

Refusjonsrapport

Xifaxan (rifaksimin) for reduksjon av tilbakevendende episoder av manifest hepatisk encefalopati.

Vurdering av søknad om forhåndsgodkjent refusjon § 2

12-12-2014

Statens legemiddelverk

FORORD

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

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

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

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører vanligvis ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet.

Blåreseptnemnda skal bistå Legemiddelverket med å kvalitetssikre beslutningsgrunnlaget i viktige refusjonssaker. Nemnda skal ikke gi anbefaling om refusjon i de enkelte sakene (Legemiddelforskriften § 14-17). Dette er særlig aktuelt i saker som gjelder terapeutiske nyvinninger som kan føre til vesentlige endringer i behandlingstilbudet og dermed også for ressursbruken. Nemnda bør alltid konsulteres dersom legemidlet hevdes å representere en vesentlig terapeutisk nyvinning (Legemiddelforskriften § 14-18). Alle våre vurderinger publiseres etter at vedtaket er gjort gyldig og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no)

OPPSUMMERING

Formål:

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

Medisinsk godkjent indikasjon:

Rifaksimin er indisert for reduksjon av tilbakevendende episoder av manifest hepatisk encefalopati hos pasienter ≥ 18 år. I den pivotale studien brukte 91 % av pasientene samtidig laktulose. Det skal tas hensyn til offisielle retningslinjer for korrekt bruk av antibakterielle midler.

Bakgrunn:

Rifaksimin er et antibiotikum som virker lokalt i tarmen (ikke-absorbert antibakterielt middel) ved å ødelegge bakteriene som kan forårsake hepatisk encefalopati.

Hepatisk encefalopati (HE) er betegnelsen på et spektrum av nevropsykiatriske abnormaliteter sett ved kronisk leversykdom som levercirrhose eller ved akutt leversvikt. Symptomene kan utvikle seg til ulike grader av nedsatt bevissthet, personlighetsforandringer, tap av intellektuelle funksjoner og nevrologiske abnormaliteter. Alvorligheten av symptomene ved hepatisk encefalopati graderes fra I – IV og beskriver klinisk utvikling fra lette symptomer til hepatisk koma.

Tilsvarende som for legemidlene som i dag er inkludert i blåreseptordningen (§2) for samme bruksområde, vurderer Legemiddelverket at de faglige kriteriene med hensyn til alvorlighet av sykdommen og langvarighet av behandlingen er oppfylt.

I den pivotale effektstudien (RFHE 3001) som ligger til grunn for godkjenning ble pasientene randomisert i to behandlingsgrupper:

- Rifaksimin 550 mg oralt to ganger daglig
- Placebo

Studien åpnet opp for at pasientene i begge gruppene kunne få standardbehandling med laktulose i tillegg. Over 90% av pasientene i begge gruppene fikk tilleggsbehandling med laktulose. Pasientene som ble inkludert i studien måtte ha minst to tidligere episoder med manifest HE (Conn score ≥ 2) assosiert med levercirrhose i løpet av de siste 6 månedene, og måtte være i remisjon (Conn score 0 eller 1) ved tidspunkt for inklusjon. Antall pasienter var på henholdsvis 140 i rifaksimin gruppen og 159 i placebo gruppen. Kohort.

I forhold til placebo reduserer rifaksimin signifikant tid til første episode med manifest HE (primært endepunkt) med 58% presentert ved en hazard ratio på 0,42 (KI 0,28 – 0,64,

$p < 0,001$). Likeledes reduserte rifaksiminn signifikant risikoen for HE-relaterte sykehusinnleggelser (sekundært endepunkt) med 50% representert ved en hasard ratio på 0,50 (KI 0,29 – 0,64, $p < 0,013$). Målinger av helserelatert livskvalitet ble hentet inn ved hjelp av spørreskjemaene SF-36 og CLDQ (Chronic Liver Disease Questionnaire).

Den kliniske effektstudien har senere blitt supplert med oppfølgingsstudien, RFHE 3002, som evaluerte langsiktig sikkerhet og toleranse ved bruk av rifaksiminn 550 mg administrert to ganger daglig i en 24 måneders åpen studie på 322 forsøkspersoner i remisjon fra HE. Resultatene viste at rifaksiminn ble godt tolerert med en bivirkningsprofil for langtidsbehandling som var i samsvar med den pivotale studien. Resultatene viste også vedvarende effekt på det primære- og sekundære endepunktet i RFHE 3001 studien.

I den helseøkonomiske analysen sammenliknes behandling med rifaksiminn mot placebo, med tilleggsbehandling med laktulose i begge armene. Analysen gjøres med livstidsperspektiv og presenterer også resultater med tidsperspektiv på henholdsvis 5 og 10 år. Populasjonen i modellen tilsvarer pasientpopulasjonen i den pivotale studien og er i samsvar med den medisinske indikasjonen til rifaksiminn.

Behandling med rifaksiminn gir hovedsakelig en helsegevinst i form av en reduksjon i tilbakevennende episoder av manifest HE som påvirker både mortalitet og livskvalitet. Bruk av rifaksiminn gir betydelige økte kostnader per pasient, men gir også betydelige helsegevinster i form av kvalitetsjusterte leveår.

I base case analysen som ble levert av søker ga rifaksiminn en helsegevinst, sammenliknet med placebo, på 1,216 kvalitetsjusterte leveår og en samlet merkostnad på ca 185 000 kroner per pasient i et livstidsperspektiv. Dette tilsvarer en merkostnad på ca 150 000 kr per vunne kvalitetsjusterte leveår. I Legemiddelverket sine egne analyser ga rifaksiminn en merkostnad på ca 180 000 kr per vunne QALY. Resultatene synes robuste i forhold til utførte sensitivitetsanalyser.

Konklusjon

Gitt foreliggende dokumentasjon vurderer Legemiddelverket at det er sannsynlighetsovervekt for at rifaksiminn ved godkjent indikasjon, er kostnadseffektivt i behandlingen av pasienter med tilbakevennende manifest hepatisk encefalopati.

Budsjettvirkninger

Legemiddelverket vurderer det som sannsynlig at virkningene for Folketrygdens legemiddelbudsjett i år 5 vil være under bagatellgrensen på 25 millioner¹ kroner.

¹ Helse- og omsorgsdepartementet har fastsatt endringer i legemiddelforskriften §§ 12-15 som trer i kraft 1. januar 2015. Endringene følger av Stortingets vedtak under behandlingen av statsbudsjettet for 2015, jf. Prop. 1 S (2014-2015) og Innst. 11 S (2014-2015). Endringen i § 12-15 innebærer at bagatellgrensen for forhåndsgodkjent refusjon etter blåreseptforskriften § 2 heves fra 5 mill. kroner til 25 mill. kroner.

Vedtak:

Legemiddelverket har vedtatt at Xifaxan (rifaksimin) innvilges forhåndsgodkjent refusjon fra 01-01-2015 med følgende refusjonsinformasjon:

<u>Refusjonsberettiget bruk:</u> Reduksjon av tilbakevendende episoder av manifest hepatisk encefalopati hos pasienter ≥ 18 år. I den pivotale studien brukte 91 % av pasientene samtidig laktulose. Det skal tas hensyn til offisielle retningslinjer for korrekt bruk av antibakterielle midler.							
<u>Refusjonskoder:</u>							
Kode	Tekst	ICPC	Vilkår	Kode	Tekst	ICD	Vilkår
D97	Leversvikt IKA			K72	Leversvikt IKA		
<u>Vilkår:</u>							

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD	2
OPPSUMMERING	3
SØKNADSLOGG	7
1 BAKGRUNN	8
1.1 HEPATISK ENCEFALOPATI.....	8
1.2 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	9
1.2 BEHANDLING.....	10
1.2.1 Behandling med rifaksimim (<i>Xifaxan</i>)(14).....	11
1.2.2 Behandling med laktulose (15).....	11
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR RIFAKSIMIN (XIFAXAN)	12
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	12
2.2 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV TILSENDE KLINISK DOKUMENTASJON.....	15
2.2.1 Relevans for refusjonssøknaden (PICO).....	15
2.2.2 Kvalitet av dokumentasjonen.....	17
2.2.3 Oppsummering	17
3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV RIFAKSIMIN (XIFAXAN)	17
3.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	18
3.1.1 Analyseperspektiv	20
3.1.2 Pasientpopulasjonen.....	20
3.1.3 Intervensjon.....	20
3.1.4 Komparator	20
3.1.5 Effekt, bivirkninger og helsenytt (input data)	20
3.1.6 Kostnader (input data).....	23
3.2 RESULTATER	25
3.2.1 Effekt/helsenytte/QALYs	25
3.2.2 Kostnader	25
3.2.3 Kostnadseffektivitet.....	26
3.3 SENSITIVITETS- OG SCENARIOANALYSER.....	26
3.4 KRITISK VURDERING AV INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE.....	28
3.4.1 Relevans av analysen mht søkt PICO	28
3.4.2 Modellstruktur	28
3.4.3 Effekt- og helsenyttedata i modellen.....	28
3.4.4 Kostnadsdata	30
3.4.5 Resultater av analysen.....	30
3.4.6 Sensitivitetsberegninger.....	30
3.5 LEGEMIDDELVERKETS EGNE BEREGNINGER.....	31
3.6 OPPSUMMERING	31
4 DISKUSJON	31
4.1 REFUSJONSVERDIGHET I HHT LEGEMIDDELFORSKRIFTEN	31
5 BUDSJETTKONSEKVENSER	33
6 KONKLUSJON	34
KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	35
REFERANSER	37

SØKNADSLOGG

Refusjonssøker: Norgine AS
Preparat: Xifaxan
Virkestoff: Rifaksimin
Indikasjon: Xifaxan er indisert for reduksjon av tilbakevendende episoder av manifest hepatisk encefalopati hos pasienter ≥ 18 år.
I den pivotale studien brukte 91 % av pasientene samtidig laktulose.
Det skal tas hensyn til offisielle retningslinjer for korrekt bruk av antibakterielle midler.

ATC-nr: A07AA11

Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 20-05-2014
Saksbehandling startet: 27-05-2014
Opphold i saksbehandlingen: 17 dager
Vedtak fattet: 12-12-2014
Saksbehandlingstid: 182 dager

1 BAKGRUNN

1.1 Hepatisk encefalopati

Leversykdom kan bl.a føre til at leveren ikke bryter ned skadelige avfallsstoffer. Sviktende detoksifisering og utskilling av eksogene og endogene metabolitter gir økt konsentrasjon av bilirubin og andre avfallsstoffer i systemisk sirkulasjon som bidrar til utvikling av encefalopati (hjerneskode eller sykdom i hjernen). Hepatisk encefalopati er betegnelsen på et spektrum av nevropsykiatriske abnormaliteter sett ved kronisk leversykdom som levercirrhose eller ved akutt leversvikt. Tilstanden forårsakes delvis av sviktende leverfunksjon og delvis av «shunting» av portvenens blodstrøm utenfor leveren. Opphopning av ammoniakk er en sentral faktor i utvikling av hepatisk encefalopati (1, 2).

