 ØKONOMISK ANALYSE

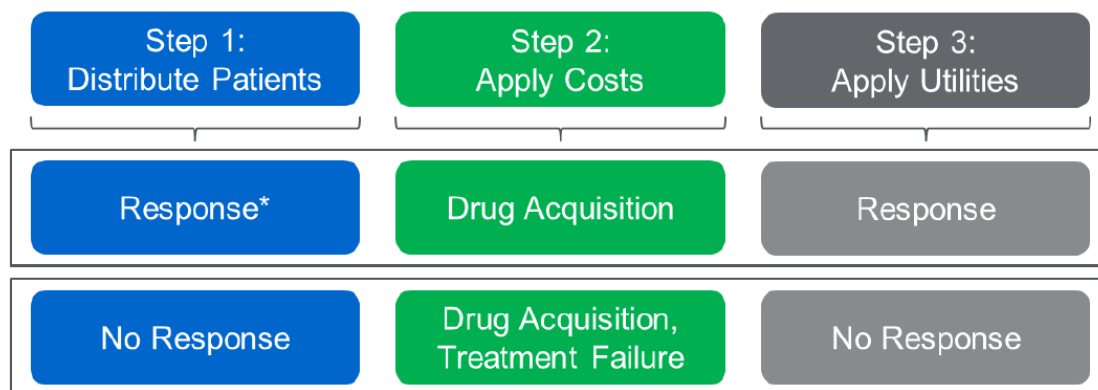
Den helseøkonomiske analysen som sammenligner eluksadolin med placebo er basert på modellen som presenteres under.

5.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

Modellbeskrivelse

Allergan har levert en kostnad-per-QALY analyse (CUA) med placebo som komparator. Analysen er modellert ved hjelp av et beslutningstre.

Figur 2 Modellstruktur



Modellen starter med å beslutte om pasienten skal behandles med eluksadolin eller placebo. Pasientene deles så inn i tilstanden respons eller ikke-respons i 4-ukers intervaller. Definisjon for utfallsmål er i henhold til det som er brukt i studiene IBS-3001 og IBS-3002. Innen tilstandene respons eller ikke-respons blir så pasientene videre stratifisert basert på deres kontinuerlige behandlingsstatus i henhold til studiedata (respons/fortsette behandling, respons/avbryte behandling, ikke respons/fortsette behandling, ikke respons/avbrytebehandling). Kostnader og nytteverdier tillegges i henhold til dette hver 4. uke fram til endt tidshorisont.

Legemiddelverkets vurdering

Modellstrukturen er enkel, men modellen er tilfredsstillende transparent og tillater i tilstrekkelig grad variasjon av input data og relevante parametre.

Legemiddelverket godtar den innsendte modellen.

5.1.1 Analyseperspektiv

Analysen er gjort med et helsetjenesteperspektiv.

Tidshorisont er 2 år. Kostnader og nytte diskonteres med en rate på 3 % hvis tidshorisonten overstiger 1 år.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket viser til retningslinjer for legemiddeløkonomiske analyser, og godtar ikke en diskonteringsfaktor på 3 %, ifølge retningslinjene skal det benyttes en diskonteringsrate på 4 %. På grunn av den korte tidshorizonten har dette imidlertid svært lite å si for resultatene i modellen.

Klinikerne Legemiddelverket har vært i kontakt med vurderer det som plausibelt at effekten vedvarer utover studiene, men beskriver samtidig en pasientpopulasjon som i all hovedsak bruker legemidler etter behov ettersom symptomene svinger. Ettersom IBS-D er en langvarig tilstand, men altså med et svingende forløp, antar Legemiddelverket at eluxadolin vil kunne bli brukt som livslang behandling hos responderende pasienter, men ikke nødvendigvis kontinuerlig. Siden det kun er studiedata for 24 uker, hvor behandlingen var kontinuerlig, er effekten av eluxadolin på lang sikt usikker. Søker har valgt en tidshorizont på to år og legger til grunn en antakelse om at effekten fra uke 21-24 i studien videreføres gjennom hele modellen.

