

Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de Minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

0530.2015002225

Datum 31 maart 2015
Betreft GVS-rapport 15/01 rifaximine (Xifaxan®)

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 11 augustus 2014 heeft u Zorginstituut Nederland verzocht om een inhoudelijke beoordeling uit te voeren over de vraag of het geneesmiddel rifaximine (Xifaxan®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het verzekerde pakket. Indien dat niet het geval is, vraagt u om een beoordeling van de therapeutische waarde van dit middel voor de betreffende indicatie en tevens een farmaco-economische analyse.

Het Zorginstituut heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen treft u aan in het GVS rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Rifaximine (Xifaxan®) is geïndiceerd voor de vermindering van recidiverende episodes van manifeste hepatische encefalopathie bij patiënten ≥ 18 jaar. Het product is beschikbaar in de vorm van filmomhulde tabletten die 550 mg actieve stof bevat. De dosering is 2 maal daags 550 mg oraal.

Toetsing onderlinge vervangbaarheid

Op basis van de GVS-criteria is rifaximine niet onderling vervangbaar met enig ander middel in het GVS.

Om te bepalen of het middel in aanmerking komt voor plaatsing op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering dient de therapeutische waarde te worden bepaald en tevens een farmaco-economische analyse.

Therapeutische waarde

Bij de preventie van de derde en volgende episodes van manifeste hepatische encefalopathie bij patiënten ≥ 18 jaar heeft rifaximine toegevoegd aan lactulose een therapeutische meerwaarde ten opzichte van lactulose monotherapie. Door de toevoeging van rifaximine daalt het aantal aan de ziekte gerelateerde ziekenhuisopnames en verbetert de kwaliteit van leven.

Farmaco-economische analyse

De aanvrager claimt dat behandeling met rifaximine een kosteneffectieve interventie is voor de behandeling van hepatische encefalopathie. Zorginstituut Nederland concludeert echter dat de berekening van de kosteneffectiviteit van onvoldoende methodologische kwaliteit is.

Zorginstituut Nederland Pakket

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 89 59

Contactpersoon

M. v.d. Graaff
T +31 (0)20 797 88 92

Zaaknummer

2014081783

Onze referentie

2015002225

Uw referentie

Farma-3182137

Uw brief van

11 augustus 2014

Daarnaast vindt het Zorginstituut dat bij een voor deze aandoening relevant geachte referentiewaarde van €50.000/QALY de onzekerheid onacceptabel is. De kosteneffectiviteit die de aanvrager heeft bepaald is €17.644/QALY. Het Zorginstituut vermoedt dat de werkelijke ICER hoger is. Door de vele onzekerheden omtrent het model kan er geen betrouwbare alternatieve schatting gemaakt worden.

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
31 maart 2015

Onze referentie
2015002225

Rekening houdend met onzekerheden over het exacte aantal patiënten zal opname van rifaximine (Xifaxan®) op lijst 1B van het GVS gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van € 3,8 - 6,3 miljoen.

Advies van het Zorginstituut

Op basis van de criteria van onderlinge vervangbaarheid komt rifaximine niet in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1A.

Rifaximine komt ook niet in aanmerking voor opname op bijlage 1B. Rifaximine heeft weliswaar een therapeutische meerwaarde bij de preventie van de derde en volgende episodes van manifeste hepatische encefalopathie bij patiënten ≥ 18 jaar, de farmaco-economische analyse is echter onvoldoende onderbouwd. Daarom adviseert het Zorginstituut u rifaximine (Xifaxan®) niet op te nemen in het GVS.

Mocht de aanvrager, nadat u een besluit heeft genomen, bereid zijn een nieuw farmaco-economisch dossier aan te leveren waarin de door het Zorginstituut gevraagde informatie is verwerkt, dan zijn wij uiteraard bereid u opnieuw hierover te adviseren aan de hand van een herbeoordeling.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp
Voorzitter Raad van Bestuur

Bijlage: GVS-rapport Xifaxan® (15/01)

GVS-rapport 15/01
rifaximine (Xifaxan®)

Voor de preventie van recidiverende episodes van hepatische encefalopathie.

Datum	31 maart 2015
Status	definitief

Colofon

Volgnummer	2014137411
Opdrachtgever Contactpersoon	Ministerie van VWS M. van der Graaff +31 (0)20 797 88 92
Afdeling	Pakket
Bijlagen	Farmacotherapeutisch rapport rifaximine Farmaco-economisch rapport rifaximine Kostenconsequentieraming rifaximine
Auteurs	P.K. Cheung C. Streuper

Inhoud

Colofon—1

1 Inleiding—5

- 1.1 rifaximine (Xifaxan®)—5
- 1.2 Voorstel fabrikant opname GVS—5

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—6

- 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—6
 - 2.1.1 Gelijksortig indicatiegebied—6
 - 2.1.2 Gelijke toedieningsweg—6
 - 2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—6
 - 2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen—6
- 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—7
- 2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A—7

3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B—8

- 3.1 Beoordeling therapeutische waarde—8
- 3.2 Beoordeling kosteneffectiviteit—8
- 3.3 Beoordeling kostenconsequentieraming—8
- 3.4 Conclusie plaatsing op lijst 1B—8

4 Conclusie plaatsing in GVS—9

5 Literatuur—10

1 Inleiding

In de brief van 11 augustus 2014 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel rifaximine (Xifaxan®).

1.1 rifaximine (Xifaxan®)

Samenstelling

Elke filmomhulde tablet bevat 550 mg rifaximine, in de polymorfe alfa vorm.

Geregistreerde indicatie

Voor de vermindering van recidiverende episodes van manifeste hepatische encefalopathie bij patiënten ≥ 18 jaar.

Dosering

Twee maal daags 550 mg.

1.2 **Voorstel fabrikant opname GVS**

Opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

Claim van de fabrikant:

“Xifaxan®550 (rifaximine-alfa), in combinatie met lactulose, heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de huidige standaardbehandeling, lactulose monotherapie, ter verlaging van het risico op nieuwe aanvallen van hepatische encefalopathie (HE) bij patiënten ≥ 18 jaar.”

Voor de behandeling van acute (manifeste episode van) hepatische encefalopathie wordt geen vergoeding gevraagd, hiervoor is rifaximine-alfa ook niet geregistreerd.

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Vervolgens wordt beoordeeld wat de therapeutische waarde van rifaximine is ten opzichte van de standaard- of de gebruikelijke behandeling. Er zijn twee andere geneesmiddelen in het GVS opgenomen voor de indicatie 'preventie van precoma hepaticum (hepatische encefalopathie)', namelijk lactulose en neomycine.

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

2.1.1 *Gelijksoortig indicatiegebied*

Rifaximine¹

Voor de vermindering van recidiverende episodes van manifeste hepatische encefalopathie bij patiënten ≥ 18 jaar.

Lactulose²

- Obstipatie, ter regulering van het fysiologische ritme van het colon, wanneer zachte ontlasting gewenst is (bijvoorbeeld bij aambeien, na een operatie aan colon of anus).
- Portale systemische encefalopathie (PSE): ter behandeling en preventie van coma of precoma hepaticum.

Neomycine³

Als adjuvans bij pre-operatieve darmdecontaminatie en als adjuvans bij de behandeling en profylaxe van (pre-)hepatisch coma.

Obstipatie vormt de belangrijkste indicatie voor lactulose, voor neomycine de pre-operatieve darmdecontaminatie; voor rifaximine is geen onderzoek beschikbaar die de toepassing bij deze indicaties onderbouwd.

Conclusie: Het indicatiegebied tussen rifaximine, lactulose en neomycine is verschillend.

2.1.2 *Gelijke toedieningsweg*

Zowel rifaximine tablet, lactulose stroop als neomycine tablet worden oraal ingenomen.

Conclusie: er is sprake van gelijke toedieningsweg.

2.1.3 *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie*

Rifaximine is uitsluitend geregistreerd voor een toepassing bij patiënten ≥ 18 jaar. Lactulose en neomycine zijn, voor de toepassing bij pre-coma en coma hepaticum, ook bestemd voor volwassenen alleen.

Conclusie: De genoemde geneesmiddelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

2.1.4 *Klinische relevante verschillen in eigenschappen*

De weging van het criterium klinisch relevante verschillen in eigenschappen berust met name op een beoordeling van de gunstige en ongunstige effecten van

rifaximine ten opzichte van de reeds beschikbare geneesmiddelen. Verschillen in de toepasbaarheid en het gebruiksgemak worden wel in de weging meegenomen maar hebben alleen een doorslaggevende rol indien dit tot een klinisch relevante verandering in (on)gunstige effecten leidt.

Gunstige effecten

Bij de preventie van de derde en volgende episodes van manifeste hepatische encefalopathie (HE) bij patiënten ≥ 18 jaar daalt het aantal HE-relateerde ziekenhuisopname en verbetert de kwaliteit van leven door toevoeging van rifaximine aan lactulose.

Er zijn weinig onderzoeksgegevens van neomycine beschikbaar als adjuvans bij de behandeling en profylaxe van (pre-)hepatisch coma.

Ongunstige effecten

Bij gebruik van rifaximine al dan niet in combinatie met lactulose is een hoge frequentie van ongunstige effecten gemeld (bijna 80%). De meeste bijwerkingen zijn gerelateerd aan de aandoening levercirrose (zoals perifeer oedeem, ascites en jeuk) of aan de hoge dosering lactulose (maagdarmklachten). Het bijwerkingenprofiel van studiedeelnemers die wel of geen rifaximine gebruikten verschilt niet wezenlijk van elkaar.

De behandelduur van neomycine bij indicatie profylaxe van (pre-)hepatische coma is beperkt tot maximaal 6 dagen.³ De belangrijkste reden hiervoor zijn bijwerkingen zoals blijvende gehoorschade.

Conclusie: Geconcludeerd kan worden dat er klinisch relevante verschillen zijn in eigenschappen zijn tussen rifaximine en neomycine.