Symptomene kan så utvikle seg til ulike grader av nedsatt bevissthet, personlighetsforandringer, tap av intellektuelle funksjoner og nevro-muskulære abnormaliteter. Alvorligheten av symptomene ved hepatisk encefalopati graderes fra I – IV og beskriver klinisk utvikling fra lette symptomer til hepatisk koma (tabell 1) (3).

Tabell 1

Gradering av hepatisk encefalopati	
Grad	Kliniske karakteristika
I	Nedsatt oppmerksomhet, eufori, redusert kognitiv funksjon
II	Slapphet, apati, desorientering for tid og sted, åpenbare personlighetsendringer og upassende oppførsel
III	Variierende fra somnolens til semistuporøs tilstand. Forvirring og uttalt desorientering
IV	Koma

Selve sykdomsforløpet ved hepatisk encefalopati kan i tillegg kategoriseres etter varigheten av symptomer, episodisk, tilbakevendende eller persisterende (4).

I 2011 ble klassifisering etter ISHEN systemet foreslått, der pasientene med grad II, III eller IV klassifiseres som manifest («overt») hepatisk encefalopati, mens grad 0-I klassifiseres som ikke-manifest («covert») hepatisk encefalopati (5). Hepatisk encefalopati er en progressiv sykdom der inntil 50% av pasientene med ikke-manifest HE utvikler en

episode med manifest HE i løpet av 3 år (6, 7). Pasienter som har hatt en episode av manifest HE har økt risiko for tilbakevendende episoder (8).

Hepatisk encefalopati påvirker pasientenes livskvalitet, og dødeligheten øker med økende alvorlighet av sykdommen (8, 9).

Det finnes sparsomt med datagrunnlag over forekomst av HE i Norge men det foreligger anslag på ca. 600 nye tilfeller av levercirrhose per år og at ca. 500 dødsfall per år skyldes levercirrhose (10).

Norske klinikere har gitt et grovt anslag på at mellom 400-1000 pasienter i Norge har HE og at omlag 10-50% (40-500) er aktuelle for profylaktisk behandling for å redusere residiverende anfall. Anslaget for aktuelle pasienter for profylaktisk behandling er i samsvar med statistikk fra HELFO (Helsetjenesteforvaltningen) som viser at om lag 150 pasienter fikk utlevert laktulose med forhåndsgodkjent refusjon ved bruksområde leversvikt i 2013².

1.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Legemiddelverket har gjort tentative anslag på prognosetapet eller helsetapet knyttet til pasienter med manifest hepatisk encefalopati (HE).

Beregningene tar utgangspunkt i begrepene absolutt prognosetap (faktisk helsetap målt i kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden) og relativt prognosetap (tapte QALYs i prosent av forventede QALYs uten sykdommen). Absolutt prognosetap tilsvarende forskjellen mellom forventet antall QALYs uten sykdom, dvs. for gjennomsnittsbefolkningen, og prognose for de aktuelle pasientene med dagens behandling, dvs. med komparatorbehandling. For å beregne forventet antall QALYs uten sykdom, ofte beskrevet som Quality Adjusted Life Expectancy (QALE), er det tatt utgangspunkt i svenske data som angir livskvalitet pr alderskategori (alder i år) og norske mortalitetstabeller utgitt av Statistisk sentralbyrå.

Gjennomsnittlig alder for pasientgruppen inkludert i den kliniske hovedstudien var 56 år. Forventet gjenstående levetid for en gjennomsnittlig 56-åring i Norge er 27,2 år (11). Forventet gjenstående kvalitetsjusterte leveår er 20,5 QALYs. Dette er basert på livskvalitetsvekter (EQ-5D) for svensk befolkning (12). Vi har ikke tilsvarende data for norsk befolkning.

Basert på simuleringer av komparatorarmen i den helseøkonomiske modellen fra Norgine vil pasienter som får dagens standardbehandling med laktulose ha en prognose tilsvarende

² Antall pasienter som har fått utlevert laktulose mikstur (ATC A06AD11) ved refusjonskode D97 «Leversvikt –ikke klassifisert annet sted» eller K72 «Leversvikt- ikke klassifisert annet sted» under §2 i 2013.

henholdsvis 4,0 og 6,1³ QALYs avhengig av hvilken metodikk man velger som grunnlag for beregning av QALY-vektene (se kap 3.1.5). Modellen er beskrevet i kapittel 3. Absolutt prognosetap blir da henholdsvis 16,5 QALYs og 14,9 QALYs avhengig av metodene som brukes. Alle tallene er udiskonterte. Det relative QALY-prognosetapet blir da på henholdsvis $16,5/20,5 = 80\%$ og $14,9/20,5 = 73\%$.

Alvorligheten av symptomene ved hepatisk encefalopati graderes fra I – IV og beskriver klinisk utvikling fra lette symptomer til hepatisk koma. At pasienter med tilbakevendende manifest HE har en prognose på ca 5 QALYs i forhold til gjennomsnittsbefolkningen, som har en forventet gjenstående kvalitetsjustert levetid på ca. 20 QALYs, tilsier at manifest HE må anses å være en sykdom med høy alvorlighetsgrad.

Disse tallene er ment å være et eksplorativt forsøk på å kvantifisere alvorlighetsgrad. Tallene er imidlertid grove og usikre og må tolkes forsiktig. For nærmere om beregning av alvorlighetsgrad i praksis, se Legemiddelverket Fredrik Arnebergs hovedfagsoppgave fra 2012 (13).

Tilbakevendende episoder av manifest hepatisk encefalopati er en meget alvorlig sykdom som tilfredsstillende prioriteringskriteriet for alvorlighet.

1.2 Behandling

HE behandles primært ved å identifisere og behandle den utløsende årsaken som ofte kan påvises: for eksempel infeksjon, gastrointestinal blødning, hypovolemi, nyresvikt og elektrolyttforstyrrelser (hyponatremi, hypokalemi), bruk av sedativa/hypnotika eller obstipasjon.

Pasienter behandles med laktulose og ernæringsterapi med høyt kalori- og proteininnhold samt vitamin- og elektrolytt-tilskudd. Hos pasienter med alvorlig encefalopati (grad 3 og 4) vurderes overflytting til intensivavdeling og evt. intubasjon for å sikre luftveier, spesielt hvis det foreligger samtidig blødning.

Retningslinjer iht. Norsk Elektronisk Legehåndbok/European Association for the Study of the Liver (4):

- En klinisk tydelig episode med hepatisk encefalopati bør behandles
- Identifisere og behandle utløsende faktorer
- Sekundærprofylakse etter en episode med hepatisk encefalopati anbefales
- Laktulose er første valg ved episodisk klinisk hepatisk encefalopati
- Rifaksimin er en effektiv add-on behandling til laktulose for å forebygge tilbakefall

³ Tallet 6,1 ble i alvorlighetsberegningene nivåjustert med en justeringsfaktor på 0,91, slik at tallet som ble brukt i beregningen av absolutt prognosetap var $6,1 * 0,91 = 5,6$.

1.2.1 Behandling med rifaksimin (Xifaxan)(14)

Godkjent indikasjon/søkt bruksområde mht. refusjon:

Xifaxan er indisert for reduksjon av tilbakevendende episoder av manifest hepatisk encefalopati hos pasienter ≥ 18 år.

I den pivotale studien brukte 91 % av pasientene samtidig laktulose. Det skal tas hensyn til offisielle retningslinjer for korrekt bruk av antibakterielle midler.

Virkningsmekanisme:

Rifaksimin er et antibiotikum som virker lokalt i tarmen (ikke-absorbert antibakterielt middel) ved å ødelegge bakteriene som kan forårsake hepatisk encefalopati. Da rifaksimin har minimal systemisk biotilgjengelighet kan det være mer egnet til langtidsbruk enn andre alternative antibiotika med høyere biotilgjengelighet og større potensiale for systemiske bivirkninger.

Rifaksimin er et legemiddel i rifamycinklassen som hemmer bakteriell RNA-syntese. Rifaksimin har et bredt antimikrobielt spekter mot de fleste Grampositive og -negative aerobe og anaerobe bakteriene, inkludert ammoniakkproduserende arter. Rifaksimin kan hemme delingen av ureadeaminerende bakterier og dermed redusere produksjonen av ammoniakk og andre forbindelser som antas å være viktige for patogenesen ved hepatisk encefalopati.

Anbefalt dosering:

Anbefalt dose er 550 mg to ganger daglig. Den kliniske nytten ble påvist ved en kontrollert studie der forsøkspersoner ble behandlet i 6 måneder. Ved behandling utover 6 måneder må man ta hensyn til den individuelle balansen mellom nytte og risiko, inkludert nytte/risiko forbundet med progresjon av hepatisk dysfunksjon

Effekt og sikkerhet:

Klinisk effekt og sikkerhet omtales i Kap. 2

Det er behov for gjentatt behandling over en langvarig periode.

1.2.2 Behandling med laktulose (15)

Hensikten med å bruke laktulose eller andre lakserende midler ved leversvikt er å unngå hepatisk encefalopati ved å gjøre passasjetiden i tarmen kortere, slik at mindre av nitrogenholdige stoffer blir produsert av tarmbakteriene.

Den positive effekten av laktulose på hepatisk encefalopati anses å ha forbindelse med kraftige senkningen av pH i colon når laktulose gis i høye doser. Veksten av sakkaryolytiske bakterier blir stimulert i det sure miljøet, mens det blir ugunstige betingelser for den proteolytiske floraen. Det er ikke helt klarlagt om den reduserte mengden ammoniakk som man finner i blodet skyldes redusert produksjon, redusert absorpsjon eller økt eliminering. Ammoniakk ansees å være en viktig utløsende faktor for neuropsykiatriske symptomer ved leverkoma.

Anbefalt dosering:

Levercirrhose uten portocaval encefalopati: 30-75 ml pr. dag

Ved portocaval encefalopati: Opptil 45 ml 3 ganger daglig.

Laktulose kan forskrives på forhåndsgodkjent refusjon § 2 ved bruksområdet «Precoma og coma hepaticum» (kronisk portal systemisk encefalopati) med refusjonskoder for leversvikt.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON FOR RIFAKSIMIN (XIFAXAN)

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Den kliniske dokumentasjonen for rifaksimim består av en randomisert, dobbeltblind placebokontrollert effektstudie med 229 pasienter med 6 måneders behandlingsvarighet. I tillegg foreligger en oppfølgingsstudie der langsiktig sikkerhet og toleranse over 24 måneder ble evaluert hos 322 forsøkspersoner.