Legemiddelverket vurderer en tidshorizont på 2 år som usikker, og velger i stedet 24 uker som tidshorizont i vår analyse. Dette påvirker resultatene i retning av en høyere IKER, men er ikke av avgjørende betydning for utfallet.

5.1.2 Kostnader (input data)

Direkte kostnader

Legemiddelkostnader

Legemiddelkostnadene for eluxadolin er beregnet ut fra maksimal AUP eks. mva. Kostnaden brukt i modellen er 32,89 NOK per dag (100 mg x 2 per dag, 56-pakning).

For pasienter som responderer fortsetter behandlingen, og det påløper legemiddelkostnader hver uke i 4-ukers intervallet, og i hvert intervall inntil (hvis) de avslutter behandling. For respondenter som avslutter behandlingen blir det antatt at behandlingens kostnader påløper i 28 dager i syklusen som de avsluttet i, og så påløper ingen videre kostnader.

For pasienter i tilstanden ikke-respons påløper det kostnader assosiert med denne tilstanden. Hvis de fortsetter behandlingen påløper også legemiddelkostnad hver uke i 4-ukers intervallet inntil de avslutter behandlingen. For respondenter som avslutter behandlingen blir det antatt at behandlingens kostnader påløper i 28 dager i syklusen som de avsluttet i, og så påløper ingen videre kostnader. I firmaets hovedanalyse ble det antatt at legemiddelkostnader ikke påløp etter 4 uker for pasienter i intervensjonsarmen som ikke hadde respons.

Behandlingskostnader for pasienter med IBS-D som ikke responderer på behandling

Dette assosieres med tilstedeværelse av symptomer, og kostnadene (legebesøk, diverse undersøkelser, etc) påløper derfor for alle pasienter som ikke responderer, uavhengig av behandlingsarm.

Monitoreringskostnader

Monitoreringskostnader ble ikke inkludert i modellen.

Bivirkningskostnader

Bivirkningskostnader ble ikke inkludert i modellen.

Innsendt dokumentasjon

Legemiddelforbruket inkludert i firmaets hovedanalyse er i tråd med innsendte studier. Allergan presenterer forbruk av helsetjenester basert på en studie fra UK (UK Claims Resource Utilization), som de har fått verifisert av en klinisk ekspert i Norge for å sikre at dette også gjelder i norsk klinisk praksis.

Legemiddelverkets vurdering

Kostnadene knyttet til behandling er uavhengig av behandlingsarmene i modellen, og har derfor liten betydning for resultatene. Siden disse kostnadsestimatene påvirker resultatene i modellen i liten grad har ikke Legemiddelverket validert disse, og de kan derfor ikke legges til grunn i andre helseøkonomiske analyser.

Legemiddelverket godtar de direkte kostnadsestimatene som inkluderes i analysen.

Indirekte kostnader

Firma har ikke inkludert indirekte kostnader i hovedanalysen.

5.2 RESULTATER**5.2.1 Firmaets hovedanalyse**

Tabell 3: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår (ITT-populasjonen)

	Eluksadolin	Placebo	Differanse
Totale kostnader	14 671	7 921	6 750
Totale QALYs	1,356	1,339	0,017
Merkostnad per vunnet QALY			407 741

5.2.2 Legemiddelverkets analyse

Basert på Legemiddelverkets kritiske vurderinger i kapitlene over har Legemiddelverket gjort en egen hovedanalyse. Forutsetningene er som i Allergans analyse bortsett fra følgende:

- Pasientpopulasjon med alvorlig IBS-D
- Tidshorisont 24 uker
- Diskonteringsrate 4 %

Resultater Legemiddelverkets analyse:

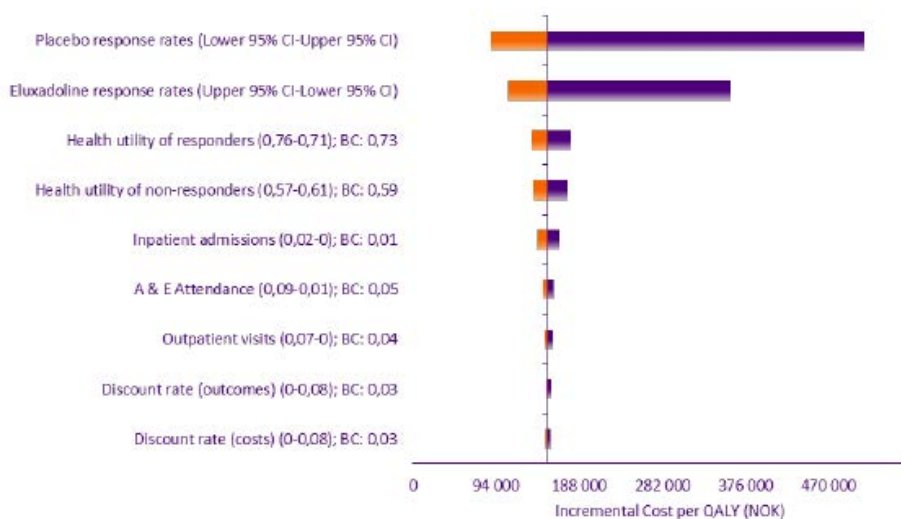
Tabell 4: *Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår.*

	Eluksadolin	Placebo	Differanse
Totale kostnader	3 938	1 912	
Totale QALYs	0,292	0,283	
Merkostnad per vunnet QALY			215 008

5.2.3 Sensitivitets- og scenarionalyser

Usikkerhet er utforsket i sensitivitets- og scenarionalyser. Tornadodiagrammet viser at responsrater for både eluksadolin og placebo er av de faktorene som påvirker kostnadseffektiviteten mest.

Figur 3 Tornadodiagram (alvorlig IBS-D)



5.3 LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av eluksadolin står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. I hovedanalysen er merkostnad for eluksadolin sammenlignet med placebo hos pasienter med alvorlig IBS-D 215 008 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser (maks AUP).

Basert på disse resultatene mener Legemiddelverket at Truberzi er en kostnadseffektiv behandling for behandling av pasienter med alvorlig IBS-D.

6 BUDSJETTKONSEKVENSER

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at Truberzi får refusjon er beregnet.

En ser på to scenarier:

- A) Preparatet får innvilget refusjon.
- B) Preparatet får ikke innvilget refusjon. Metoden blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene.

6.1 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING

Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Truberzi (eluksadolin) i de første fem årene er presentert i tabell 5.

Forutsetninger i budsjettanalysen er som følger:

- Prevalens for IBS på 8% (Vandvik, 2006) og av dette utgjør IBS-D 28,6% (Ligaarden, 2012)
- Refusjonsberettiget bruk for Truberzi antas å være lik som for Constella
- 12% av pasientene med IBS-D er relevante for behandling med Truberzi (Johansson, 2010), dvs opplever alvorlige symptomer
- 50% av pasientene med alvorlige symptomer søker medisinsk behandling/legemidler (Wilson, 2004)
- Andel pasienter som vil få Truberzi med forhåndsgodkjent refusjon: [REDACTED]
- Andel pasienter som vil få Truberzi uten forhåndsgodkjent refusjon: [REDACTED]
- Gjennomsnittlig behandlingstid er for alle nye pasienter antatt å være 3 måneder (70% 4 uker og 30% 6 måneder). For pasienter som fortsetter med behandling er det antatt 12 måneders behandling.
- Compliance 80%

Det er kun presentert anslag for pasienter med alvorlige symptomer. Kliniske eksperter mener at firmaets anslag virker rimelige.

Tabell 5: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med eluksadolin over den neste femårs-perioden – dersom legemidlet refunderes.

	2018	2019	2020	2021	2022
Truberzi (eluksadolin)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
BSC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Dersom Truberzi (eluksadolin) ikke får forhåndsgodkjent refusjon er antall pasienter som anslått i Tabell 6.