2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Rifaximine (Xifaxan®) is niet onderling vervangbaar met andere geneesmiddelen die in het GVS zijn opgenomen.

2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A

Op grond van bovenstaande kan rifaximine (Xifaxan®) niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bekeken moet worden of rifaximine in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B

3.1 Beoordeling therapeutische waarde

Voor de vermindering van recidiverende episodes van manifeste hepatische encefalopathie bij patiënten ≥ 18 jaar is rifaximine in combinatie met lactulose vergeleken met de monotherapie met lactulose. Voor onderbouwing van de therapeutische waarde wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Conclusie:

Voor de preventie van de derde en volgende episodes van hepatische encefalopathie bij patiënten ≥ 18 jaar heeft rifaximine toegevoegd aan lactulose een therapeutische meerwaarde ten opzichte van lactulose monotherapie. Door toevoeging van rifaximine daalt het aantal HE-gerelateerde ziekenhuisopname en verbetert de kwaliteit van leven.

3.2 Beoordeling kosteneffectiviteit

De aanvrager claimt dat behandeling met rifaximine een kosteneffectieve interventie is voor de behandeling van hepatische encefalopathie.

Conclusie:

Zorginstituut Nederland concludeert dat de berekening van de kosteneffectiviteit van rifaximine bij de behandeling van hepatische encefalopathie van onvoldoende methodologische kwaliteit is. Daarnaast vindt het Zorginstituut dat bij een voor deze aandoening relevant geachte referentiewaarde van €50.000/QALY de onzekerheid onacceptabel is. De kosteneffectiviteit die de aanvrager heeft bepaald is €17.644/QALY. Het Zorginstituut vermoedt dat de werkelijke ICER hoger is. Door de vele onzekerheden omtrent het model kan er echter geen betrouwbare alternatieve schatting gemaakt worden.

3.3 Beoordeling kostenconsequentieraming

Conclusie:

Er bestaat met name onzekerheid over het exacte aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling. Rekening houdend met de onzekerheden zal bij opname van rifaximine (Xifaxan®) op lijst 1B van het GVS gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van € 3,8 - 6,3 miljoen.

3.4 Conclusie plaatsing op lijst 1B

Rifaximine (Xifaxan®) komt niet in aanmerking voor een plaatsing op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

4 Conclusie plaatsing in GVS

Rifaximine komt niet in aanmerking voor een opname in het GVS.

5 Literatuur

- ¹ College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Utrecht. SmPC Xifaxan® (2013). Beschikbaar via: <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h110659.pdf>
- ² College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Utrecht. SmPC Duphalac® (1982). Beschikbaar via: <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h01467.pdf>
- ³ College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Utrecht. SmPC Neomycine sulfaat tabletten (1992). Beschikbaar via <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h50746.pdf>

Farmacotherapeutisch rapport rifaximine (Xifaxan®). Voor de vermindering van recidiverende episodes van manifeste hepatische encefalopathie bij patiënten ≥18 jaar.

De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel rifaximine (Xifaxan®) tablet. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is rifaximine in combinatie met lactulose vergeleken met lactulose alleen. Hierbij is de WAR tot onderstaande conclusies gekomen.

Voor de preventie van de derde en volgende episodes van manifeste hepatische encefalopathie bij patiënten ≥18 jaar heeft rifaximine toegevoegd aan lactulose een therapeutische meerwaarde ten opzichte van lactulose monotherapie.

Rifaximine tablet (Xifaxan®). Elke filmomhulde tablet bevat 550 mg rifaximine, in de polymorfe alfa vorm.

Geregistreerde indicatie. "Voor de vermindering van recidiverende episodes van manifeste hepatische encefalopathie bij patiënten ≥18 jaar."

Dosering. Twee maal daags 550 mg.

Werkingsmechanisme. Rifaximine is een antibacterieel middel, het is een semisynthetisch derivaat van rifamycine. Na orale inname wordt het bijna niet geabsorbeerd (<1%), de werking vindt in de darmen plaats. Rifaximine bindt zich irreversibel aan de bèta subeenheid van het bacterieel enzym DNA-afhankelijke RNA-polymerase, waardoor de bacteriële RNA-synthese wordt geremd. Het heeft een breed antimicrobieel spectrum tegen de meeste Gram-positieve, Gram-negatieve, aërobe en anaërobe bacteriën, inclusief ammoniakproducerende soorten.

Rifaximine kan de deling van ureum-deaminerende bacteriën remmen, waardoor de productie van ammoniak en andere verbindingen die belangrijk worden geacht voor de pathogenese van hepatische encefalopathie, wordt verminderd.

Bijzonderheden. In de Verenigde Staten en in Australië is Xifaxan® geregistreerd als een weesgeneesmiddel. Verder is rifaximine in de VS ook geregistreerd voor een toepassing bij reizigersdiarree. In Nederland heeft Xifaxan® de status van weesgeneesmiddel niet, daarnaast is het uitsluitend geregistreerd voor een toepassing bij hepatische encefalopathie.

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. Voor de preventie van recidiverende episodes van hepatische encefalopathie (HE) is lactulose de aanbevolen therapie. Na de tweede doorbraakepisode kan rifaximine worden toegevoegd aan lactulose als add-on behandeling. Of de kans op recidieven hiermee daadwerkelijk wordt verkleind is niet eenduidig aangetoond. Wel is het aantal HE-gerelateerde ziekenhuisopname significant verlaagd: na een behandeling van 24 maanden is het aantal ziekenhuisopname per persoonsjaren in de groep die behandeld is met rifaximine plus lactulose 0,30 en in de groep die behandeld is met lactulose plus placebo 0,72. Verder is de gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven verbeterd door toevoeging van rifaximine aan lactulose. In de CLDQ vragenlijst (Chronic Liver Disease Questionnaire) scoren rifaximine gebruikers op alle 6 domeinen een verbetering in vergelijking met de controle groep. Routinematige profylactische therapie (lactulose of rifaximine) voor de preventie van post-TIPS HE (hepatische encefalopathie na transjugulaire intrahepatische portosystemische shunt) wordt door de richtlijn niet aanbevolen.

Ongunstige effecten. Zowel in de interventie arm als in de controle arm is een hoge frequentie van ongunstige effecten gemeld (bijna 80%). De meeste bijwerkingen zijn gerelateerd aan de aandoening levercirrose (zoals perifeer oedeem, ascites en jeuk) of aan de hoge dosering lactulose (maagdarmlachten). Het bijwerkingenprofiel van studiedeelnemers die wel of geen rifaximine gebruikten verschilt niet wezenlijk van elkaar.

Ervaring. De ervaring met rifaximine is voldoende, die met lactulose is ruim.

Toepasbaarheid. Het toepassingsgebied van rifaximine toegevoegd aan lactulose is smaller dan de monotherapie van lactulose.

Gebruiksgemak. Het gebruiksgemak van rifaximine tablet toegevoegd aan lactulose stroop is vergelijkbaar met lactulose stroop alleen.

Eindconclusie therapeutische waarde.

Voor de preventie van de derde en volgende episodes van manifeste hepatische encefalopathie bij patiënten ≥ 18 jaar heeft rifaximine toegevoegd aan lactulose een therapeutische meerwaarde ten opzichte van lactulose monotherapie. Door de toevoeging van rifaximine daalt het aantal HE-relateerde ziekenhuisopname en verbetert de kwaliteit van leven.

Afkorting	Omschrijving
AASL	American Association for the Study of Liver Diseases
BCAA	Branched-Chain Amino Acids
CHE	Covert hepatic encephalopathy (= subklinische HE)
CLDQ	Chronic Liver Disease Questionnaire
EASL	European Association for the Study of the Liver
HE	Hepatische Encefalopathie
HR-QoL	Health Related- Quality Of Life
ISHEN	International Society for Hepatic Encephalopathies and Nitrogen metabolism
LOLA	L-Ornithine L-Aspartaat
MELD	Model for End stage Liver Disease
MHE	Minimal Hepathic Encephalopathy
OHE	Overt Hepatic Encephalopathy (=manifeste HE of symptomatische HE)
PSS	Porto Systemische Shunting
TIPS	Transjugulaire Intrahepatische Portosystemische Shunt
WHC	West Haven Criteria (=Conn score)

1. Aandoening

Ontstaanswijze ¹

Hepatische encefalopathie (HE) is een disfunctie van de hersenen als gevolg van leverinsufficiëntie en/of portosystemische shunting (PSS) van het bloed. Door het verminderd vermogen van de lever om te ontgiften en/of een bloedstroom buiten de lever (anastomose en/of portocavale shunt) is het lichaam niet meer voldoende in staat om schadelijke stoffen, waaronder afbraakproducten van eiwitvertering zoals ammoniak, te verwijderen. Een stijging van de concentratie in het bloed van deze schadelijke stoffen, die de bloedhersenbarrière kunnen passeren, kan leiden tot metabole stoornissen in de hersenen met functiestoornissen tot gevolg.

Virushepatitis, hepatotoxische geneesmiddelen, chronische leveraandoeningen en alcoholmisbruik zijn mogelijke oorzaken van leverinsufficiëntie. Het wegnemen of verminderen van deze oorzaken kan de lever ontzien. Het inzetten van een transjugulaire intrahepatische portosystemische shunt (TIPS) kan complicaties van portale hypertensie verminderen.

Symptomen ^{1 2}

Hepatische encefalopathie manifesteert zich als een breed spectrum van neurologische of psychiatrische afwijkingen variërend van subklinische veranderingen tot coma. Het is een syndroom dat gekenmerkt wordt door mentale en neuromusculaire stoornissen. Agitatie, verwarring, spierproblemen, moeite met spreken en in sommige gevallen coma zijn symptomen voor HE.

Er zijn vooralsnog geen objectieve criteria voor de klinische diagnose van HE. De diagnose HE is dan ook een differentiaal diagnose bij uitsluiting van andere mogelijke aandoeningen. Afhankelijk van de ernst van de symptomen kan HE onderverdeeld worden in Minimal HE (MHE), subklinische HE (covert HE; CHE) of manifest/symptomatisch HE (overt HE; OHE). Overigens, hepatische encefalopathie is zelf een symptoom van leverinsufficiëntie/ lever falen.