Pivotal RCT, effektstudie (RFHE3001) (14, 16)

299 voksne pasienter ble randomisert til behandling med rifaksimim 550 mg to ganger daglig (n=140) eller placebo (n=159) i 6 måneder. Over 90 % av forsøkspersonene i begge grupper fikk samtidig laktulose. Pasientene måtte ha minst to tidligere episoder med manifest HE (Conn score ≥ 2) assosiert med levercirrhose i løpet av de siste 6 månedene, måtte være i remisjon (Conn score 0 eller 1) ved tidspunkt for inklusjon, og ha en MELD-skår⁴ (Model for End-Stage Liver Disease (17)) på under 25.

Effektresultater:

Det primære endepunktet var tid til første episode med manifest HE, definert som tid fra første dose av studiemedisin til en økning i Conn score fra 0 eller 1 til Conn score 1 pluss en 1 – enhetsøkning i asterixis grade⁵, eller Conn score ≥ 2 . Pasienten ble trukket fra studien etter en slik episode.

31 av 140 forsøkspersoner (22 %) i rifaksimingruppen og 73 av 159 (46 %) forsøkspersoner i placebogruppen opplevde en episode med manifest HE i løpet av 6-månedersperioden. Rifaksimim reduserte risikoen for HE-gjennombrudd med 58 % (HR= 0,42, KI 0,28-0,64, p<0,001) (Figur 1A).

⁴ MELD (Model for End-Stage Liver Disease)- et relativt nytt prognostisk verktøy som baserer seg på pasientens laboratorieprøver. I MELD inngår internasjonalt normalisert ratio (INR), serum-kreatinin og serum-bilirubin.

⁵ Asterixis grade: Fleksjons-ekstensjons bevegelser i håndleddet og metacarpophalangeal leddene ofte kombinert med noe lateral bevegelse. Asterixis kalles også hepatisk flap, og kan som dette tilsier, være en indikasjon på leversvikt. Asterixis grade 0 = no tremor, 1 = few flaps, 2 = occasional flaps, 3 = frequent flaps, 4 = continuous flaps

Sekundære effektmål var bl.a tid til første HE-relaterte sykehusinnleggelse. Rifaksimin reduserte risikoen for HE-relaterte sykehusinnleggelser med 50 % (HR=0,50, KI 0,29-0,87, $p<0,013$) sammenlignet med placebo. (Figur 1B). Helserelatert livskvalitet (HRQoL) ble målt vha. sykdomsspesifikke og generiske livskvalitetsinstrumenter.

Gjennomsnittlig behandlingstid var 130.3 dager i rifaksimin gruppen sammenliknet med 105.7 dager i placebo gruppen.

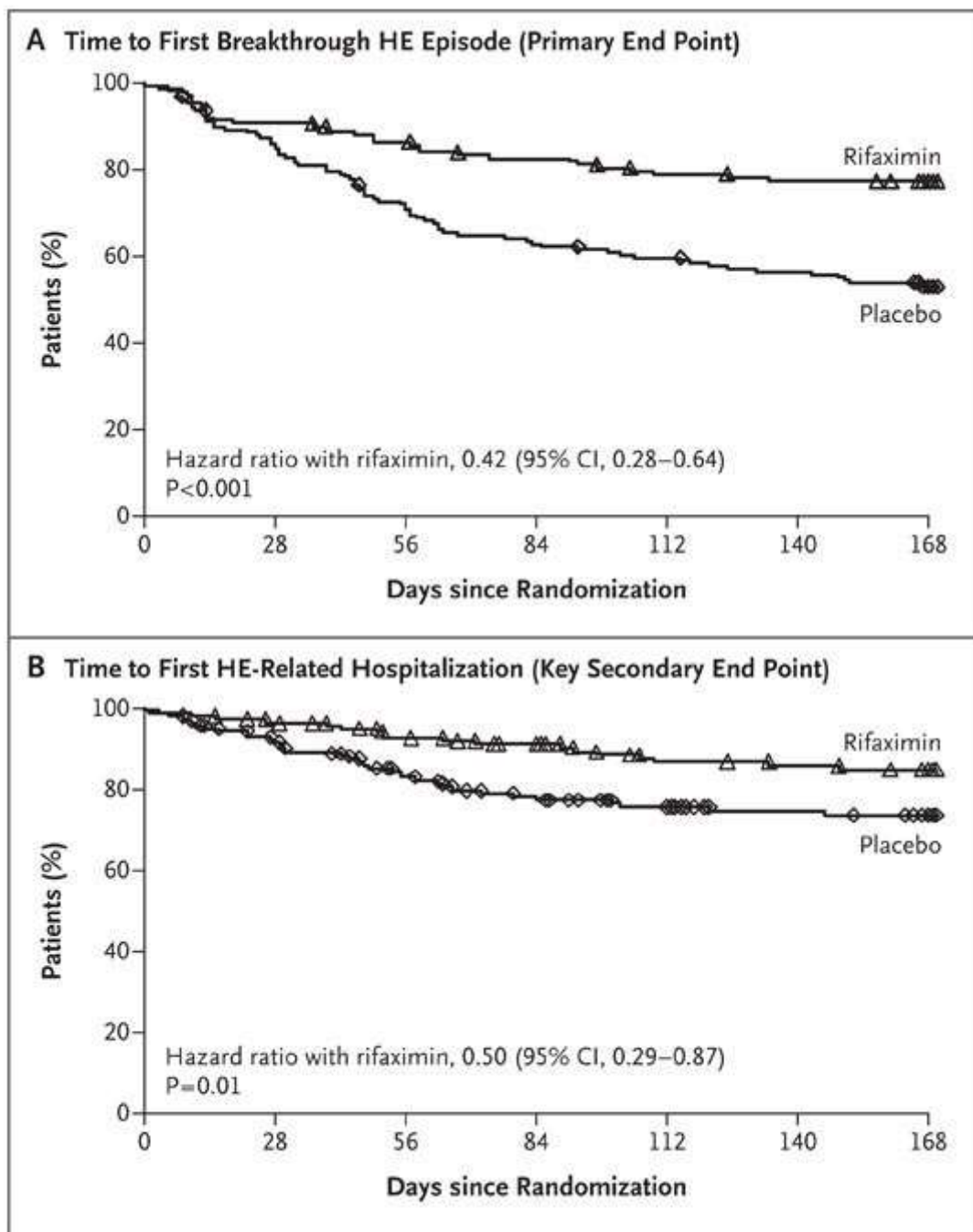
Det ble utført subgruppeanalyser for primært effektmål i ulike undergrupper bl.a etter alder, kjønn, MELD score og Conn score (ved inklusjon), tidligere laktulosebehandling (ja/nei) og antall episoder (2 eller >2) med HE siste halvår før inklusjon. Resultatet for tid til første episode med HE var konsistent på tvers av de ulike subgruppene (16).

Studien inkluderte få pasienter som ikke ble behandlet med laktulose (ca. 8 % i begge behandlingsarmer), og det er derfor ikke mulig å konkludere mht. effekt av kun rifaksimin sammenliknet med laktulose.

Bivirkninger/sikkerhet:

Det ble rapportert relativt høy forekomst av bivirkninger/ «uønskede hendelser» både i rifaksimin og placebogruppen. Tilsvarende andel pasienter rapporterte bivirkninger i rifaksimigruppen (80% [112/140]) og placebogruppen (80% [127/159]). De vanligste bivirkningene var kvalme (14% vs 13%), diare (11% vs 13%), fatigue (12% vs 11%), perifert ødem (15% vs 8,2%), ascites (11% vs 9,4%), svimmelhet (13% vs 8,2%) og hodepine (10% vs 11%).

Figur 1
Kaplan–Meier kurver med estimer for primært A) og sekundært endepunkt B), «Intention–to–treat»-populasjonen (16)



Oppfølgingsstudie /(OLE-studie RFHE3002) (18)

Den langsiktige sikkerheten og toleransen til rifaksimin 550 mg to ganger daglig administrert i minst 24 måneder ble evaluert i en åpen studie hos 322 forsøkspersoner i remisjon fra HE.

152 forsøkspersoner gikk over fra RFHE3001 (70 fra rifaksimingruppen og 82 fra placebogruppen), og 170 forsøkspersoner var nye.

Tre ulike kohorter av pasienter ble inkludert i oppfølgingsstudien der alle ble behandlet med rifaksimin:

- Nye pasienter, ikke deltatt i RFHE3001 (170 stk)
- «Cross-over» pasienter fra RFHE3001, fra placebogruppen (82 stk)
- «Roll-over» pasienter fra RFHE3001, fra rifaksimin gruppen som hadde fullført studien dvs. de som ikke hadde fått nye HE anfall under behandling med rifaksimin) (70 stk)

88 % av pasientene i studien fikk samtidig laktulose. I motsetning til den pivotale effektstudien (RFHE3001) kunne pasientene her fortsette med rifaksimin etter en episode med manifest HE. Pasientene i de tre gruppene som ble inkludert var ulike mht. varighet av remisjon og antall manifeste episoder av HE i forkant av oppfølgingsstudien.

Hovedhensikten med studien var å evaluere langtids sikkerhet av rifaksimin. Som en del av sikkerhetsdokumentasjonen ble forekomst av sykehusinnleggelseser samlet inn prospektivt, og pos- hoc analyser av HE- relaterte sykehusinnleggelseser ble gjennomført.

Resultater:

Bivirkningsprofilen for langtidsbehandling med rifaksimin var i samsvar med data i den pivotale effektstudien.

Behandling med rifaksimin i perioder på opptil 24 måneder førte ikke til noe tap av effekt angående beskyttelse mot episoder med manifest HE eller reduksjon i omfanget av sykehusinnleggelseser sammenliknet med den pivotale effektstudien. Analyse av tiden før første episode med manifest HE viste langsiktig opprettholdelse av remisjon i begge pasientgrupper, både for ny og fortsatt behandling med rifaksimin.

2.2 Legemiddelverkets vurdering av tilsendt klinisk dokumentasjon

2.2.1 Relevans for refusjonssøknaden (PICO)⁶

Studiepopulasjon i forhold til omsøkt pasientgruppe

Studiepopulasjonen er i samsvar med godkjent bruksområde for rifaksimin.

⁶ Patients, Intervention, Comparator, Outcome

I den avgjørende effektstudien måtte pasientene ha tidligere episoder med manifest HE (Conn score ≥ 2) ifm. levercirrhose. Godkjent bruk av rifaksiminn for reduksjon av tilbakevendende episoder av manifest hepatisk encefalopati.