Tabell 6: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med eluksadolin den neste femårs-perioden – dersom legemidlet IKKE refunderes.

	2018	2019	2020	2021	2022
Truberzi (eluksadolin)	■	■	■	■	■
BSC	■	■	■	■	■

6.2 ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN

Det er tatt utgangspunkt i følgende legemiddelpriser (AUP inkl mva):

Truberzi: 1149 kr AUP/måned, 56-pakning
1120 kr AUP/måned, 168-pakning

BSC: Antatt ingen kostnad

6.3 BUDSJETTVERKNING

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden er presentert i tabell 7. Det er trukket fra en egenandel på 10 %.

Tabell 7: Forventet budsjettvirkning av produkt ved aktuell indikasjon.

	2018	2019	2020	2012	2022
Truberzi (eluksadolin) får refusjon	■	■	■	■	■
Truberzi (eluksadolin) ikke refundert	■	■	■	■	■
Egenandel (10%)	■	■	■	■	■
Budsjettvirkning av anbefaling	■	■	■	■	■

Konklusjon budsjettkonsekvenser

Basert på data og antagelsene over har det blitt estimert at å behandle pasienter med alvorlig IBS-D med Truberzi (eluksadolin) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca ■ NOK inkl mva i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

7 DISKUSJON

7.1 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 alvorlighet, langvarighet, klinisk effekt og kostnadseffektivitet anses oppfylt.

Alvorlighetsgrad får betydning for to av kriteriene for forhåndsgodkjent refusjon (ref [lovdata](#)):

a) – legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom

d) – kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling

Det faglige kriteriet om kostnadseffektivitet i legemiddelforskriften sier at kostnadene skal stå i et rimelig forhold til nytten av behandlingen. Hva som er rimelig kan avhenge av alvorlighetsgrad. Vanligvis benyttes en kvantitativ metode for å gradere alvorligheten for pasienter i forbindelse med helseøkonomiske analyser. Dette er ikke gjort i denne saken. Det er derfor vanskeligere å sette alvorlighet og betalingsvillighet i sammenheng. At kostnad per QALY for gruppen som anses å ha oppfylt alvorlighetskriteriet er lav sammenlignet med i mange andre saker taler for at dette forholdet er rimelig.

7.2 LEGEMIDDELVERKETS SAMLEDE VURDERING

Legemiddelverkets samlede vurdering er at eluksadolin (Truberzi) oppfylder 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 Truberzi.

7.3 AKTUELLE VILKÅR FOR REFUSJON

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. I praksis vil det være hyppig løsløsning og kliniske konsekvenser som problemer med å følge utdanning, jobb, sykmelding som kvalifiserer til «alvorlig». Roma III/IV brukes ikke aktivt i norsk klinisk

praksis. I stedet er det legespesialistens skjønn og erfaring som ligger til grunn for IBS-diagnosen. Til å begynne med bør behandlingen forsøkes i en 4-ukers utprøvningsperiode.

Legemiddelverket vurderer at subgruppen med alvorlig IBS-D i de kliniske studiene som ligger til grunn for Truberzi sin indikasjon representerer pasienter med alvorlig IBS-D i Norge. Ifølge klinikeruttalelser kjennetegnes disse pasientene av at de ikke har tilstrekkelig effekt av dagens standardbehandling (livsstiltak og loperamid). Tilbakemeldinger tyder også på at pasienter med alvorlig IBS-D har såpass uttalte plager at de hører hjemme i spesialisthelsetjenesten da det er viktig å utelukke diagnoser som gallesyremalabsorpsjon, tarmkreft, inflammatoriske tarmsykdommer og cøliaki. At behandlingen med Truberzi 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 alvorlig IBS-D som ikke har fått effekt av livsstiltak og loperamid. 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.

8 KONKLUSJON

Kriteriet for alvorlighet er oppfylt hos pasienter med alvorlig IBS-D:

Legemiddelverket er av den oppfatning at IBS-D 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.