Prevalentie/incidentie ¹

De prevalentie van OHE bij de diagnose cirrose is 10% -14% in het algemeen, 16% -21% in geval van gedecompenseerde cirrose en 10% -50% bij transjugulaire intrahepatische portosystemische shunt (TIPS). Manifeste HE komt voor in 20% -80% van de patiënten met cirrose.

Na de diagnose van cirrose is het risico op een eerste aanval van OHE 5-25% binnen 5 jaar. Na een eerste aanval van OHE hebben de patiënten een cumulatief risico van 40% op een tweede aanval binnen 1 jaar, en mensen met relaps hebben 40% kans op een volgende aanval binnen 6 maanden ondanks behandeling met lactulose.

Ernst ^{1 3}

Volgens de Europese richtlijn^A van de EASL (European Association for the Study of the Liver; 2014) dient hepatische encefalopathie (HE) gezien worden als een continuüm dat varieert van onaangetast cognitief vermogen met intact bewustzijn tot coma.¹ De West Haven Criteria (WHC), ook wel Conn-scores genoemd, kennen 4 stadia voor hepatische encefalopathie. Bij graad 1 is er sprake van subklinisch HE (covert HE), bij graad 2 en hoger spreekt men van manifest of symptomatisch HE (overt HE). Naarmate de verschijnselen ernstiger zijn, wordt de score hoger. Bij MHE (lager dan graad 1) zijn er weliswaar neurofysiologische veranderingen, maar geen klinisch bewijs voor mentale veranderingen.

^A Deze richtlijn is ook onderschreven door de *American Association for the Study of Liver Diseases*.

Gradering van hepatische encefalopathie (HE) ¹

WHC	ISHEN	Verschijselen	Opmerking
Minimaal		neurofysiologische veranderingen zonder klinisch bewijs voor mentale veranderingen	Geen universele criteria voor de diagnose
Graad 1	Subklinisch HE (<i>covert HE</i>)	Geringe verwardheid, euforie of angst, concentratiestoornissen, niet meer kunnen optellen of aftrekken, gestoord dag-nachtritme	Bevindingen zijn meestal niet reproduceerbaar
Graad 2		Lethargie of apathie, desoriëntatie in tijd, duidelijke persoonlijkheidsveranderingen, inadequaat gedrag, dyspraxia, asterixis	Klinische bevindingen zijn variabel maar enigszins reproduceerbaar
Graad 3	manifeste HE (<i>overt HE</i>)	Veelal slapend (semi-stupor) maar wakker zijn, verwardheid, ernstige desoriëntatie in tijd en plaats, bizar gedrag	Klinische bevindingen zijn enigszins reproduceerbaar
Graad 4		Coma	Comateuze toestand meestal reproduceerbaar

WHC: West Haven Criteria (= Conn scores)

ISHEN: *International Society for Hepatic Encephalopathies and Nitrogen metabolism.*

Volgens de EASL richtlijn zou een HE patiënt gekarakteriseerd moeten worden met een component uit elke van de vier hieronder genoemde kolommen (type, graad, verloop en spontaan/geprecipiteerd). Een aanbevolen beschrijving van een patiënt met HE is bijvoorbeeld: 'De patiënt heeft HE, type C, graad 3, recidiverende, geprecipiteerd (door urineweginfectie).'

Table 5. HE description and clinical example.

Type	Grade		Time course	Spontaneous or precipitated
A	MHE	Covert	Episodic	Spontaneous
	1			
B	2	Overt	Recurrent	Precipitated (specify)
	3			
C	4		Persistent	

Volgens de Nederlandse richtlijn voor acuut leverfalen (2010) is bij hepatische encefalopathie stadium 2 en hoger een behandeling op een intensive care afdeling level III noodzakelijk waarbij de faciliteiten voor kunstmatige beademing en nierfunctievervangende behandeling aanwezig zijn. Bij HE stadium 3 of hoger dient de patiënt te worden geïntubeerd en deze dient met de Mobiele Intensive Care Unit te worden overgeplaatst. ³

Behandeling

Er is geen nationale Nederlandse richtlijn beschikbaar die specifiek is gericht op de behandeling van hepatische encefalopathie. De richtlijn van Rijnland Ziekenhuis, met als titel hepatische encefalopathie, is een regionale richtlijn en bovendien gedateerd (uit 2000).⁴

In de NIV richtlijn 'Acuut leverfalen' uit 2010 is wel enige informatie te vinden over HE en dan als symptoom van acuut leverfalen.³ In deze richtlijn zijn echter geen gegevens te vinden over recidiverende episodes van HE.

Recentelijk is een internationale richtlijn over HE, uitgegeven door zowel de Europese (EASL) als de Amerikaanse Associatie (AASLD), verschenen. Het gaat om: '*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*'.¹ Onduidelijk is in hoeverre de Nederlandse beroepsgroep deze richtlijn onderschrijft.

Volgens deze EASL/AASLD richtlijn is de behandeling van acute en chronische HE primair gericht op correctie van de stoornissen die tot encefalopathie hebben geleid. Identificatie en

behandeling van deze precipiterende factoren is de eerste stap in de behandeling. Op dit moment wordt alleen OHE (manifeste HE) routinematig behandeld. Secundaire profylaxe na een episode van OHE is aanbevolen. Over de medicamenteuze behandeling van HE raadt de EASL/AASLD richtlijn o.a. het volgende aan:

- Lactulose is de eerste keus behandeling bij episodisch HE (bewijskracht GRAAD II-1, B, 1, dat wil zeggen: gecontroleerd studies zonder randomisatie; matige evidence; sterke aanbeveling).^B
- Lactulose is ook aanbevolen voor de preventie van terugkerende aanval van HE na een eerste episode.
- Rifaximine als add-on op lactulose is aanbevolen voor de preventie van terugkerende aanval van HE na een tweede episode.
- Neomycine en metronidazol zijn alternatieve behandelingen van OHE.
- Routinematige profylactische therapie (lactulose of rifaximine) wordt niet aanbevolen voor de preventie van post-TIPS HE.

Verder kunnen orale BCAAs (*branched-chain amino acids*; aminozuren met vertakte keten) en intraveneuze LOLA (L-ornithine L-aspartaat) gebruikt worden als een alternatieve of toegevoegde behandeling bij patiënten die niet reageren op de conventionele behandeling.

2. Beoordelingsmethode

2a Keuze van de behandeling waarmee wordt vergeleken

Rifaximine is bestemd voor de vermindering van recidiverende episodes van manifeste hepatische encefalopathie bij patiënten ≥ 18 jaar. Volgens de EASL/AASLD richtlijn is lactulose monotherapie dan wel lactulose in combinatie met rifaximine hierbij aanbevolen. Hoewel niet aanbevolen door de EASL/AASLD richtlijn, neomycine tablet is ook geregistreerd als adjuvans bij de behandeling en preventie van (pre)coma hepaticum.⁵ De behandelduur van neomycine is echter beperkt tot 5 tot 6 dagen.

Voor de huidige beoordeling dient rifaximine (al of niet in combinatie met lactulose) vergeleken te worden met lactulose monotherapie.

2b. Relevante uitkomstmaten

Doel van de behandeling is het voorkomen van een recidief van een episode van hepatische encefalopathie (preventie van manifest HE recidief). De belangrijkste uitkomstmaat is daarom het optreden van een OHE aanval (i.e. een doorbraak) tijdens de medicamenteuze behandeling, een afgeleide hiervan is de tijd tot een OHE-aanval. Omdat een ernstige aanval gepaard kan gaan met een ziekenhuisopname, wordt HE-gerelateerde hospitalisatie meegenomen als een relevante secundaire uitkomstmaat.

2c Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst (SmPC) en de PAR van het registratiedossier, en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van Pubmed (*Medline, Embase*) en *Cochrane* op 03-10-2014.

De volgende zoektermen (ALL FIELDS) werden gebruikt in Pubmed: (((rifaximin) OR xifaxan)) AND (("hepatic encephalopathy") NOT "minimal hepatic encephalopathy"). Filters: Adult: 19+ years en Adolescent: 13-18 years (geen hits gevonden bij 13-18 jaar). Er werden geen relevante RCT's gevonden die niet in het dossier van 02-10-2104^C aanwezig waren.^D

^B De onderbouwing van het toepassen van lactulose of andere niet-absorbeerbare disacchariden bij OHE is niet onomstotelijk vastgesteld, er zijn twijfels over de evidence hiervoor. Zo meldt de EASL/AASLD richtlijn ook: 'Een grote meta-analyse van onderzoeksdata ondersteunt niet volledig het gebruiken van lactulose als een therapeutisch middel bij de behandeling van OHE'.

^C De eerste versie van het dossier is op 28-07-2014 ontvangen. De aangepaste versie, waarin het literatuuronderzoek dat door de fabrikant is uitgevoerd werd verduidelijkt en geüpdate, is op 02-10-bij het Zorginstituut ingediend.

De search in Cochrane met de zoektermen 'rifaximin AND hepatic encephalopathy in Title, Abstract, Keywords in Other Reviews' leverde 4 hits op (Jiang [6], Eltawil [7], Wu [8] en Kimer[9]). Drie van de vier gevonden publicaties handelen niet over preventie van HE en worden daarom buiten beschouwing gelaten. De systemische review van Kimer [9] is niet opgenomen in het dossier van de fabrikant. Deze wordt als ondersteunend bewijs meegenomen.