Det antas at bruk i klinisk praksis vil være i samsvar med godkjent bruksområde, og at alvorlighetsgraden av tidligere episoder av HE for pasientene tilsvarer Conn score 2 eller høyere. Ingen av pasientene i studien hadde MELD score på 25 eller mer og det foreligger derfor begrenset med effektdata hos pasienter med alvorlig leversykdom. I preparatomtalen oppgis det at rifaksiminn skal benyttes med forsiktighet hos denne pasientgruppen.

Legemiddelverket vurderer at studiepopulasjonen er representativ for pasientene det er søkt refusjon for dvs. godkjent bruksområde for rifaksiminn.

Intervensjon i forhold til klinisk praksis

Det antas at rifaksiminn vil bli brukt iht. godkjent preparatomtale (dosering/ behandlingsvarighet) og europeiske retningslinjer. Det antas at pasientene i klinisk praksis også vil benytte rifaksiminn som tilleggsbehandling til laktulose. Dokumentasjon for behandling av rifaksiminn alene er begrenset.

Behandlingsvarighet i den kliniske studien var 6 måneder. Preparatomtalen presiserer at ved behandling utover 6 måneder må man ta hensyn til den individuelle balansen mellom nytte og risiko, inkludert nytte/risiko forbundet med progresjon av hepatisk dysfunksjon.

Komparator i forhold til klinisk praksis

I den pivotale studien er sammenlikningsarmen placebo i tillegg til standardbehandling med laktulose (over 90% ble behandlet med laktulose). Iht. europeiske retningslinjer er laktulose standardbehandling ved episodisk klinisk hepatisk encefalopati (4). Laktulose er gitt iht. godkjent dosering og behandlingsvarighet (15).

Legemiddelverket mener at valg av sammenlikningsalternativ og dosering er relevant.

Resultater/utfallsmål (endepunkter)

Det primære utfallsmålet i effektstudien var tid til første episode med manifest HE. Sekundære utfallsmål var bl.a tid til første HE-relaterte sykehusinnleggelse. Helsereelatert livskvalitet (HRQoL) ble målt vha. sykdomsspesifikke og generiske livskvalitetsinstrumenter.

Legemiddelverket vurderer at det i den pivotale effektstudien er brukt relevante og anerkjente utfallsmål.

2.2.2 Kvalitet av dokumentasjonen

- Den pivotale RCT'en på 6 måneder er gjennomført med god metodologi og analysene er utført i «intention-to-treat» (ITT) populasjonen. Pasienter var for en stor del representative for populasjonen som det søkes refusjon for. Valg av komparator og gitt dosering er i tråd med gjeldende retningslinjer. Evidensgrunnlag vurderes å være av god kvalitet, med overførbarhet til norske forhold.
- I RCT'en dokumenteres ikke effekt på gjentatte episoder med HE, kun første episode. (Pasientene går ut av studien etter første episode).
- Det er begrensede effektdata hos pasienter med svært alvorlig leversykdom.
- Oppfølgingsstudien var åpen og uten prospektiv kontroll gruppe, og som sammenlikningsgrunnlag benyttes derfor placeboarmen fra RCT'en som kontrollgruppe. Dette gir risiko for heterogenitet mellom pasientene i oppfølgingsstudien og pasientene i den historiske kontrollgruppen, noe som kan gi bias i eventuelle effektsammenlikninger mellom disse pasientpopulasjonene.
- Ingen av studiene var designet for å dokumentere eventuelle forskjeller i dødelighet mellom behandlingsgruppene.

2.2.3 Oppsummering

Den pivotale effektstudien viste at behandling med rifaksiminn reduserte risikoen for episoder med manifest HE og HE-relaterte sykehusinnleggelses sammenliknet med placebo over en behandlingsperiode på 6 måneder. I dokumentasjonsgrunnlaget foreligger ingen komparative effektdata utover 6 måneders behandling. Resultater fra den åpne oppfølgingsstudien vurderes som støttende til resultatene i den pivotale effektstudien.

Legemidlet har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon

3 INNSENDT ØKONOMISK ANALYSE AV RIFAKSIMIN (XIFAXAN)

Søker har sendt inn en cost-utility analyse som sammenligner rifaksiminn i tillegg til standardbehandling, med placebo i tillegg til standardbehandling. Analysen beregner kostnader per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

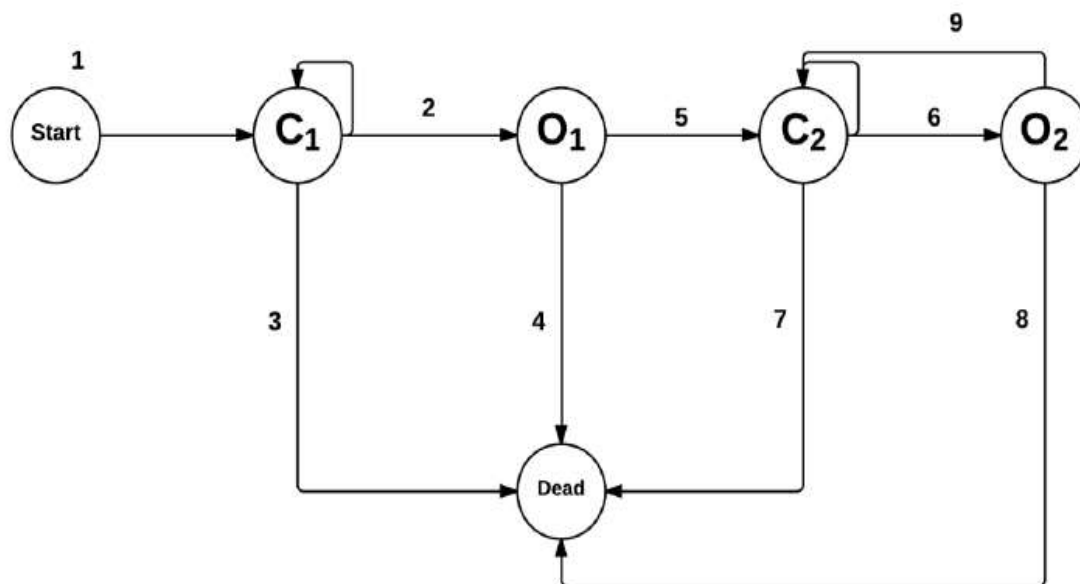
3.1 Modell, metode og forutsetninger

Den helseøkonomiske analysen er basert på en Markov kohort modell hvor en hypotetisk kohort på 1000 pasienter følges gjennom et forløp bestående av fem gjensidig ekskluderende helsetilstander;

- *Covert state (C1)* - I remisjon fra første HE, Conn score 0 eller 1
- *Overt state (O1)*- Første episode med HE
- *Subsequent covert state (C2)* - I remisjon fra HE etter manifest episode med HE.
- *Subsequent overt state (O2)* - Påfølgende episode med manifest HE
- *Dead*

Alle pasientene starter i en tilstand med remisjon, og kan enten bevege seg til en annen helsetilstand eller forbli i samme tilstand i løpet av hver analysesyklus, som er 1 måned. Mulige overganger mellom helsetilstandene i løpet av hver syklus er illustrert med piler i Figur 2, mens helsetilstandene er representert med sirkler. Til hver helsetilstand er det knyttet ressursbruk og verdier for helserelatert livskvalitet som akkumulerer kostnader og kvalitetsjusterte leveår gjennom hver syklus.

Figur 2: Modellstruktur (Kilde: Søknaden)



Key

1. Patients enter the model in the remission state
2. Covert state (C₁) to first-observed overt episode (O₁)
3. Covert state (C₁) to death
4. First-observed overt episode (O₁) to death
5. Recovery from first-observed overt episode (O₁) to subsequent covert state (C₂)
6. Subsequent covert state (C₂) to subsequent overt episode (O₂)
7. Subsequent covert state (C₂) to death
8. Subsequent overt episode (O₂) to death
9. Recovery from subsequent overt episode (O₂) to subsequent covert state (C₂)

Pasientenes bevegelse mellom helsetilstandene er basert på beregning av sannsynligheter for å gå fra en helsetilstand til en annen. For å beregne overgangssannsynlighetene tilknyttet de ulike helsetilstandene er det benyttet parametriske overlevelsesfunksjoner basert på data fra de kliniske studiene, data fra dødelighetstabeller samt uttalelser fra kliniske eksperter.

Modellen er levert med valgmuligheter for å endre en rekke forutsetninger som inngår i analysen. Forutsetningene som kan endres i analysen, og base-case scenariet er presentert i tabell 2:

Tabell 2: Forutsetninger i modellen

	Base-case scenario
Pasientenes startalder	56,2 år
Diskonteringsrater	4% for både kostnader og helseeffekter
Dødelighet (all-cause)	Inkludert
Aldersjustert livskvalitet	Inkludert
Kilde for livskvalitetsdata	Covert helsetilstand: mapping fra CLDQ til EQ-5D Overt helsetilstand: standard gamble metodikk basert på en generell befolkning
Funksjonsform første episode av HE	Log-normal
Funksjonsform påfølgende episoder av HE	Log-normal
Funksjonsformsykdomsspesifikk dødelighet i helsetilstand C1	Log-normal
Funksjonsform sykdomsspesifikk dødelighet i helsetilstand C2	Weibull

Endringen i disse forutsetningene som har størst innvirkning på resultatene fra modellen er bl.a hvilke kilder for livskvalitetsdata som benyttes. I base-case analysen brukes mapping av resultater fra det sykdomsspesifikke måleinstrumentet Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ) fra effektstudien, til EQ-5D verdier for å beregne livskvalitet i helsetilstander med remisjon (C1 og C2). Livskvaliteten ifm. en episode med HE (O1 og O2) er hentet fra en studie utført på generell engelske befolkning hvor man har kartlagt livskvalitet ved å undersøke preferanser for gitte helsetilstander ved hjelp av «standard gamble» og «time-trade-off» metoder (19). Dersom forutsetningen endres til at livskvalitetsdata hentes fra den generelle befolkningen for alle tilstandene, har dette en betydelig innvirkning på resultatet i modellen.

Analysen presenterer også enveis sensitivitetsanalyser og tornado diagram. Tornado diagrammet indikerer hvilke 10 parametere i modellen som har størst innvirkning på resultatet i form av kostnader per vunnet QALY. I base-case analysen var parameteren knyttet til forbedringer i livskvalitet for pasienter behandlet med rifaksimil sammenlignet

med placebo mest utslagsgivende for resultatet. Andre parametere som ble identifisert var knyttet til sykdomsspesifikk dødelighet i helsetilstandene O1 og O2, episoder med manifest HE, mapping resultater fra CLDQ til EQ-5D, lengde på sykehusinnleggelse og hyppighet av fastlegebesøk.