Kriteriet for alvorlighet anses derfor oppfylt kun hos pasienter med alvorlig IBS-D som ikke kommer i mål med livsstiltak og loperamid. Alvorlighetskravet er ikke oppfylt hos pasienter med mild til moderat sykdom ut fra norske klinikers definisjon av alvorlighet av IBS-D.

Kriteriet for langvarighet er oppfylt:

Alvorlig irriterabel tarmsyndrom med diaré kan medføre risiko for gjentatt behandling over en lang periode. 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 anses dermed oppfylt

Kriteriet for kostnadseffektivitet er oppfylt hos pasienter med alvorlig IBS-D

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av Truberzi står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. I analysen Legemiddelverket mener er mest relevant, med dagens legemiddelpriser (maks AUP) er merkostnad for Truberzi, sammenlignet med placebo er 215 008 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for pasienter med alvorlig IBS-D. Resultatene er som vist i sensitivitetsanalysen (5.2.3) avhengig av responsrater. Vilkår 219 setter imidlertid krav til at behandlingen skal evalueres etter 4 uker og at pasienter som ikke har respons skal avslutte behandlingen. Legemiddelverket er derfor av den oppfatning at responsratene ikke vil påvirke resultatet i stor grad, og at det dermed er sannsynlighetsovervekt for at behandling med eluksadolin (Truberzi) oppfyller kriterier for forhåndsgodkjent refusjon for pasienter med alvorlig IBS-D. Refusjon innvilges.

Statens legemiddelverk, 03-11-2017

Elisabeth Bryn (e.f.)
enhetsleder

Ashkan Kourdalipour
Marianne Rolstad
Rita Hvalbye
Saksutredere

REFERANSER

1. Spiller, R., et al., *Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management*. Gut, 2007. **56**(12): p. 1770.
2. *Irritabel tarm-syndrom*. 2016; Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/17828/?ids=17829#17829>.
3. Schmulson, M.J. and D.A. Drossman, *What is new in Rome IV*. Journal of neurogastroenterology and motility, 2017. **23**(2): p. 151.
4. Thompson, W., *The treatment of irritable bowel syndrome*. Alimentary pharmacology & therapeutics, 2002. **16**(8): p. 1395-1406.
5. *Treatment of irritable bowel syndrome in adults*. 2016; Available from: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-irritable-bowel-syndrome-in-adults?source=search_result&search=irritable%20bowel%20syndrome%20with%20diarrhea&selectedTitle=1~150#H106781135.
6. Vandvik, P.O., S. Lydersen, and P.G. Farup, *Prevalence, comorbidity and impact of irritable bowel syndrome in Norway*. Scandinavian journal of gastroenterology, 2006. **41**(6): p. 650-656.
7. Statens Legemiddelverk, *Refusjonsrapport linaklotid (Constella) til behandling av irritabel tarmsyndrom med obstipasjon*. 2015.
8. Pace, F., 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): p. 1031-1038.
9. Chey, W.D., J. Kurlander, and S. Eswaran, *Irritable bowel syndrome: a clinical review*. Jama, 2015. **313**(9): p. 949-958.
10. Brandt, L., et al., *An Evidence-Based Position Statement on the Management of Irritable Bowel Syndrome (vol 104, pg S1, 2009)*. AMERICAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY, 2009. **104**(4): p. 1072-1072.
11. Cash, B.D., et al., *Safety of Eluxadoline in Patients with Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea*. The American Journal of Gastroenterology, 2016.

APPENDIKS 1: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

Legemiddelverket har i flere år vurdert kostnadseffektivitet av legemidler som søker opptak til forhåndsgodkjent refusjon. Slike vurderinger baserer seg på "Forskrift om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften)".

Følgende faglige kriterier vurderes:

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

Produsenten av legemiddelet utarbeider en legemiddeløkonomisk analyse for å dokumentere at disse kriteriene er oppfylt hvorpå Legemiddelverket kritisk vurderer den innsendte analysen med tilhørende dokumentasjon.