Tabellen 1-3 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

Tabel 1. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

1 ^e auteur en jaar van publicatie [ref]	Onderzoeks-opzet (level of evidence) [ITT/PP]	patiënten		interventie en controle	follow-upduur	belangrijkste uitkomstmaten in de studie	Kans op bias
		Aantal	kenmerken				
Bass 2010 [10] RFHE30001 NCT00298038	RCT (dubbel blind, placebo gecontroleerd, fase 3 onderzoek) Bij doorbraak van een HE episode wordt de pt uit de studie gehaald. [ITT]	299	- levercirrose - 2 of meer symptomatische HE-episoden in de afgelopen 6 maanden - MELD score ≤25 - bij inclusie in remissie (Conn score 0 of 1) - comedicatie lactulose# bij 91% vd ptn - gemiddeld 56 jaar	Rifaximine* (n=140) vs Placebo (n=159)	6 mnd	1 ^e : tijd tot therapie falen√ (=relaps van een OHE episode) 2 ^e : tijd tot (HE gerelateerd) ziekenhuis opname. Of: hospitalisatie tgv de aandoening of een hospitalisatie tijdens welke een episode van HE optrad.	- 70 centra uit USA, Canada en Rusland. - uitkomstmaat (op basis van Conn-, en asterixis scores) is gedeeltelijk subjectief.
Mullen 2014 [11] RFHE30002 NCT00686920	Open-label, fase 3, eenarmige studie. Extensie studie van RFHE30001, aangevuld met nieuwe deelnemers.	322 (392)‡ - 152 mensen waren afkomstig uit RFHE30001 (70 uit de rifaximine groep en 82 uit de placebo groep); - 170 nieuwe ptn	- in remissie van HE (≥1 episode van HE met Conn score ≥2 in de afgelopen 12 mnd, bij inclusie Conn score ≤2) - comedicatie lactulose bij 90% vd ptn (range: 15-300 ml/dag) - Conn score op baseline: 0 (64%), 1 (33%), 2 of hoger (3%) - gemiddeld 56,8 jaar; 59% man.	Rifaximine* is enige groep	24 mnd	1 ^e : veiligheid	-35 centra. -geen controle groep.
Sanyal 2011 [12] RFHE30001 NCT00298038	RCT (deelstudie van RFHE30001)	219	Zie Bass et al [10].	Rifaximine (n=101) vs Placebo (n=118)	6 mnd	1 ^e HR-QoL via CLDQ (6 domeinen)	-56 centra. -Geen HE-specifieke vragenlijst.
Ali 2014 [13] Pakistaanse studie	RCT (tripel blind, placebo gecontroleerd, onderzoek)	126	- levercirrose - 2 of meer OHE-episoden (Conn score	Rifaximine* (n=63) vs placebo	6 mnd	1 ^e : Doorbraak episode van HE (gedefinieerd	-Zelfmedicatie met metronidazol/ ciprofloxacine/

‡ Bij het literatuuronderzoek door het Zorginstituut is ook een 3-armige, prospectieve cohort studie (Iriminia et al.[16]) gevonden. Daar het niet om een gerandomiseerd onderzoek gaat, wordt deze studie slechts als ondersteunende evidence meegenomen bij de discussie.

<p>≥2; MELD ≤25) (n=63) in de afgelopen 6 maanden gehad, in remissie bij inclusie - MELD score ≤25 - alle ptn gebruiken ook lactulose -gemiddeld 40 jr (placebo) en 43 jaar (rifaximine); - 46% resp. 49% man.</p>	<p>als Conn score ≥2)</p>	<p>levofloxacin bij 4 ptn van de rifaximine groep en 10 ptn van de placebo groep. -Opmerking: Gebruikte rifaximine (XIFAXA®) was afkomstig van een andere lokale firma, nl Brooke's Pharmaceuticals.</p>
--	--------------------------------	---

HE: hepatische encefalopathie; MELD: model for end stage liver disease; HR-QoL: health related quality of life; CLDQ: chronic liver disease questionnaire.

* Rifaximine: 2 maal daags 550 mg per os.

gemiddelde dosis lactulose per dag: 31,4 gram (rifaximine groep) en 35,1 gram (placebo)

√ therapie falen (relaps) = doorbraak van een symptomatische episode van HE. Deze wordt gedefinieerd als een stijging van de Conn score tot 2 of hoger, OF een toename van de Conn score en asterixis score elke met 1 graad voor patiënten die een uitgangswaarde van 0 hadden op de Conn score. Dus: Conn 0 of 1 → Conn ≥2; OF Conn 0 → Conn 1 én asterixis +1.

‡: in totaal zijn er in de studie 392 mensen die rifaximine gebruikten, 70 hiervan namen geen deel aan de open label studie omdat ze niet voldoen aan de criteria. In de veiligheidsanalyse worden ze wel meegenomen.

In de studie van Bass et al. [10] zijn de Conn scores als volgt gedefinieerd:

- 0 afwijkingen in persoonlijkheid of gedrag kunnen niet worden vastgesteld.
- 1 triviaal gebrek aan bewustzijn, euforie of angst, verminderd concentratievermogen, of verminderd vermogen voor optellen en aftrekken.
- 2 lethargie, desoriëntatie in tijd, duidelijke verandering in persoonlijkheid, of onaangepast gedrag.
- 3 slaperigheid of semi-stupor, wel reactie op prikkel, verwardheid, ernstige desoriëntatie, of bizar gedrag.
- 4 Coma.

Verder is asterixis of 'flapping tremor' in de studie van Bass ingedeeld naar de frequentie van het voorkomen van de tremor. 0: geen tremor; 1: beetje; 2: af en toe; 3: frequent en 4: bijna continu flapping tremor.

Tabel 2. Klinische studie in het dossier die niet is betrokken in de beoordeling

1 ^e auteur en jaar van publicatie [ref]	reden van verwerpen
Loguercio 2003 [14]	Geen juiste vergelijkende behandeling en geen juiste uitkomstmaten. In deze studie wordt rifaximine vergeleken met lactitol in plaats van lactulose. Bovendien is niet onderzocht op terugval van OHE of ziekenhuisopname.

Tabel 3. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

titel [ref]	uitgevende instantie
Public Assessment Report (Decentralised procedure) Xifaxan®/Targaxan® [2] SmPC Xifaxan® [15]	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), London. Jan 2013 College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, Utrecht. 28 januari 2013
Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 practice guideline [1]	European Association for the study of the liver (EASL) en American Association for the study of liver diseases (AASL). 2014.
Richtlijn acuut leverfalen [3]	Nederlandse Internisten Vereniging. 2010

3. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van rifaximine bij HE is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

3a Gunstige effecten

Evidentie

Tabel 4. Gunstige effecten van rifaximine in placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek bij patiënten die hersteld zijn van een HE aanval (HE in remissie), na 6 of 12 maanden behandeling in aanwezigheid van lactulose.

	<i>studie RFHE30001; Bass†^[10]; 6 mnd</i>			<i>Ali ††^[13]; 6 maanden</i>		
	<i>Rifaximine (n=140)</i>	<i>placebo (n=159)</i>	<i>p</i>	<i>Rifaximine (n=63)</i>	<i>placebo (n=63)</i>	<i>p</i>
<i>primaire eindpunt:</i>						
- aantal mensen met relaps, i.e. doorbraak van een HE episode tijdens behandeling	31/140; 22%	73/159; 46%		16/63; 25%	14/63; 22%	=0,203
- risico op relaps: HR	0,42 (95% BI: 0,28-0,64)		<0,0001			
- relatieve vermindering van risico op relaps	58%					
<i>Studie RFHE3002; Mullen^[11]; 24 maanden follow-up</i>						
	<i>Alle ptn die rifaximine gebruiken (n=392)</i>	<i>Rifaximine ptn uit RFHE30001 (n=152)</i>	<i>Nieuwe rifaximine ptn (n=170)</i>	<i>Historische controle (ptn uit RFHE30001 die rifaximine kregen)</i>	<i>Historische controle (ptn uit RFHE30001 die placebo kregen)</i>	
<i>Secundaire eindpunten:</i>						
- gecorrigeerde ziekenhuisopname (events/PEY)	109 /510,5 =0,21	15/50,0 =0,30	79/342 =0,23	0,30	33/46,0 =0,72	
<i>Deelstudie van RFHE30001; Sanyal^[12]; 6 maanden follow-up</i>						
- HR-QoL (CLDQ domeinen scores) (figuur 3 uit Sanyal ^[12])						

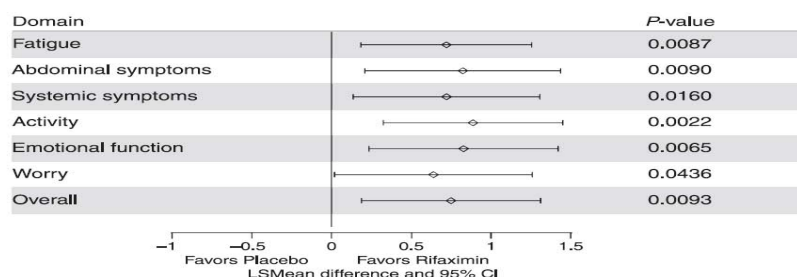


Figure 3 | Chronic Liver Disease Questionnaire Domain Scores - rifaximin vs. placebo. Differences in least square (LS) means of time-weighted average values and corresponding 95% confidence intervals for subjects in the rifaximin vs. placebo groups are presented for the six CLDQ domain scores and for the overall CLDQ score. Least square mean values are illustrated with diamonds and 95% confidence intervals are illustrated with brackets to the left and right of the LS mean. An analysis of variance (ANOVA) model with effects for treatment was used to calculate P-values.

† In de studie van Bass zijn 20 patiënten overleden tijdens de studie: 9 in de rifaximine groep (6,4%) en 11 in de placebo groep (6,9%).

†† in de studie van Ali zijn in totaal 14 patiënten overleden tijdens de studie: 7 in de interventiegroep en 7 in de controle groep (11% voor beide groepen).

HE: hepatische encefalopathie; PEY: person-years of exposure.