3.1.1 Analyseperspektiv

Analysen har i utgangspunktet et begrenset samfunnsperspektiv der merverdiavgiften er ekskludert. I tillegg er kostnader i form av produksjonsvirkninger utelatt, så analyseperspektivet kan defineres som et meget begrenset samfunnsperspektiv. Modellen har et livslangt tidsperspektiv, men presenterer også resultater med tidsperspektiv på henholdsvis 5 og 10 år.

3.1.2 Pasientpopulasjonen

Pasientpopulasjonen i modellen er basert på studiepopulasjonen i den pivotale studien, RFHE3001, og er i samsvar med godkjent bruksområde for rifaksimin. Gjennomsnittsalderen for pasientene i den pivotale studien var 56,2 år, og dette er valgt som startalder i modellen.

3.1.3 Intervensjon

I intervensjonsarmen mottar pasientene rifaksimin i tillegg til laktulose. Basert på konsultasjon med kliniske eksperter, er standardbehandlingen i Norge oral behandling med 10-30 ml laktulose 2-4 ganger daglig, noe som tilsvarer en daglig dose på mellom 20-120 ml. Iht. den pivotale effektstudien, brukte 91,4% av pasientene som fikk rifaksimin laktulose som tilleggsbehandling. Doseringen av laktulose er basert på gjennomsnittlig daglig dose gitt i intervensjonsarmen i RFHE 3001-studien. Dette tilsvarte en dose på 47,1 ml laktulose per dag. Dosering av rifaksimin i modellen er basert på doseringen som ble brukt i studien dvs. 550 mg rifaksimin to ganger per dag. Compliance for begge virkestoffene ble antatt å være 100%.

3.1.4 Komparator

I komparatorarmen i modellen mottar pasientene placebo i tillegg til laktulose. I den pivotale studien fikk 91,4% av pasientene som ble randomisert til placebo, laktulose som tilleggsbehandling. Doseringen av laktulose ble basert på gjennomsnittlig daglig dose gitt i komparatorarmen i studien, tilsvarende en dosering på 52,7 ml laktulose per dag. Compliance ble antatt å være 100%.

3.1.5 Effekt, bivirkninger og helsenytte (input data)

Effektdata

Effektdata i modellen er hentet fra resultatene i de to kliniske studiene, RFHE 3001(16) og RFHE 3002 (18) omtalt i Kap 2.

Resultater fra studiene ble brukt for å estimere parametriske funksjoner for anslå klinisk effekt, dvs. første HE-episode, påfølgende HE-episoder og sykdomsspesifikk dødelighet.

over hele modellens tidsperiode. Valg av parametriske funksjoner (hhv. log logistisk, weibull, log normal, gompertz, gamma og eksponentiell) ble gjort basert på både log-kumulative hasard plot, evaluering av antagelse om proporsjonalitet og statistiske tester (AIC/BIC/log likelihood).

Første episode med manifest HE (C1 til O1)

Her benyttes data fra effektstudien dvs. tid til første episode med manifest HE. (Se fig 1A). For ekstrapolering av effekt utover studieperioden (6 måneder) benyttes parametriske funksjoner tilpasset de to behandlingsarmene. Overensstemmelse mellom studiedata (de faktiske Kaplan-Meier kurvene) og ulike funksjonsformer ble undersøkt som beskrevet over, og basert på dette ble log normal funksjonsform valgt.

Påfølgende episode med HE (C2 til O2)

Data fra den åpne oppfølgingsstudien benyttes til å estimere tid til påfølgende episoder med HE (post hoc analyser). Kun data fra kohorten med nye pasienter (som ikke deltok i effektstudien») benyttes. Placebogruppen i den forutgående effektstudien benyttes til å konstruere en historisk sammenlikningsarm for valgt kohort i oppfølgingsstudien. Da tid til første HE i rifaksimigruppen i effektstudien samsvarer med tid til første HE i valgt kohort i oppfølgingsstudien, antas det at disse to pasientgruppene også er sammenliknbare mht. tid til påfølgende HE. Det benyttes parametriske funksjoner tilpasset de to behandlingsarmene for å estimere effekt over hele tidsforløpet i modellen. Basert på kriteriene beskrevet ovenfor ble log normal funksjon valgt.

Mortalitet (sykdomsspesifikk) i tilstander med remisjon (C1 eller C2 til død)

Sannsynligheten for død i tilstander med remisjon er basert data fra totalpopulasjonen i oppfølgingsstudien. Sannsynlighetene er beregnet ved proporsjonal hazard-metoden. Parametriserte kurver ble valgt for tilpasning til studiedataene. Tid til død i tilstanden remisjon er modellert likt i de to behandlingsarmene. Det er valgt hhv. log normal og Weibull funksjonsform for død fra C1 og C2.

Mortalitet (sykdomsspesifikk) i tilstander med manifest HE (O1 eller O2 til død)

Sannsynlighet for død innen for 30 dager etter start av episoden er basert på andel døde ifm. HE episoder i totalpopulasjonen i oppfølgingsstudien: hhv. 11.1% ved første hendelse (O1) og 7,7% ved en påfølgende hendelser (O2). Andel dødsfall fra HE episoder er modellert likt i de to behandlingsarmene.

Helsenytte

Helsenytte, i form av helserelatert livskvalitet, er i modellen representert som QALY-vekter relatert til de forskjellige helsetilstandene. Livskvalitetsdata for pasientene ble direkte kartlagt i RFHE 3001 studien ved å bruke det sykdomsspesifikke måleinstrumentet The Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ) samt det generiske måleinstrumentet SF-36.

Mapping av CLDQ til EQ-5D

I base case scenariet ble QALY-vektene for remisjonsstadiene (C1 og C2) beregnet med utgangspunkt i studien til Sanyal et al. (20), som evaluerte helserelatert livskvalitet hos pasientene som deltok i RFHE 3001 ved hjelp av CLDQ. Resultatene ble transformert til QALY-vekter basert på det generiske måleinstrumentet EQ-5D i to steg. Først ble RFHE3001 livskvalitetsdata fra SF-12 konvertert til å estimere EQ-5D verdier gjennom publiserte mapping algoritmer (21), deretter ble sammenhengen mellom de estimerte EQ-5D verdiene og resultatene fra CLDQ analysert ved hjelp av regresjonsanalyser og GEE modellering⁷. Resultatene viste en omregningsfaktor, dvs. en sammenheng som tilsa at 1 enhet på CLDQ skalaen tilsvarte 0,143 (0,131-0,154) på EQ-5D skalaen. Base line QALY-vekt for en helsetilstand med manifest HE ble estimert å være 0,694 for pasienter som fikk rifaksimin, og 0,588 for pasienter som fikk placebo.

Alternativt: Livskvalitetsvekter basert på «standard gamble», generell befolkning

På grunn av reduserte kognitive egenskaper hos pasienter i stadiene med manifest HE (O1 og O2) var det ikke mulig å måle livskvalitet hos disse pasientene direkte. Livskvaliteten i disse stadiene er basert på indirekte målinger av preferanser for gitte helsetilstander i en generell engelsk befolkning, og er en separat studie publisert av Guest et al (19). De gitte helsetilstandene som ble kartlagt var basert på alvorligheten av en HE episode definert etter Conn-score. QALY-vekter basert på resultatene fra studien er presentert i tabell 3.

QALY-vekter ble deretter estimert ved å vekte resultatene fra denne studien mot antall pasienter med tilhørende Conn-score i henholdsvis remisjon og ved manifeste HE . Fordelingen var basert på data fra RFHE 3001 studien. QALY vekter for helsetilstandene er vist i tabell 3.

Tabell 3. QALY-vekt etter Conn-score og fordeling basert på RHFE3001

Conn-score	QALY-vekt	Fordeling av pasienter - «Covert»/Remisjon	QALY-vekt «Covert»/Remisjon	Fordeling av pasienter - «Overt»/Manifest HE	QALY-vekt «Overt»/Manifest HE
0	0,915	66,9%	0,889	-	0,603
1	0,837	33,1%		16,0%	
2	0,683	-		52,0%	
3	0,489	-		22,0%	
4	0,215	-		3,0%	

Livskvalitetstapet i forbindelse med manifest HE tilsvarer derfor en reduksjon av QALY-vekten på 0,286.

I motsetning til mapping metoden som ble brukt for å beregne QALY-vekter ved direkte målinger fra RFHE 3001-studien, er det ikke mulig ved denne fremgangsmåten å fange

⁷ GEE – general estimating equations

opp forskjeller i livskvalitet i de forskjellige helsetilstandene som følge av behandlingsalternativ. QALY-vekter med hensyn på bruk av rifaksimin og placebo blir derfor lik ved denne metoden.

QALY-vektene brukt i base case analysen

QALY-vekter er estimert og antas lik for henholdsvis remisjonsstadiene (C1 og C2) og stadiene med manifest HE (O1 og O2). QALY-vektene brukt i base case analysen er presentert i tabell 4. Siden mapping metoden er uegnet for å estimere livskvalitet i helsetilstanden manifest HE, er QALY-vekten for denne tilstanden beregnet ved å trekke fra et livskvalitetstap på 0,286 i forhold til en helsetilstand i remisjon. Det er redegjort for de detaljerte beregninger av QALY-vekter i søknaden.

Tabell 4: QALY-vekter brukt i base case analysen

	QALY-vekt:
Covert - rifaksimin	0,694
Covert – placebo	0,588
Overt – rifaksimin	0,408
Overt - placebo	0,302
Død	0

3.1.6 Kostnader (input data)

Direkte kostnader

De direkte kostnadene som er inkludert i modellen er relatert til legemiddelkostnader samt kostnader i forbindelse med polikliniske konsultasjoner og sykehusinnleggelse. Kostnader som følge av uønskede hendelser i behandlingene er utelatt, da studiene har vist at det ikke er betydelige forskjeller i bivirkningsprofil mellom behandlingsalternativene. Kostnadene er basert på offisielle priskilder og uttalelser fra kliniske eksperter. I modellen antas livslang behandling med medikamenter, og legemiddelkostnadene er derfor inkludert i alle helsestadier. I de helsetilstandene med remisjon har man en tilleggskostnad knyttet til polikliniske konsultasjoner, mens helsetilstandene med manifest HE har tilleggskostnader for både polikliniske konsultasjoner og sykehusinnleggelse. Alle kostnader er presentert i norske kroner (NOK).

Legemiddelkostnader:

Legemiddelkostnadene er vist i tabell 5. Kostnadene for rifaksimin er basert på apotekenes maksimale utsalgspris (AUP) for en pakning med 56 tabletter a 550 mg. AUP eks mva per november 2014, er av Legemiddelverket satt til 2322,64 kr. Laktulose er ikke reseptpliktig, og er derfor ikke prisregulert. Legemiddelkostnaden for laktulose eks mva er derfor basert på den billigste varianten tilgjengelig i apotekene per november 2014. Dette tilsvarer en pris på 119,92 kr for 1000 ml laktulose. Legemiddelprisene er beregnet per måned, som reflekterer sykluslengden i modellen, og en dosering basert på gjennomsnittlig legemiddelforbruk i RFHE 3001-studien. I modellen ble det antatt 100% compliance, og at

andelen av pasienter som fikk laktulose var henholdsvis 91,2% i intervensjonsarmen og 91,4% i komparatorarmen.