Legemiddelverket har fra 2013 fått i oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet å vurdere kostnadseffektiviteten av legemidler som vurderes innført i spesialisthelsetjenesten. Vurderingen baseres i hovedsak på legemiddeløkonomiske analyser utarbeidet av legemiddelprodusenten etter tilsvarende mal som for blåreseptsaker.

Vurdering av kostnadseffektivitet kan bidra til at samfunnet kan velge de tiltakene som maksimerer nytte gitt hensyn til fordeling m.m.

For lettere å forstå innholdet i rapporten gis det nedenfor en kort innføring i helseøkonomiske begreper som også i denne saken vil kunne forekomme.

Legemiddeløkonomisk evaluering – er en helseøkonomisk evaluering der intervensjonene som evalueres er legemidler

Intervensjon – er det behandlingsalternativet/legemidlet som vurderes og som er utgangspunkt for analysen.

Komparator – er det behandlingsalternativet/legemidlet som sannsynligvis vil foretrekkes dersom intervensjonen tas i bruk.

ICER – er en måleenhet for kostnader i forhold til effekt, for vurdering av kostnadseffektivitet. ICER står for incremental cost-effect ratio, og angir den inkrementelle kostnads-effekt raten (IKER på norsk):

$$\text{ICER} = \frac{\text{Kostnader Intervensjon} - \text{Kostnader Komparator}}{\text{Helseeffekt Intervensjon} - \text{Helseeffekt Komparator}}$$

Dette betyr at ICER påvirkes av både kostnader og effekter. Usikkerheter rundt en eller begge av disse, kan ha stor betydning for ICER. I analysene inngår legemiddelkostnader, men også kostnader til sykehusinnleggelser, primærhelsetjenesten m.m. knyttet til de to behandlingene (intervensjon og komparator). ICER angir således netto merkostnad per vunnet enhet helseeffekt for den nye behandlingen sammenliknet med komparator, for eksempel merkostnader per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALYs).

Kostnadseffektivitet – en intervensjon vurderes gjerne som kostnadseffektiv (sammenliknet med komparator) dersom ICER er lavere enn det man er villig til å betale for helseeffekten som oppnås. Betalingsvilligheten kan variere med alvorlighetsgrad, effektstørrelse m.m.

Modeller – For vurdering av kostnadseffektivitet brukes ofte helseøkonomiske beregningsmodeller. Dette fordi datagrunnlaget fra kliniske studier ofte er for begrenset til å vurdere alle relevante helseeffekter og kostnader over tilstrekkelig lang tidsperiode. I modellene kombineres best mulig informasjon fra ulike kilder matematisk for å anslå forventede effekter på helse, livskvalitet og kostnader av ulike behandlinger.

QALY – er et mål på størrelsen av helsegevinster. QALY står for quality adjusted life year, og angir effekt både på levetid og helserelatert livskvalitet. Til beregningene benyttes QALY-vekter (også kalt nyttevekter) for ulike helsetilstander, fra 0 ved død til 1 ved full helse. Ett år med perfekt helse tilsvarer 1 QALY. Dersom et tiltak øker levetiden til en pasient med 1 år, men at kvaliteten på dette året vurderes som lavere enn perfekt helse, vil denne gevinsten få en lavere verdi enn 1. Også effekten av tiltak som ikke er livsforlengende kan måles i QALY, i det de kan bedre helsetilstanden til pasienten i en gitt periode.

LYG – er en måleenhet som angir helseeffekten i vunne leveår (life years gained). Denne måleenheten kobles ofte opp mot kostnaden for en behandling og uttrykkes som merkostnad per vunne leveår. I motsetning til QALY tar LYG ikke hensyn til livskvaliteten i de vunne leveårene.

TTO – er en måte å måle QALY på. TTO står for "time trade off", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir bedt om å angi hvor mye tid i perfekt helse, av en fremtidig periode på 10 år, individet er villig til å oppgi for å unngå 10 år i tilstanden man vil verdsette.