Discussie

In de RCT van **Bass** [10] zijn bijna 300 mensen met recidiverende episodes van manifeste hepatische encefalopathie betrokken. Zij werden verdeeld over 2 groepen. De ernst van hun leveraandoening of het aantal doorgemaakte episodes van HE was gemiddeld genomen gelijk in beide groepen. Gedurende 6 maanden kreeg de helft 2 maal daags 550 mg rifaximine, de andere helft een placebo. Hierbij gebruikte bijna 90% van de studiebevolking lactulose (gemiddeld 31,4 gram per dag in de rifaximine groep en 35,1 gram per dag in de placebo groep). Gedurende de onderzoeksperiode maakte 22% van de patiënten in de rifaximine groep een episode van HE door tegenover 46% in de placebogroep, een statistisch significant verschil. Met een hazard ratio van 0,42 hadden levercirrose patiënten die naast lactulose ook rifaximine gebruikten 58% minder kans op een herhaling van een HE episode. In de subgroep van patiënten die geen lactulose gebruikte of in de subgroep met een MELD score van >19, is rifaximine niet werkzaam gebleken als preventie van HE.

De gunstige effecten van rifaximine op het voorkómen van herhaling van HE-episodes konden niet herhaald worden in de RCT van **Ali** et al. [13]. In deze Pakistaanse studie kon geen significant verschil gemeten worden tussen patiënten die werden behandeld met rifaximine+lactulose versus patiënten met placebo+lactulose. Bij 25% van de rifaximine gebruikers en bij 22% in de placebogroep was een doorbraak episode van HE gezien ($p=0,203$; niet significant).

Genetische verschillen, samenstelling van de darmflora bij andere eetgewoontes en eventuele aanwezigheid van precipiterende factoren (in de studie van Bass is confounding mogelijk door onvolledige informatie over infectie of gastro-intestinale bloedingen) kunnen verklaringen zijn voor het verschil in resultaten. Belangrijker hierbij is de definitie van de primaire uitkomstmaat: bij de studie van Ali is pas sprake van een doorbraak als er een OHE is met een Conn score ≥ 2 . Dit terwijl in de studie van Bass het primaire eindpunt eerder wordt bereikt. Een doorbraak van een symptomatische episode van HE wordt in RFHE30001 gedefinieerd als een stijging van de Conn score tot 2 of hoger, óf een toename van de Conn score en asterixis score elke met 1 graad voor patiënten die een uitgangswaarde van 0 hebben op de Conn score. Het laatste geval (van Conn score 0 [patiënt was in remissie] naar Conn score 1 én een asterixis score +1 graad) betekende in de RCT van Bass het bereiken van het primaire eindpunt en in de RCT van Ali was dat niet het geval. Volgens de West Haven Criteria en de ISHEN definitie is bij een Conn score van 1 (eventueel met een stijging van de asterixis met 1 graad) nog geen sprake van manifeste HE, daar spreekt men van een subklinische HE. Verder is in de studie van Ali te zien dat een terugval naar een manifeste HE episode geassocieerd is met een hogere MELD score, dus degene met een episode heeft ook een meer ernstige ziekte. Deze associatie werd niet gezien bij de studie van Bass. Kennelijk zijn de patiënten van de Bass studie, die een recidiverende HE-episode hebben meegemaakt, minder ernstig ziek.

Behalve de voornoemde RCT's heeft het literatuuronderzoek ook geleid tot een prospectieve, gecontroleerde, cohort studie van **Irimia** [16]. In deze Roemeense studie zijn 78 patiënten met levercirrose, in remissie van HE (ten minste 1 episode; Conn score ≥ 2) onderzocht. De patiënten werden verdeeld over 3 groepen: rifaximine intermitterend (14 dagen per maand; RI-groep); rifaximine dagelijks (3 maal daags 400mg; RD-groep) en lactulose (2 tot 3 maal daags 30 tot 60 ml; L-groep). Behalve relaps van OHE episodes is ook gekeken naar HE-gerelateerde ziekenhuisopnames. Definitie van relaps is gelijk aan die van de studie van Bass: Een stijging van de Conn score 0 of 1 naar score 2 of hoger; of de Conn score en de asterixis score nemen beide met 1 graad toe.

Van de 78 patiënten hebben er 21 (26,9%) een OHE episode doorgemaakt: 10/38 (16,3%) in de RI-groep, 7/28 (25,0%) in de RD-groep en 4/14 (28,5%) in de L-groep. De kans om een nieuwe episode van OHE te ontwikkelen (Kaplan-Meier analyse) is niet significant verschillend tussen de 3 groepen: respectievelijk 26,3%, 25,0% en 33,3%.

Verder zijn in de studie van Irimia in totaal 26 HE-gerelateerde ziekenhuisopnames gemeten gedurende de follow-up van 12 maanden. De frequentie van HE-gerelateerde ziekenhuisopname was vergelijkbaar tussen de RI-, en de RD-groep (31,6% en 28,6%), maar (significant) lager dan in de L groep (bijna 50%).

Het gunstige effect van rifaximine op HE-gerelateerde ziekenhuisopname is ook waargenomen in de studie RFHE3002 van **Mullen**.^[11] Dit is een extensiestudie van RFHE3001 (Bass et al.) waarbij langere termijn effecten van een behandeling met rifaximine werden bestudeerd. De follow-up periode van deze open label eenarmige studie is 24 maanden. Het aantal gecorrigeerde ziekenhuisopnames bij rifaximine gebruikers is lager dan bij de historische controlegroep die geen rifaximine hebben gebruikt. Het aantal HE-gerelateerde ziekenhuisopname per persoonsjaar is 0,21 voor de totale groep rifaximine gebruikers (0,30 voor de subgroep die ook hebben deelgenomen in de RFHE3001). In vergelijking met de controle groep uit RFHE3001 (0,72 ziekenhuisopname per persoonsjaar) is dit duidelijk lager.

De systematische review van **Kimer**^[9] bevat 19 RCT's met 1370 patiënten in totaal. De uitkomsten zijn herberekend op basis van ongepubliceerde gegevens van 11 trials. Slechts 2 van de 11 betrokken studies gaan over preventie van recidiverend HE. Deze 2 studie zijn Bass^[10] en Ali^[13]. De studie van Irimia^[16] is niet geïnccludeerd in deze review.

De belangrijkste bevindingen zijn: Overall heeft rifaximine een gunstig effect op de secundaire preventie van HE (RR: 1,32; 95% BI: 1,06-1,65), maar niet in een gevoeligheidsanalyse op rifaximine na TIPS (RR: 1,27; 95% BI: 1,00-1,53). Rifaximine verhoogt het aantal patiënten die van HE herstellen (RR: 0,59; 95% BI: 0,46-0,76) en verlaagt de mortaliteit (RR: 0,68, 95% CI 0,48-0,97). De resultaten waren robuust na correctie voor bias. Er zijn geen effecten van kleine studies vastgesteld.

Eindconclusie van Kimer: Rifaximine heeft een gunstig effect op HE en kan de mortaliteit verlagen. De gecombineerde evidence suggereert dat rifaximine kan worden ingezet in de evidence based management van HE.

Over de preventie van HE zegt Kimer het volgende: Twee placebo-gecontroleerde studies evalueerde Het effect van rifaximine op de preventie van manifeste HE. De RCT's laten zien dat rifaximine manifeste HE voorkomt met een RR van 1,36 (95% BI:1,06-1,65).

Tot slot is (gezondheidsgerelateerde) kwaliteit van leven van HE patiënten die rifaximine gebruikten ook onderzocht. Door het ontbreken van een specifieke vragenlijst voor patiënten met recidiverend HE episodes is gebruik gemaakt van de CLDQ (Chronic Liver Disease Questionnaires), een gevalideerd instrument om kwaliteit van leven te meten bij mensen met chronische leverziekten.¹⁷ In de studie van **Sanyal**^[12] is gebleken dat de groep die rifaximine gebruikte significant beter scoorde op alle zes domeinen in de CLDQ vragenlijst. Dit betekent dat de groep die rifaximine+lactulose gebruikte, in vergelijking met de placebo+lactulose groep, een betere kwaliteit van leven hebben op de parameters: vermoeidheid, abdominale symptomen, systemische symptomen, activiteit, emotioneel functioneren en bezorgdheid.

Conclusie

Voor de preventie van recidiverende episodes van hepatische encefalopathie (HE) is lactulose de aanbevolen therapie. Na de tweede doorbraakepisode kan rifaximine worden toegevoegd aan lactulose als add-on behandeling.

Of de kans op recidieven hiermee daadwerkelijk wordt verkleind is niet eenduidig aangetoond. Wel is het aantal HE-gerelateerde ziekenhuisopname significant verlaagd: na een behandeling van 24 maanden is het aantal ziekenhuisopname per persoonsjaren in de groep die behandeld is met rifaximine plus lactulose 0,30 en in de groep die behandeld is met lactulose plus placebo 0,72. Verder is de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven verbeterd door toevoeging van rifaximine aan lactulose. In de CLDQ vragenlijst (Chronic Liver Disease Questionnaire) scoren rifaximine gebruikers op alle 6 domeinen een verbetering in vergelijking met de controle groep.

Routinematige profylactische therapie (lactulose of rifaximine) voor de preventie van post-TIPS HE (hepatische encefalopathie na transjugulaire intrahepatische portosystemische shunt) wordt door de richtlijn niet aanbevolen.

3b Ongunstige effecten

De ongunstige effecten van rifaximine in combinatie met laculose bij patiënten met HE in remissie werd door de registratieautoriteit beoordeeld op basis van 5 studies (Bass^[10], Mullen^[11], Loguercio^[14], Fera^[18] en Miglio^[19]).