Tabell 5: Legemiddelkostnader (NOK), eks mva.

	Enhet	Enhetspris	Gjennomsnittlig daglig dose	Kostnad per dag	Kostnad per mnd
<i>Intervensjon:</i>					
Rifaksiminn	550 mg	41,48	1100 mg	82,95	2524,83
Laktulose	1000 ml	119,92	47,1 ml	5,16	157,18
<i>Total kostnad per måned</i>					2682,02
<i>Komparator:</i>					
Laktulose	1000 ml	119,92	52,7 ml	5,76	175,25
<i>Total kostnad per måned</i>					175,25

Kostnader ved polikliniske konsultasjoner:

I modellen er kostnader ved polikliniske konsultasjoner relatert til helsetilstander i remisjon. Kostnaden er basert på DRG 907A, poliklinisk konsultasjoner vedrørende hepatitt og andre ikke-maligne leverlidelser, hentet fra Helsedirektoratets regelverk for innsatsstyrt finansiering (22). Dette tilsvarer en kostnad per konsultasjon på 1509 kroner. Modellen åpner også opp for scenarier der kostnadene per polikliniske konsultasjon er basert på andre DRG koder. Basert på uttalelser fra kliniske eksperter er det antatt at pasienter i remisjon vil ha behov for poliklinisk behandling en gang per tredje måned. Kostnaden per måned er derfor estimert å utgjøre 503 kroner.

Kostnader ved sykehusinnleggelser:

Sykehusinnleggelser er i modellen kun mulig i helsetilstander med manifest HE. Etter konsultasjon med kliniske eksperter er kostnadene ved sykehusinnleggelser basert på gjennomsnittskostnaden per dag for de tre DRG kodene 202 (Cirrhose & alkoholisk leversykdom), 205 (Leversykdom ekskl ondartede/cirrhose/alkoholutløste m/bk) og 206 (Leversykdom ekskl. ondartede/cirrhose/alkoholutløste u/bk) i regelverket for innsatsstyrt finansiering (ISF) (22). De aktuelle DRG takstene ble dividert med tilhørende trimpunkter, som representerer liggetid i de forskjellige DRG kodene, og en samlet gjennomsnittskostnad per dag for DRG kodene 202, 205 og 206 ble det beregnet å være 3497 kroner. Lengden på et sykehusopphold i forbindelse med manifest HE er i følge kliniske eksperter antatt å være 7 – 14 dager. I base case analysen er antall liggedager antatt å være 9 dager, og kostnaden per sykehusopphold er dermed estimert å være 31471 kroner. Det antas at pasienter som blir lagt inn på sykehus på grunn av en HE episode vil få en poliklinisk oppfølging kort tid etter utskrivelse. Videre er det også antatt at pasientene som ikke blir innlagt på sykehus i stedet får en poliklinisk behandling. Antagelsene bygger på uttalelser fra kliniske eksperter. Sannsynligheten for en sykehusinnleggelse i forbindelse med HE er basert på observasjoner fra de kliniske

studiene, og er beregnet å være 52,9%. Kostnaden per måned for helsetilstander med manifest HE er derfor beregnet å være 18152 kroner⁸.

Direkte kostnader per syklus er vist i tabell 6.

Tabell 6: Kostnad per syklus (1 måned)

Direkte kostnader	Resultat (NOK)
Legemiddelkostnad intervensjon	2682
Legemiddelkostnad komparator	175
Coverte helsetilstander	503
Overte helsetilstander	18152

Indirekte kostnader

Den helseøkonomiske analysen er levert med et helsetjenesteperspektiv, og indirekte kostnader er derfor ikke inkludert i analysen.

3.2 Resultater

Resultatene vist i dette kapitlet er fra søkers base case analyse, basert på deterministiske modelleringer. Legemiddelverket har gjort egne analyser basert på søkers modell. Disse er vist senere i rapporten.

3.2.1 Effekt/helsenytte/QALYs

Søker har levert en cost-utility analyse, og behandlingsgevinsten er derfor presentert som kvalitetsjusterte leveår som akkumuleres over tid per pasient. Resultatene fra analysen ble presentert med tre forskjellige tidsperspektiv på henholdsvis 5 år, 10 år og et livstidsperspektiv. Legemiddelverket har, i tråd med publiserte retningslinjer for legemiddeløkonomiske analyse, lagt livstidsperspektivet til grunn i sine vurderinger. Resultatene er presentert i tabell 7.

Tabell 7: Akkumulerte kvalitetsjusterte leveår per pasient (QALYs)

Behandlingsalternativ	Tidsperspektiv		
	5 år	10 år	Livstid
Rifaksimin	2,333	3,386	4,346
Placebo	1,802	2,533	3,130
Differanse	0,531	0,853	1,216

3.2.2 Kostnader

På samme måte er de totale direkte kostnadene⁹ forbundet til de to behandlingene presentert i tabell 8. Kostnadene er presentert i norske kroner (NOK).

⁸ $(31471\text{kr} * 0,529) + 1509\text{kr} = 18\ 157\text{kr}$. På grunn av flere desimaler i utregningene i modellen er tallet brukt i analysen lik 18 152kr.

Tabell 8: Akkumulerte kostnader per pasient (NOK)

Behandlingsalternativ	Tidsperspektiv		
	5 år	10 år	Livstid
Rifaksimin	152 150	214 585	271 971
Placebo	61 594	76 423	87 211
Differanse	90 556	138 162	184 760

3.2.3 Kostnadseffektivitet

Kostnadseffektiviteten av å bruke rifaksimin sammenlignet med laktulose beskriver forholdet mellom kostnader og effekter av de to tiltakene. Resultatet fra base case analysen er vist i tabell 9, som inkrementell kostnad per vunnet QALY (IKER).

Tabell 9: Inkrementell kostnad per vunnet QALY av rifaksimin sammenlignet med laktulose. Presentert som NOK per vunnet QALY.

	Tidsperspektiv		
	5 år	10 år	Livstid
Rifaksimin vs placebo	170 491	161 951	151 940

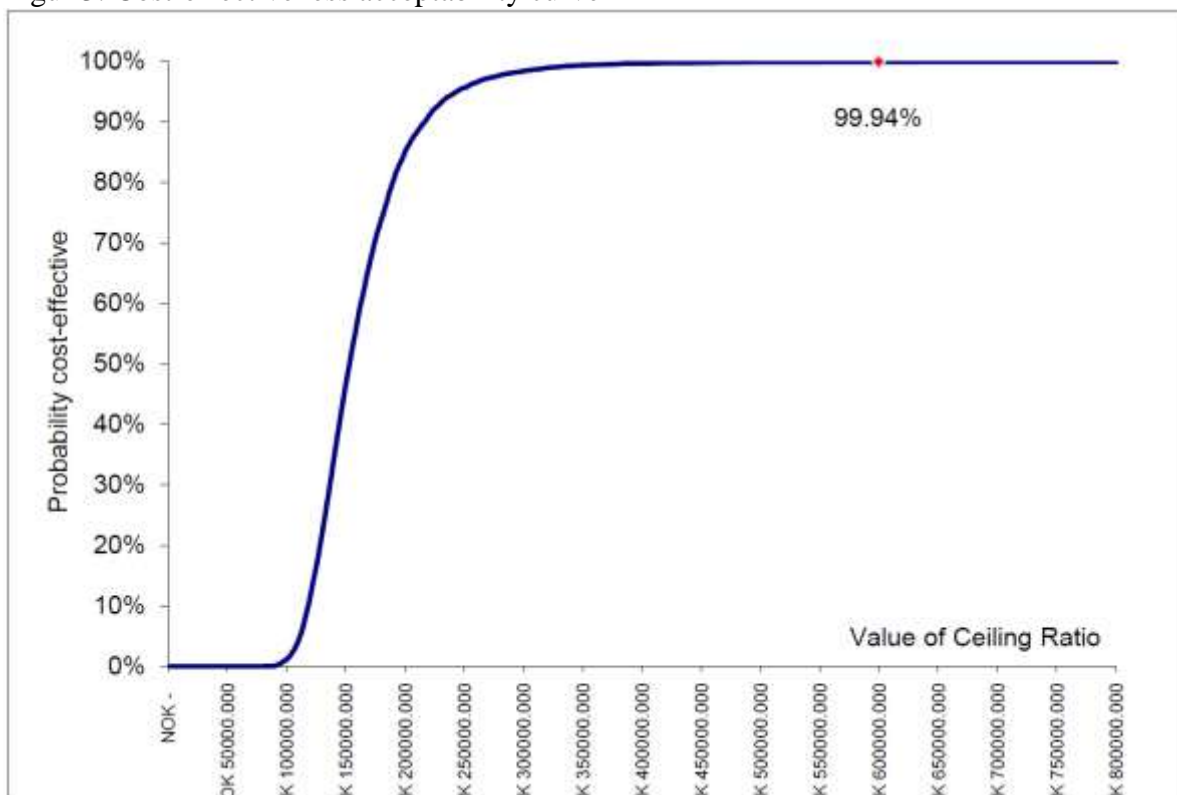
3.3 Sensitivitets- og scenarionalyser

Søker har levert enveis sensitivitetsanalyser, omtalt i kapittel 3.1. Modellen er mest sensitiv til endringer i parameteren *CLDQ rifaximin-increment*. Variasjoner av denne parameteren, basert på et 95% konfidensintervall av resultater fra Sanyal et al. (20), endrer IKER fra ca. 108 000 kr til ca. 250 000 kr, når alle andre parametere holdes konstant. Denne parameteren er tilknyttet livskvalitetsforbedringer for pasienter i helsestadier med remisjon, målt ved CLDQ, som følge av bruk av rifaksimin sammenlignet med laktulose.

Søker har også levert en probabilistisk sensitivitetsanalyse (PSA) basert på 10 000 simuleringer der parametere i modellen er tillagt gitte sannsynlighetsfordelinger. Resultatet ble presentert ved en cost-effectiveness acceptability curve (CEAC), som ble tolket med utgangspunkt i grenseverdier for betalingsvillighet pr vunnet QALY. CEAC viste at sannsynligheten for at behandling med rifaksimin var kostnadseffektivt i forhold til placebo var 99,7% ved en grenseverdi på 400 000 kr per vunnet QALY. Ved en grenseverdi på 600 000 kr økte sannsynligheten til 99,9%. Resultatet er vist i figur 3.