SG – er en måte å måle QALY på. SG står for "standard gamble", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir presentert for to alternativer: Alternativ 1 er å leve resten av livet med tilstanden man vil verdsette; alternativ 2 er en fiktiv intervensjon som enten vil gjøre

individet frisk fra tilstanden for resten av individets levetid eller være dødelig. Individet blir så spurt om hvor liten sannsynlighet for overlevelse ved intervensjonen individet vil være villig til å akseptere, og fortsatt takke ja til intervensjonen. Er tilstanden veldig alvorlig og lite ønskelig, vil pasienten være villig til å risikere livet i større grad og akseptere en lavere sannsynlighet for å overleve intervensjonen.

Analyseperspektiv – angir hvilket perspektiv analysen har. Her skiller man gjerne mellom helsetjenesteperspektiv og samfunnsperspektiv. Mens helsetjenesteperspektivet kun tar hensyn til effekter og kostnader i helsetjenesten vil man i et samfunnsperspektiv i tillegg også inkludere andre gevinster/kostnader utenom spesialisthelsetjenesten som endringer i produktivitetstap, spart tid osv.

Ekstrapolering – innebærer framskrivning av data utover tidsperioden med konkrete studiedata. Dette vil si en form for modellering av sannsynligheten for fremtidige hendelser basert på tilgjengelige data. Dette gjøres for eksempel i analyser hvor det kun finnes studiedata for en kortere periode. Sannsynligheten for overlevelse vurderes da utover tidsperioden dekket av tilgjengelige studiedata, og man lager en prognose på bakgrunn av dette. En slik ekstrapolering vil kunne brukes som grunnlag for et tidsperspektiv som er lengre enn det finnes studiedata for.

Diskontering – er en metode som benyttes for å kunne sammenlikne og summere helseeffekter og kostnader som oppstår i ulike år. De årlige helse- og kostnadsvirkninger omregnes til en nåverdi og i en slik nåverdiberegning blir både helseeffekter og kostnader diskontert med en rate som i skrivende stund er 4 prosent per år. Dette antas å gjelde de fleste tiltak innen helsesektoren. Nåverdien regnes ut etter følgende formel hvor P er nåverdi, F er kostnaden (eller helseeffekten), t er tiden og r er diskonteringsraten:

$$P = \frac{F}{(1 + r)^t}$$

Deterministisk sensitivitetsanalyse (DSA) – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. DSA tar utgangspunkt i en deterministisk hovedanalyse. I den deterministiske hovedanalysen bruker man en fastsatt verdi for hver parameter uten å ta hensyn til usikkerheten rundt parameteren. I en deterministisk *sensitivitets*analyse endrer man en og en eller kun et mindre antall variabler om gangen. Ved å gjøre dette får man se effekten en bestemt variabel har på utfallet.

Probabilistisk sensitivitetsanalyse (PSA) – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. De enkelte parametre i den økonomiske beregningsmodellen tilordnes en sannsynlighetsfordeling. I en probabilistisk sensitivitetsanalyse utføres en rekke (f.eks. 2000) simuleringer med modellen. I hver simulering trekkes en verdi for hver parameter ut ifra sannsynlighetsfordelingene. Modellen simuleres så med disse parameterverdiene. Hver simulering gir et anslag på kostnader og effekt. En kan derfor si at i en PSA endrer man en rekke gitte variabler innenfor et forhåndsbestemt intervall samtidig i hver simulering. Resultatene av simuleringene presenteres gjerne som en «sky» i et diagram med merkostnader og mereffekt på hver akse.

Cost effect acceptability curve (CEAC) – er en kurve som viser sammenhengen mellom betalingsvillighet og sannsynligheten for kostnadseffektivitet (dvs at ICER er lavere enn ulike nivåer for betalingsvillighet). Kurven er basert på probabilistiske simuleringer og brukes for å vurdere om et tiltak er kostnadseffektivt eller ikke avhengig av hvor tiltaket kan plasseres, over eller under CEAC.