Tabel 5. Ongunstige effecten van rifaximine (in combinatie met lactulose) en van lactulose alleen.¹⁵

	<i>Rifaximine, in combinatie met lactulose (Spc Xifaxan®)</i> ¹⁵	<i>Lactulose (Spc Duphalac®)</i> ²⁰
meest frequent	<ul style="list-style-type: none"> - depressie - duizeligheid, hoofdpijn - dyspneu - Maagdarmsstelsel aandoeningen (buikpijn, diarree, misselijkheid, braken, ascites) - Huiduitslag, jeuk - Spierspasmen, gewrichtspijn - Perifeer oedeem 	<ul style="list-style-type: none"> - Diarree, flatulentie, buikpijn, misselijkheid, braken - Hypokaliëmie, hypernatriëmie, dehydratie
ernstig	Anemie, ascites, esophageale varices, pneumonie [Bass ¹⁰]	

Evidentie

In de RCT van Bass hebben 239 van de 299 deelnemers (79,9%) een of meer bijwerkingen gerapporteerd. Het percentage onder de rifaximine gebruikers (112/140; 80%) is vergelijkbaar met de controle placebo groep (127/159; 79,9%). De meest frequent gemelde bijwerkingen zijn diarree (10,7% [rifaximine] versus 13,2% [placebo]), misselijkheid (14,3% versus 13,2%), perifeer oedeem (15,0% versus 8,2%), vermoeidheid (12,1% versus 11,3%), duizeligheid (12,9% versus 8,2%), ascites (11,4% versus 9,4%) en hoofdpijn (10,0% versus 10,7%).

In totaal zijn 20 van de 299 patiënten overleden tijdens de studie: 9 in de rifaximine groep (6,4%) en 11 in de placebo groep (6,9%).

Een infectie met *Clostridium difficile* is gerapporteerd bij 2 mensen uit de rifaximine groep en bij niemand in controle groep. Beide patiënten zijn na behandeling hersteld van de infectie.

In de open label eenarmige studie van Mullen¹¹ (n=392 met 510,5 persoonsjaren) zijn de gerapporteerde bijwerkingen vergelijkbaar met de RCT van Bass.¹⁰ In deze open label studie met rifaximine zijn er 76 sterfgevallen gemeld, de belangrijkste doodsoorzaak is leverfalen. Volgens de auteur van het artikel is de mortaliteitsratio (0,15) vergelijkbaar met de historische placebo groep (0,24). Bij 6 mensen is *Clostridium difficile* infectie geconstateerd (event rate 0,012).

Discussie

In de klinische studies meldden circa 80% van de deelnemers, zowel degene die behandeld zijn met rifaximine plus lactulose als degene die alleen lactulose kregen, een of meer bijwerkingen. De aard van bijwerkingen past bij het beeld van levercirrose (zoals perifeer oedeem, ascites en jeuk) en het werkingsmechanisme van lactulose (diarree en buikklachten). Er zijn geen significante verschillen in ernstige bijwerkingen waargenomen tussen beide onderzoeksgroepen.

Opvallend is het optreden van een infectie van *Clostridium difficile*, die overigens kan worden behandeld. In de klinische studies is deze alleen waargenomen bij rifaximine gebruikers. De klinische relevantie van deze bevinding is niet duidelijk.

Conclusie

Zowel in de interventie arm als in de controle arm is een hoge frequentie van ongunstige effecten gemeld (bijna 80%). De meeste bijwerkingen zijn gerelateerd aan de aandoening levercirrose (zoals perifeer oedeem, ascites en jeuk) of aan de hoge dosering lactulose (maagdarmsklachten). Het bijwerkingenprofiel van studiedeelnemers die wel of geen rifaximine gebruikten verschilt niet wezenlijk van elkaar.

3c1 Ervaring

Tabel 6. Ervaring met rifaximine en vergeleken behandelingen*

	Rifaximine	Lactulose
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)		
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren	X (2013 in NL)	
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt		X (1982)

*Bron: criteria voor beoordeling therapeutische waarde; <http://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>

Xifaxan® heeft sinds januari 2013 een handelsvergunning gekregen in Nederland. In het buitenland is rifaximine breder (en eerder) geregistreerd. Behalve voor de preventie van OHE relaps is rifaximine in de Verenigde Staten o.a. ook geregistreerd voor een toepassing bij reizigersdiarree. De laatste indicatie betreft een kortdurende behandeling van 3 dagen. Voor de chronische toepassing van rifaximine als preventie van OHE is Xifaxan® in de Verenigde Staten sinds 2010 geregistreerd als weesgeneesmiddel.

Lactulose is al enige decaden als geregistreerd geneesmiddel op de Nederlandse markt.

Conclusie

De ervaring met rifaximine is voldoende, die met lactulose is ruim.

3c2 Toepasbaarheid

Contra-indicaties

Rifaximine: overgevoeligheid voor rifaximine of rifamycine-derivaten en gevallen van darmobstructie.

Lactulose: Plotseling optredende buikpijn (appendicitis, ileus). Intestinale obstructie. Galactosemie.

Specifieke groepen

Rifaximine en lactulose (bij pre-coma en coma hepaticum): beide alleen bij volwassenen.

Interacties:

Rifaximine

In vitro inductiestudies laten zien dat rifaximine een zwakke inductor van CYP3A4 is. Bij patiënten met een leverfunctiestoornis kan niet worden uitgesloten dat rifaximine de blootstelling aan gelijktijdig toegediende CYP3A4-substraten (bijv. warfarine, anti-epileptica, anti-arrhythmica) kan verminderen. Niet combineren met andere rifamycinen (bv. rifabutine) wegens de kans op ernstige verstoring van de darmflora.

Lactulose

Combinatie met acenocoumarol of fenprocoumon versterkt de ontstopping. Combinatie met breed-spectrum antibiotica en antacida vermindert het effect van lactulose. De passagetijd door de ingewanden kan verkort zijn, met als gevolg een verminderde opname van andere oraal ingenomen geneesmiddelen. Een synergistisch effect met neomycine is mogelijk. Door kaliumdepletie kan de toxische grens van digoxine eerder bereikt worden. De werking van geneesmiddelen met een pH-afhankelijke afgifte, zoals 5-aminosalicylzuur, kan worden vertraagd.

Waarschuwingen en voorzorgen:

Rifaximine

Clostridium difficile geassocieerde diarree (CDAD) is gemeld bij het gebruik van antibacteriële middelen, inclusief rifaximine. De kans dat een rifaximine behandeling gepaard gaat met CDAD en pseudomembraneuze colitis (PMC) kan niet worden uitgesloten. Dit wordt gemonitord via het *risk management plan* dat de fabrikant op last van de registratieautoriteit heeft gemaakt.

Lactulose

Bij lactasedeficiëntie moet bij een aantal producten rekening worden gehouden met het gehalte aan lactose. De gebruikelijke dosering bij obstipatie vormt geen bezwaar bij diabetes mellitus; de veel hogere doseringen bij (pre)coma hepaticum wèl.

Conclusie

Het toepassingsgebied van rifaximine toegevoegd aan lactulose is smaller dan de monotherapie van lactulose.

3c3 Gebruiksgemak

Tabel 7. Gebruiksgemak van rifaximine en vergeleken behandelingen.

	<i>Rifaximine tablet</i>	<i>Lactulose stroop</i>
toedieningswijze	Oraal	Oraal
toedieningsfrequentie	2 maal per dag	2 tot 3 maal per dag

Conclusie

Het gebruiksgemak van rifaximine tablet toegevoegd aan lactulose stroop is vergelijkbaar met lactulose stroop alleen.

3d Eindconclusie therapeutische waarde

Voor de preventie van de derde en volgende episodes van manifeste hepatische encefalopathie bij patiënten ≥ 18 jaar heeft rifaximine toegevoegd aan lactulose een therapeutische meerwaarde ten opzichte van lactulose monotherapie. Door de toevoeging van rifaximine daalt het aantal HE-relateerde ziekenhuisopname en verbetert de kwaliteit van leven.

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de WAR

4a Claim van de fabrikant

"Xifaxan®550 (rifaximine-alfa), in combinatie met lactulose, heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de huidige standaardbehandeling, lactulose monotherapie, ter verlaging van het risico op nieuwe aanvallen van hepatische encefalopathie (HE) bij patiënten ≥ 18 jaar."

Voor de behandeling van acute (manifeste episode van) hepatische encefalopathie wordt geen vergoeding gevraagd, hiervoor is rifaximine-alfa ook niet geregistreerd.

4b Oordeel WAR over de claim van de fabrikant

De WAR is het grotendeels eens met de therapeutische meerwaarde, met een toelichting op het begrip 'nieuwe aanvallen'. De onderzoeksresultaten zijn beperkt tot het voorkómen van een derde en volgende aanval van OHE.

Voor de preventie van de derde en volgende episodes van manifeste hepatische encefalopathie bij patiënten ≥ 18 jaar heeft rifaximine toegevoegd aan lactulose een therapeutische meerwaarde ten opzichte van lactulose monotherapie. Door de toevoeging van rifaximine daalt het aantal HE-relateerde ziekenhuisopname en verbetert de kwaliteit van leven.