⁹ I den helseøkonomiske analysen er de totale kostnadene brutt ned til å presentere detaljerte legemiddelkostnader, samt kostnader forbundet med behandling/oppfølging i remisjon og ved episoder med HE.

Figur 3: Cost-effectiveness acceptability curve



Søker har også levert en scenarioanalyse som illustrerer hvordan IKER varierer etter endrede forutsetninger i modellen. Scenarioanalysene tar utgangspunkt i et livstidsperspektiv, og er vist i tabell 10:

Tabell 10: Scenarioanalyser

Scenario	IKER (NOK)
Base case	151 940
Ingen diskontering	146 506
Diskonteringsrate 5%	153 091
Ekskludering av dødelighet (all-cause)	149 096
QALY-vekter basert på standard gamble	220 156

Scenarioanalysene viser at behandling med rifaksimmin er et kostnadseffektivt alternativ til placebo i alle scenarier.

3.4 Kritisk vurdering av innsendt økonomisk analyse

3.4.1 Relevans av analysen mht søkt PICO

Pasientpopulasjonen i modellen er basert på studiepopulasjonen i den pivotale studien RFHE3001 (16), og er i samsvar med godkjent bruksområde for rifaksimin.

Klinisk effektdokumentasjon og helseøkonomisk analyse inkluderer ikke pasienter med svært alvorlig leversykdom (MELD score på 25 eller mer).

I analysen er behandling med rifaksimin i tillegg til laktulose sammenliknet med behandling med kun laktulose. Dosering og behandlingsvarighet i analysen er iht. godkjent bruksområde og kliniske retningslinjer for laktulose og rifaksimin ved dette bruksområdet. Det antas at pasientene i klinisk praksis i hovedsak vil benytte rifaksimin som tilleggsbehandling til laktulose. Dokumentasjon for behandling av rifaksimin alene er begrenset, og et scenario med bruk av rifaksimin alene er ikke inkludert i den helseøkonomiske analysen.

3.4.2 Modellstruktur

Modellstrukturen er relevant, men unødig detaljert og kompleks. Det er bl.a inkludert flere helsetilstander i remisjon (C1 og C2) og ulike tilstander for første og påfølgende episoder av HE (O1 og O2). Etter Legemiddelverkets vurdering ville en modell med færre helsetilstander (remisjon/ manifest hepatisk episode/ død) mest sannsynlig gitt uendrete hovedkonklusjoner i analysen.

3.4.3 Effekt- og helsenyttedata i modellen

Estimater for *første episode med HE* er basert på predefinerte utfallsmål i den pivotale effektstudien. Grunnleggende effektdata og metoder for valg av parametriske funksjonsform for ekstrapolering av effekt utover studieperioden, vurderes som godt dokumentert.

Estimering av sykdomsspesifikk mortalitet

Modellen gir en sykdomsspesifikk meroverlevelse for pasienter som behandles med rifaksimin. I modellen skjer dette ved at pasientene får redusert risiko for manifest HE og at færre HE i rifaksimin gruppen gir redusert sykdomsspesifikk dødelighet.

Mortalitet ifm. episoder med HE (første og påfølgende HE) er basert på et begrenset antall hendelser i den åpne oppfølgingsstudien. Størrelsen på den modellerte overlevelsesgevinsten (se kap 3.1.5) ved behandling med rifaksimin vurderes som svært usikker. De to kliniske studiene var ikke designet for å dokumentere eventuelle forskjeller i dødelighet mellom behandlingsgruppene, og gir ikke noe sikkert grunnlag for å konkludere med at behandling med rifaksimin gir økt overlevelse hos pasientene. Det finnes støtte for at mortalitetsrisiko øker med økende alvorlighet av HE (8), og det kan argumenteres for at det er sannsynlig at behandling med rifaksimin gir økt overlevelse.

Søker har utført sensitivitetsanalyser der anslagene på dødelighet er variert mellom høyeste og laveste verdi innenfor beregnet konfidensintervall. Etter forespørsel fra Legemiddelverket ble det også utført toveis sensitivitetsanalyser der estimater for dødelighet ved begge typer HE (første og påfølgende) er variert samtidig. Betydningen av å variere disse anslagene er ikke vesentlig for utfallet av analysen.

Gjentatte HE

Den åpne oppfølgingsstudien benyttes til å estimere tid til påfølgende episoder med HE (post hoc-analyser). Hverken oppfølgingsstudien eller effektstudien hadde definert gjentatte episoder med HE som effektmål. Anslagene innebærer at tidligere HE gir økt risiko for påfølgende HE, noe som støttes av kliniske ekspertuttalelser innhentet av søker.

Data fra kohorten med nye pasienter (som ikke deltok i forutgående effektstudie) sammenliknes med placebogruppen behandlet med laktulose fra effektstudien. Effektforskjellen mht. gjentatte HE er dermed basert på en sammenlikning mot en historisk kontrollgruppe, noe som gir stor usikkerhet i estimert effektforskjell for gjentatte HE over hele modellens tidsperiode. Deler av denne usikkerheten belyses ved at man kan velge mellom ulike parametriske funksjonsformer i modellen. Valg av funksjonsform er ikke av vesentlig betydning for utfallet av analysen.

Legemiddelverket ba søker om å belyse ytterligere hvor stor betydning den estimerte effektforskjell for gjentatte HE har for resultatet av analysen. Det er ikke levert nye sensitivitetsanalyser eller drøftinger av betydningen gjentatte HE har for den totale helsegevinsten som behandling med rifaksimil gir i analysen.

QALY

I modellen har søker gjort det mulig å beregne QALYs ved hjelp av ulike metoder.

I base case analysen benyttes en mapping metodikk, beskrevet i kap 3.1.5.

Legemiddelverket etterspurte i tillegg QALY-vekter beregnet med utgangspunkt i data fra SF-36 i den kliniske studien. Søker leverte en ny analyse som gjorde det mulig å benytte QALY-vekter basert på SF-36, men det ble understreket at bruken av SF-36 var frivillig i den kliniske studien, og at det derfor var dårlige svarprosent i forhold til CLDQ som var obligatorisk. Søker mente derfor at kvaliteten på datasettet fra CLDQ var høyere enn SF-36, og at man derfor valgte dette i base case analysen. Legemiddelverket mener dette er en plausibel forklaring. Legemiddelverket mener det er store usikkerheter i resultatene fra mapping-metoden, hvor man bruker flere ulike kilder og statistiske metoder for å beregne QALY-vektene. Denne usikkerheten vises også i regresjonsanalysen, som tilsa at 58,7% av variansen i de beregnede QALY-vektene kunne forklares med hensyn på data fra CLDQ. Legemiddelverket vurderte det derfor som mest hensiktsmessig å ta utgangspunkt i QALY-vekter basert på den generelle befolkningen, og dette ble brukt i egne analyser (kap 3.5). Det er verdt å merke seg at dette gir en konservativ tilnærming da det ikke tas hensyn til potensielle livskvalitetsforbedringer ved bruk av rifaksimil sammenlignet med placebo under behandlingsløpet, vist i blant annet studien til Sanyal et al.

3.4.4 *Kostnadsdata*

Sykehusopphold

I mangel på gode data, er kostnadsdataene, i stor grad basert på vurderinger gjort av kliniske eksperter i Norge. Legemiddelverket mener kostnadsdataene som er benyttet i modellen er plausible. Kostnadsparameteren som i størst grad påvirker resultatene er knyttet til lengden på eventuelle sykehusopphold i forbindelse med manifeste HE. Som svar på Legemiddelverkets oppfølgingsspørsmål, leverte søker nye data fra studier som viser en mulig sammenheng mellom bruk av rifaksimin og lengde på sykehusopphold. Dataene er hentet fra klinisk praksis i England, før og etter bruk av rifaksimin, og viser en mulig reduksjon i lengden på sykehusopphold med 45% for pasienter behandlet med rifaksimin. Studiene er imidlertid preget av små utvalgsstørrelser og det er også til dels stor heterogenitet mellom studiene. I tillegg er det store usikkerheter til hvor overførbare disse resultatene vil være til norsk praksis. Legemiddelverket har derfor valgt å ikke inkludere resultatene fra disse studiene i den helseøkonomiske modellen.

Compliance

Legemiddelverket etterspurte også data for compliance med rifaksimin i de kliniske studiene. I base case analysen ble det antatt 100% compliance for rifaksimin og laktulose. Søker leverte data fra RFHE3001-studien som viste compliance på 84,3% og 84,9% i henholdsvis rifaksiminarmen og placeboarmen.

Legemiddelverket valgte å ta hensyn til compliance-raten fra den kliniske studien i sine egne beregninger, noe som også er konsistent både i forhold til effektdata i modellen som er basert på «intention-to-treat» resultater i effektstudien og i analysen av de budsjettmessige konsekvensene beregnet i kap 5.

3.4.5 *Resultater av analysen*

Resultatene virker rimelige og nokså robuste. Forskjeller i legemiddelkostnader oppveies av at rifaksimin gir en nyttegevinst i hovedsak ved å redusere forekomst av episoder med manifest HE, sykehusinnleggelse og dødelighet relatert til disse episodene. Dette gir en merkostnad per vunne kvalitetsjustert leveår som er under det som regnes som kostnadseffektivt.

3.4.6 *Sensitivitetsberegninger*

Søker har levert deterministiske og probabilistiske sensitivitetsanalyser, samt scenarioanalyser. Analysene er relevante og tilfredsstillende Legemiddelverket sine retningslinjer i henhold til slike analyser. Søker har også levert en fleksibel helseøkonomisk modell med muligheter for at brukere selv kan endre parametere i modellen.

3.5 Legemiddelverkets egne beregninger

Legemiddelverket har gjort egne beregninger basert på vurderinger av innsendt søknad, helseøkonomisk modell samt svarene som ble gitt fra søker i forbindelse med Legemiddelverkets oppfølgingsspørsmål. I Legemiddelverkets beregninger, ble QALY-vektene basert på studien til Guest et al. (19), som estimerte QALY-vekter ved hjelp av «standard gamble» metoder i en generell engelsk befolkning. I tillegg valgte Legemiddelverket å bruke data på compliance, for virkestoffene, som reflekterte data fra den kliniske studien RFHE-3001.

Legemiddelverkets beregninger resulterte i en IKER på ca. 185 000 kr per vunne QALY, som tilsier at rifaksimintil er et kostnadseffektivt behandlingsalternativ. Tornadodiagrammet viste at resultatene var mest følsomme for endringer i parametriseringen av henholdsvis tid til første HE episode og dødelighet i helsetilstanden C2. Ingen av disse endringene var imidlertid store nok til å kunne endre konklusjonen.