5. Literatuur

- 1 American Association for the Study of Liver Diseases; European Association for the Study of the Liver. 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. *J Hepatol.* 2014 Sep;61(3):642-59.
- 2 MHRA. Public Assessment Report (decentrale procedures) Targaxan® (rifaximin). UK/H/4662/001/DC.November 2012. Geraadpleegd op 14-08-2014 via <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websiteresources/con249660.pdf>
- 3 NIV richtlijn. Acuut leverfalen. April 2010. Beschikbaar via: http://www.internisten.nl/uploads/Jx/g9/Jxg9IbR739EcLass3IxKIQ/richtlijn_2010_Acuut-leverfalen.pdf
- 4 Leidraad Hepatische Encefalopathie Rijnland ziekenhuis. 2000. Beschikbaar via: <http://www.internisten-rijnland.nl/PSEtekst.htm>
- 5 College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Utrecht. SmPC Neomycine sulfaat tabletten (1992). Beschikbaar via <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h50746.pdf>
- 6 Jiang Q, Jiang XH, Zheng MH, et al. Rifaximin versus nonabsorbable disaccharides in the management of hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008 Nov;20(11):1064-70.
- 7 Eltawil KM, Laryea M, Peltekian K, et al. Rifaximin vs. conventional oral therapy for hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2012 Feb 28;18(8):767-77. doi: 10.3748/wjg.v18.i8.767. Review.
- 8 Wu D, Wu SM, Lu J, et al. Rifaximin versus Nonabsorbable Disaccharides for the Treatment of Hepatic Encephalopathy: A Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract.* 2013;2013:236963.
- 9 Kimer N, Krag A, Møller S, et al. Systematic review with meta-analysis: the effects of rifaximin in hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014 Jul;40(2):123-32.
- 10 Bass N, Mullen K, Sanyal A et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *New England Journal of Medicine.* 2010;362(12):1071 (plus editorial en commentaren). Voor studie protocol zie: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00298038>
- 11 Mullen KD, Sanyal AJ, Bass NM et al. Rifaximin is safe and well tolerated for long-term maintenance of remission from overt hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014. Voor studie protocol zie: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00686920>
- 12 Sanyal A, Younossi ZM, Bass NM, et al. Randomised clinical trial: rifaximin improves health-related quality of life in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy - a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Oct;34(8):853-61.
- 13 Ali B, Zaidi YA, Alam A, et al. Efficacy of Rifaximin in prevention of recurrence of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of liver. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2014 Apr;24(4):269-73.
- 14 Loguercio C, Federico A, De Girolamo V, et al. Cyclic treatment of chronic hepatic encephalopathy with rifaximin. Results of a double-blind clinical study. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2003 Mar;49(1):53-62.
- 15 College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Utrecht. SmPC Xifaxan® (2013). Beschikbaar via: <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h110659.pdf>
- 16 Irimia R, Trifan A. Efficacy of rifaximin versus lactulose for reducing the recurrence of overt hepatic encephalopathy and hospitalizations in cirrhosis. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2012;116:1021-7.
- 17 Younossi ZM, Guyatt G, Kiwi M, et al. Development of a disease specific questionnaire to measure health related quality of life in patients with chronic liver disease. *Gut.* 1999 Aug;45(2):295-300.
- 18 Fera G, Franscesco A, Nigro M, et al. Rifaximin in the treatment of hepatic encephalopathy. *Eur J Clin Res* 1993; 4:57-66.
- 19 Miglio F, Valpiani D, Rossellini SR, et al. Rifaximin, a non-absorbable rifamycin, for the treatment of hepatic encephalopathy. A double-blind, randomised trial. *Curr Med Res Opin.* 1997;13(10):593-601.
- 20 College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Utrecht. SmPC Duphalac® (1982). Beschikbaar via: <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h01467.pdf>

Deze tekst is door de Commissie Geneesmiddelen van de Wetenschappelijke Adviesraad vastgesteld in de vergadering van 15 december 2014.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 19 van het Farmacotherapeutisch Kompas.

Bijlage

Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch Kompas

Kosten [zie ook KCR van rifaximine]

Apotheekinkooprijzen (excl. BTW)

	<i>Xifaxan®</i>	<i>Lactulose stroop Fresenius (670 mg/ml)</i>
Prijs*	€ 5,80 per tablet van 550 mg	€ 4,35 per 1000 ml
kosten per 28 dagen	€ 325,07 (2*550 mg per dag)	€ 6,26 (35 gram = 52 ml per dag)
Kosten per jaar	€ 4225,91	€ 82,71

*Bron: Z-index, oktober 2014

Voorstel FK-advies rifaximine:

Voor de preventie van recidiverende episodes van hepatische encefalopathie (HE) is lactulose de eerste keus behandeling. Indien een tweede episode van manifeste HE (i.e. West Haven Criteria graad 2 of hoger), ondanks de lactulose behandeling, zich toch hebben voorgedaan, dan kan rifaximine worden toegevoegd aan lactulose.

Rifaximine werd niet aanbevolen als behandeling van HE.

Routinematige profylactische therapie (lactulose of rifaximine) wordt niet aanbevolen voor de preventie van post-TIPS HE (HE na Transjugulaire Intrahepatische Portosystemische Shunt).

Advies lactulose

[...]

[Bij de behandeling van (pre)coma hepaticum geeft lactulose ten minste even goede resultaten als neomycine; dit is dan ook een belangrijk indicatiegebied voor lactulose.]

Voorstel tot toevoeging:

Voor de preventie van recidiverende episodes van hepatische encefalopathie is lactulose de eerste keus behandeling.

Farmaco-Economisch (FE) rapport voor rifaximine (Xifaxan®) voor de vermindering van recidiverende episodes van manifeste hepatische encefalopathie bij patiënten ≥ 18 jaar

Opname in het geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS)

Datum 19 december 2014
Status Definitief

Colofon

Volgnummer	2014100972
Contactpersoon	C. Streuper +31 (0)20 797 82 02
Afdeling	Pakket
Fabrikant	Norgine B.V.

Inhoud

Colofon—2

Inhoud—3

Afkortingen—5

Samenvatting—6

1	Inleiding—9
1.1	Geregistreerde indicatie—9
1.2	Aandoening en verloop van de ziekte—9
1.3	Epidemiologie—10
1.4	Ziekteelast—10
1.5	Onderzoeksvraag—11
2	Methoden—13
2.1	Literatuurstudie—13
2.2	Keuze vergelijkende behandeling—13
2.3	Analyse techniek—13
2.4	Inputgegevens—15
2.5	Validatie en gevoeligheidsanalyses—24
3	Resultaten Farmaco-Economische evaluatie—30
3.1	Incrementele en totale effecten—30
3.2	Incrementele en totale kosten—30
3.3	Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's—30
3.4	Gevoeligheidsanalyses—31
4	Literatuur—35

Afkortingen

CBS	Centraal Bureau voor Statistiek
CLDQ	Chronic Liver Disease Questionnaire' vragenlijst
EQ-5D	Euro-QoL 5D' vragenlijst
FE	Farmaco-economie
GVS	Geneesmiddelenvergoedingssysteem
HE	Hepatische Encefalopathie
ICER	Incrementele kosteneffectiviteits ratio
ITT	Intention To Treat' populatie
KEA	Kosteneffectiviteitsanalyse
KUA	Kostenutiliteitsanalyse
KvL	Kwaliteit van Leven
LYG	Gewonnen levensjaren
NLV	Nederlandse Leverpatienten Vereniging
NZa	Nederlandse Zorgautoriteit
PSA	Probabilistic Sensitivity Analysis: Probabilistische gevoeligheidsanalyse Quality Adjusted Life Year: voor kwaliteit van leven gecorrigeerd
QALY	levensjaar
RCT	Gerandomiseerde Klinische Studie
SF-36	Short-Form 36 vragenlijst
SG	Standard Gamble methode
TTO	Time Trade-Off methode
WAR	Wetenschappelijke Adviesraad
WHO	Wereld Gezondheidsorganisatie

Samenvatting

5 De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren van rifaximine (Xifaxan®), in het kader van een verzoek tot opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Onderdeel van deze toetsing is een beoordeling van de onderbouwing van de kosteneffectiviteit. Hierbij stelt het Zorginstituut een farmaco-economisch (FE) rapport vast en wint daarvoor advies in bij de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

10 Rifaximine (Xifaxan®) is geïndiceerd voor de vermindering van recidiverende episodes van manifeste hepatische encefalopathie. De WAR heeft een therapeutische meerwaarde geadviseerd voor deze indicatie.

15 De WAR is met betrekking tot de FE-beoordeling met het volgende advies gekomen.

Economische Evaluatie

20 De economische evaluatie is uitgevoerd door middel van een kostenutiliteitsanalyse. Daarbij is gebruik gemaakt van een Markov model. De studieresultaten gemeten over een periode van 6 tot 24 maanden zijn geëxtrapoleerd naar een tijdsperiode van ruim 40 jaar. De analyse is uitgevoerd vanuit het gezondheidszorg perspectief. De gekozen tijdshorizon is levenslang. Er is een discontering toegepast van 4% op toekomstige kosten en 1.5% op toekomstige effecten.

Vergelijkende behandeling

25 In de economische evaluatie is rifaximine vergeleken met standaard behandeling.

Effecten

30 De effecten van de behandelingen zijn uitgedrukt in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY) en in gewonnen levensjaren (LYG). De aanvrager rapporteert voor de geïnccludeerde patiëntenpopulatie, welke is gebaseerd op de pivotal studie, 5,1 QALY per patiënt door inzet van rifaximine. De gezondheidswinst is 1,5 QALY per patiënt ten opzichte van standaard behandeling.

Kosten

35 In het model zijn alleen directe medische kosten opgenomen. De aanvrager rapporteert gemiddelde kosten per patiënt ten bedrage van € 34.625. De gemiddelde incrementele kosten per patiënt bedragen € 26.461 ten opzichte van de kosten bij standaard behandeling.

Kosteneffectiviteit

40 De aanvrager rapporteert incrementele kosteneffectiviteitsratios (ICERs) van €17.643/QALY en €11.745/LYG ten opzichte van standaard behandeling.

45 De univariate gevoeligheidsanalyses laten zien dat het model vooral gevoelig is voor variatie van de utiliteiten. Parameters die relatief ook veel invloed hebben op de hoogte van de ICER zijn regressie parameters voor niet-manifeste gezondheidstoestanden. De resultaten van de PSA zoals gerapporteerd door de fabrikant laten zien dat de kans dat rifaximine kosteneffectief is ten opzichte van standaard behandeling bij een grens van €20.000/QALY ongeveer 60% is, terwijl bij een grens van €40.000 deze kans vrijwel 100% is. De gemiddelde ICER van de 1000 simulaties die de fabrikant deed was €18.057/QALY. In een scenario analyse heeft de aanvrager een alternatieve, volgens de WAR betere, bepaling van de

utiliteiten toegepast. De ICER in dit scenario, €28.463, is volgens de WAR realistischer dan de ICER die de aanvrager rapporteert, maar door de overige onzekerheden omtrent het model kan de WAR geen goede schatting maken van een alternatieve ICER.

5

Discussie

De WAR heeft de volgende opmerkingen gemaakt bij de FE analyse zoals gedaan door de aanvrager:

10 De analyse techniek

- De WAR acht het onvoldoende onderbouwd waarom de aanvrager voor een gezondheidszorgperspectief heeft gekozen en niet voor het maatschappelijk perspectief, zoals vereist volgens de richtlijnen.