3.6 Oppsummering

Med bakgrunn i dokumentasjonen som sammenligner rifaksimintil med placebo, i behandling av pasienter med tilbakevendende episoder av manifest hepatisk encephalopati, finner Legemiddelverket at det er sannsynlighetsovervekt for at rifaksimintil er et kostnadseffektivt behandlingsalternativ. Legemiddelverket mener derfor at det faglige kriteriet med hensyn på kostnadseffektivitet er tilfredsstillende, og at merkostnadene ved bruk av rifaksimintil står i et rimelig forhold til helsegevinsten.

4 DISKUSJON

4.1 Refusjonsverdighet i hht legemiddelforskriften

Den innleverte refusjonssøknaden, med tilhørende helseøkonomisk analyse, er i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer. Antagelser og forutsetninger som ligger til grunn er godt begrunnet, og flere av antagelsene er i tillegg supplert med detaljerte statistiske analyser. Den helseøkonomiske modellen er i tillegg fleksibel og åpen slik at det er mulig å gjøre egne vurderinger og analyser.

Det er noen svakheter i den helseøkonomiske modellen som gir usikkerheter i resultatene. Dette gjelder først og fremst data på helserelatert livskvalitet der Legemiddelverket gjerne skulle ønsket at input data var basert på generiske måleinstrumenter, designet for helseøkonomiske evalueringer, som for eksempel EQ-5D eller 15D. Det er også usikkerheter knyttet til effektdata til rifaksimintil, spesielt estimatene for påfølgende episoder av manifest HE og den sykdomsspesifikke mortaliteten.

Effekten til rifaksimim i forhold til komparator på påfølgende HE episoder over tid er basert på en åpen oppfølgingsstudie uten kontrollgruppe, der hovedformålet var å kartlegge sikkerhet og toleranse. Det foreligger ingen komparative effektdata f.o.m. 6 måneders behandling. Effektforskjellene er basert på sammenlikning av kontrollarm i den pivotale effektstudien med pasienter behandlet med rifaksimim i oppfølgingsstudien. Det antas at effektforskjellen holder seg konstant over tid. Legemiddelverket etterspurte utfyllende opplysninger som kunne vise betydningen gjentatte HE har for den totale helsegevinsten som rifaksimim gir i analysen, og mener at denne problemstillingen kunne vært bedre belyst av søker gjennom sensitivitets/scenario analyser. Likevel er totalvurderingen at innsendt dokumentasjon er tilfredsstillende, og at resultatene i analysene virker plausible og robuste.

Legemiddelverket mener de fire faglige kriteriene i forhold til refusjonsverdighet, dvs krav om alvorlig sykdom, behov for langsiktig behandling, dokumentert effekt i relevant studiepopulasjon og kostnadseffektivitet, er oppfylt.

1. Manifest hepatisk encefalopati er en alvorlig sykdom både med tanke på prognoser og reduksjon i livskvalitet. Dette understøttes av Legemiddelverket sine alvorlighetsberegninger, og det faglige kriteriet med hensyn på sykdommens alvorlighet anses som oppfylt.
2. Behandling med rifaksimim kan være et livslangt behandlingsregime. Gjentatt behandling over en langvarig periode er i iht. godkjent bruksområde og kliniske retningslinjer.
3. Kravet om dokumentert klinisk effekt i relevant studiepopulasjon er tilfredsstilt gjennom den randomiserte kliniske studien RFHE 3001 samt oppfølgingsstudien RFHE 3002.
4. Resultatene i både den innsendte helseøkonomiske analysen, og Legemiddelverket sine egne vurderinger viste en IKER godt under det som anses å være kostnadseffektiv behandling. Resultatene var også robuste med tanke på sensitivitetsanalyser, og kravet om at merkostnadene ved en behandling skal være i et rimelig forhold til helsegevinstene anses derfor å være oppfylt.

Konklusjonen er derfor at behandling med rifaksimim for forebygging av tilbakevendende episoder av manifest HE oppfyller kravene i legemiddelforskriften, og anses å være refusjonsverdig.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Søker har levert en analyse, vist i tabell 11, vedrørende budsjettkonsekvenser som er i tråd med Legemiddelverkets anbefalinger. Budsjettkonsekvensene for folketrygden dersom rifaksiminn bevilges forhåndsgodkjent refusjon er, av søker, beregnet å utgjøre ca. 3 millioner kroner det femte året etter en eventuell refusjon innvilges.

Tabell 11: Budsjettkonsekvenser (NOK)

	2014	2015	2016	2017	2018
<i>Ved refusjon:</i>					
Antall pasienter	36	61	92	124	156
Kostnad rifaksiminn	1 089 982	1 834 803	2 779 726	3 743 364	4 725 998
<i>Uten refusjon:</i>					
Antall pasienter	24	36	46	46	47
Kostnad rifaksiminn	726 655	1 100 882	1 389 863	1 403 762	1 417 799
Budsjettkonsekvenser	326 995	660 529	1 250 877	2 105 642	2 977 378

Analysen bygger på en antatt pasientpopulasjon på 300 pasienter i 2014 som er aktuelle for behandling med rifaksiminn. Antagelsen ble basert på konsultasjoner med kliniske eksperter i Norge som antok at relevant pasientpopulasjon ville være mellom 40 og 500 pasienter. Legemiddelverket hentet inn tall fra HELFO som indikerte at ca. 150 pasienter fikk laktulose i forbindelse med leversvikt i 2013. Legemiddelverket anser derfor størrelsen på den aktuelle pasientpopulasjonen å være noe mindre enn det som er antatt i analysen. Compliance ved bruk av rifaksiminn er antatt å være 80%, som er i henhold til det som ble vist i de kliniske studiene.

Analysen bygger også på forventede markedsandeler for rifaksiminn, med og uten generell refusjon. Disse markedsandelene er basert på søker sine egne antagelser og tilsier en økning i markedsandeler ved refusjon fra 12% i 2014 til 50% i 2018. Legemiddelverket anser disse som noe lave fordi rifaksiminn representerer et nytt behandlingsprinsipp i en pasientgruppe med begrenset behandlingsmuligheter.

Innvilgning av forhåndsgodkjent refusjon for rifaksiminn vil gi økte utgifter for folketrygden, men Legemiddelverket regner det som sannsynlig at de økte utgiftene ikke ville overstige bagatellgrensen på 25 millioner kroner¹⁰ i år 5 etter innvilgelse av refusjon.

¹⁰ Helse- og omsorgsdepartementet har fastsatt endringer i legemiddelforskriften §§ 12-15 som trer i kraft 1. januar 2015. Endringene følger av Stortingets vedtak under behandlingen av statsbudsjettet for 2015, jf. Prop. 1 S (2014-2015) og Innst. 11 S (2014-2015). Endringen i § 12-15 innebærer at bagatellgrensen for forhåndsgodkjent refusjon etter blåreseptforskriften § 2 heves fra 5 mill. kroner til 25 mill. kroner.

6 KONKLUSJON

Det er sannsynlighetsovervekt for at behandling med rifaksiminn (Xifaxan) oppfyller kriterier for forhåndsgodkjent refusjon.

Dette dokumentet er godkjent og sent elektronisk.

Statens legemiddelverk, 12-12-2014

Kristin Svanqvist (e.f.)
seksjonssjef

Kristian Samdal
Hilde Røshol
saksbehandlere

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 behandlingmessige 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 foretrenges dersom intervensjonen tas i bruk.

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

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

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

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

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

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

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

REFERANSER

1. Norsk Legemiddelhåndbok. Terpikapittel T12.3.3.4 Hepatisk encefalopati. 2013.
2. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy--definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology*. 2002;35(3):716-21. Epub 2002/03/01.
3. Sherlock S, Summerskill WH, White LP, Phear EA. Portal-systemic encephalopathy; neurological complications of liver disease. *Lancet*. 1954;267(6836):454-7. Epub 1954/09/04.
4. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *Journal of hepatology*. 2014;61(3):642-59. Epub 2014/07/13.
5. Bajaj JS, Cordoba J, Mullen KD, Amodio P, Shawcross DL, Butterworth RF, et al. Review article: the design of clinical trials in hepatic encephalopathy--an International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011;33(7):739-47. Epub 2011/02/11.
6. Mullen K, Prakash R. Rifaximin for the treatment of hepatic encephalopathy. *Expert review of gastroenterology & hepatology*. 2010;4(6):665-77. Epub 2010/11/27.
7. Mahl T. Fast facts: Liver Disorders. Health Press Limited, Oxford. In: O'Grady J, editor. 2006.
8. Cordoba J, Ventura-Cots M, Simon-Talero M, Amoros A, Pavesi M, Vilstrup H, et al. Characteristics, risk factors, and mortality of cirrhotic patients hospitalized for hepatic encephalopathy with and without acute-on-chronic liver failure (ACLF). *Journal of hepatology*. 2014;60(2):275-81. Epub 2013/10/17.
9. Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sorensen HT, Vilstrup H. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology*. 2010;51(5):1675-82. Epub 2010/02/27.
10. Haukeland JW, Lorgen I, Schreiner LT, Frigstad SO, Brandsaeter B, Bjoro K, et al. Incidence rates and causes of cirrhosis in a Norwegian population. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2007;42(12):1501-8. Epub 2007/09/14.
11. SSB. Dødelighetstabeller. 2010.
12. Burström K, Rehnberg C. Hälsorelaterad livskvalitet i Stockholms län 2002. 2006.
13. Arneberg F. Measuring the level of severity in pharmaco-economic analyses. An empirical approach.: University of Oslo; 2012. 2012.
14. Preparatomtale Xifaxan. 2013.
15. Preparatomtale Laktulose. 2009.
16. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med*. 2010;362(12):1071-81. Epub 2010/03/26.

17. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001;33(2):464-70. Epub 2001/02/15.
18. Mullen KD, Sanyal AJ, Bass NM, Poordad FF, Sheikh MY, Frederick RT, et al. Rifaximin is safe and well tolerated for long-term maintenance of remission from overt hepatic encephalopathy. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2014;12(8):1390-7 e2. Epub 2013/12/25.
19. Guest JF, Nanuwa K, Barden R. Utility values for specific hepatic encephalopathy health states elicited from the general public in the United Kingdom. *Health and quality of life outcomes*. 2014;12:89. Epub 2014/06/12.
20. Sanyal A, Younossi ZM, Bass NM, Mullen KD, Poordad F, Brown RS, et al. Randomised clinical trial: rifaximin improves health-related quality of life in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy - a double-blind placebo-controlled study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011;34(8):853-61. Epub 2011/08/19.
21. Gray AM, Rivero-Arias O, Clarke PM. Estimating the association between SF-12 responses and EQ-5D utility values by response mapping. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making*. 2006;26(1):18-29. Epub 2006/02/24.
22. Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering 2014. 2013.