15 De inputgegevens

- De bepaling van de utiliteiten:
 - De WAR vindt de manier waarop de utiliteiten in de base case analyse zijn bepaald (mappen van ziektespecifieke CLDQ resultaten naar EQ-5D) onvoldoende uitgelegd.
 - Wanneer de utiliteiten niet door het mappen van het ziektespecifieke kwaliteit van leven instrument (CLDQ) bepaald worden maar direct via het generieke instrument (SF-36 / SF-12) met data uit de RFHE3001 studie dan valt de ICER meer dan 50% hoger uit. Hoewel er meer missende SF-36 data zijn dan CLDQ data prefereert de WAR de directe methode van utiliteitsbepaling, en vermoedt dat de base case analyse door de aanvrager een onderschatting geeft van de werkelijke ICER.
- Alleen direct medische kosten zijn meegenomen in de berekeningen. De WAR verwacht dat FE-analyses volgens de huidige richtlijnen worden uitgevoerd. Die vermelden dat directe niet-medische kosten (bijvoorbeeld reiskosten), en indirecte niet-medische kosten (productiviteitsverlies en mantelzorg) mee worden genomen.
- Voorafgaand aan de parametrisering van de Kaplan-Meier curves is niet de 'competing risk' benadering toegepast. Aangezien de mortaliteit in HE patiënten hoog is, ontstaat er hierdoor een grote onzekerheid met betrekking tot de overgangskansen in het model.
- In de overgangskansen van gezondheidstoestand C2 naar O2 is tijdsafhankelijkheid gemodelleerd. Dit is onjuist omdat in Markov modellen alleen tijdsafhankelijkheid kan worden ingebouwd in gezondheidstoestanden waar patiënten in starten (in dit geval gezondheidstoestand C1).

40

De validatie en de opzet van de gevoeligheidsanalyses

- De aanvrager geeft aan dat het model uitgebreid gevalideerd is, maar heeft hiervan geen documentatie meegeleverd.
- De aanvrager heeft in de PSA een belangrijke parameter, namelijk de tijd tot volgende manifeste HE episode, onvoldoende gevarieerd. De pivotal studie liet goede resultaten zien voor rifaximine ten opzichte van standaard behandeling, maar een recente andere RCT liet geen verschil zien tussen deze behandelingen, wat leidt tot een grotere onzekerheid rondom deze uitkomstmaat. Er is een scenario analyse toegevoegd waarin er geen verschil is tussen de twee behandelingen in tijd tot volgende manifeste episode, waaruit blijkt dat de ICER dan twee keer zo hoog uitvalt.

50

De resultaten

- De univariate gevoeligheidsanalyse laat zien dat het model met name gevoelig

55

is voor variatie in utiliteiten verkregen door mapping.

Eindconclusie

5 De aanvrager claimt dat behandeling met rifaximine een kosteneffectieve interventie is voor de behandeling van hepatische encefalopathie.

10 Zorginstituut Nederland concludeert dat de berekening van de kosteneffectiviteit van rifaximine bij de behandeling van hepatische encefalopathie van onvoldoende methodologische kwaliteit is. Daarnaast vindt het Zorginstituut dat bij een voor deze aandoening relevant geachte referentiewaarde van €50.000/QALY de onzekerheid onacceptabel is. De kosteneffectiviteit die de aanvrager heeft bepaald is €17.644/QALY. Het Zorginstituut vermoedt dat de werkelijke ICER hoger is. Door de vele onzekerheden omtrent het model kan er echter geen betrouwbare alternatieve schatting gemaakt worden.

1 Inleiding

Op verzoek van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) voert Zorginstituut Nederland inhoudelijke toetsingen uit ten behoeve van aanvragen voor opname van geneesmiddelen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). De toetsing betreft de therapeutische waardebeoordeling en onderlinge vervangbaarheid met andere reeds in het GVS opgenomen middelen. Bij aanvraag voor opname op lijst 1B van het GVS voor niet onderling vervangbare middelen, is een farmaco-economische analyse verplicht.

In dit farmaco-economisch rapport wordt de onderbouwing van de kosteneffectiviteit getoetst van rifaximine (Xifaxan®) voor de vermindering van recidiverende episodes van manifeste hepatische encefalopathie (HE).

Het uitgangspunt voor de bepaling van de kosteneffectiviteit vormt de patiëntenpopulatie waarvoor het geneesmiddel is geregistreerd en waarvoor de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld.

De WAR heeft de kosteneffectiviteit beoordeeld aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- De vergelijkende behandeling
- De analyse techniek
- De inputgegevens
- De validatie en gevoeligheidsanalyse

1.1 Geregistreeerde indicatie

De kosteneffectiviteitsanalyse moet plaatsvinden bij patiënten met de geregistreeerde indicatie voor rifaximine. De geregistreeerde indicatie luidt als volgt: "Rifaximine (Xifaxan®) is geregistreerd voor de vermindering van recidiverende episodes van manifeste hepatische encefalopathie bij patiënten \geq 18 jaar." Patiënten met deze aandoening worden op dit moment in Nederland behandeld met lactulose monotherapie.

1.2 Aandoening en verloop van de ziekte

Ontstaanswijze.¹

Hepatische encefalopathie (HE) is een disfunctie van de hersenen als gevolg van leverinsufficiëntie en/of portosystemische shunting (PSS) van het bloed. Door het verminderd vermogen van de lever om te ontgiften en/of een bloedstroom buiten de lever (anastomose en/of portocavale shunt) is het lichaam niet meer voldoende in staat om schadelijke stoffen, waaronder afbraakproducten van eiwitvertering zoals ammoniak, te verwijderen. Een stijging van de concentratie in het bloed van deze schadelijke stoffen (die de bloedhersenbarrière kunnen passeren) kan leiden tot metabole stoornissen in de hersenen met functiestoornissen tot gevolg. Virushepatitis, hepatotoxische geneesmiddelen, chronische leveraandoeningen en alcoholmisbruik zijn mogelijke oorzaken van leverinsufficiëntie. Het wegnemen of verminderen van deze oorzaken kan de lever ontzien. Het inzetten van een transjugulaire intrahepatische portosystemische shunt (TIPS) kan complicaties van portale hypertensie verminderen.

Symptomen.^{1 2}

Hepatische encefalopathie manifesteert zich als een breed spectrum van

neurologische of psychiatrische afwijkingen variërend van subklinische veranderingen tot coma. Het is een syndroom dat gekenmerkt wordt door mentale en neuromusculaire stoornissen. Agitatie, verwarring, spierproblemen, moeite met spreken en in sommige gevallen coma zijn symptomen voor HE.

- 5 Er zijn voornamelijk geen objectieve criteria voor de klinische diagnose van HE. De diagnose HE is dan ook een differentiaal diagnose bij uitsluiting van andere mogelijke aandoeningen. Afhankelijk van de ernst van de symptomen kan HE onderverdeeld worden in subklinische HE (covert HE; CHE) of manifest/symptomatisch HE (overt HE; OHE). Bij minimal HE (MHE) zijn er weliswaar neurofysiologische veranderingen, maar geen klinisch bewijs voor mentale veranderingen. Overigens, hepatische encefalopathie is zelf een symptoom van leverinsufficiëntie / -falen.
- 10

1.3 Epidemiologie

- 15 De prevalentie van OHE bij de diagnose cirrose is 10% -14% in het algemeen, 16% -21% in geval van gedecompenseerde cirrose en 10% -50% bij transjugulaire intrahepatische portosystemische shunt (TIPS). Manifeste HE komt voor in 20% - 80% van de patiënten met cirrose.

- 20 Na de diagnose van cirrose is het risico op een eerste aanval van OHE 5-25% binnen 5 jaar. Na een eerste aanval van OHE hebben de patiënten een cumulatief risico van 40% op een tweede aanval binnen 1 jaar, en mensen met relaps hebben 40% kans op een volgende aanval binnen 6 maanden ondanks behandeling met lactulose.

1.4 Ziektebelasting

- 25 Voor patiënten met HE heeft de Wereld Gezondheidsorganisatie (WHO) geen ziektebelasting bepaald. De voor HE patiënten met de meest voorkomende onderliggende aandoening, levercirrose, geldt volgens de WHO een ziektebelasting van 0,194.³

- 30 Volgens de Europese richtlijn^a van de EASL (European Association for the Study of the Liver; 2014) dient hepatische encefalopathie (HE) gezien worden als een continuüm dat varieert van onaangetaast cognitief vermogen met intact bewustzijn tot coma. De West Haven Criteria (WHC), ook wel Conn-scores genoemd, kennen 4 stadia voor hepatische encefalopathie. Bij graad 1 is er sprake van subklinisch HE (covert HE), bij graad 2 en hoger spreekt men van manifest of symptomatisch HE (overt HE). Naarmate de verschijnselen ernstiger zijn, wordt de score hoger.

^a Deze richtlijn is ook gedragen door de American Association for the Study of Liver Diseases.

Tabel 1. Gradering van hepatische encefalopathie (HE)¹

WHC	ISHEN	Verschijsenselen	Opmerking
Minimaal		neurofysiologische veranderingen zonder klinisch bewijs voor mentale veranderingen	Geen universele criteria voor de diagnose
Graad 1	Subklinisch HE (<i>covert HE</i>)	Geringe verwardheid, euforie of angst, concentratiestoornissen, niet meer kunnen optellen of aftrekken, gestoord dag-nachtritme	Bevindingen zijn meestal niet reproduceerbaar
Graad 2		Lethargie of apathie, desoriëntatie in tijd, duidelijke persoonlijkheidsveranderingen, inadequaat gedrag, dyspraxia, asterixis	Klinische bevindingen zijn variabel maar enigszins reproduceerbaar
Graad 3	manifeste HE (<i>overt HE</i>)	Veelal slapend (semi-stupor) maar wakbaar zijn, verwardheid, ernstige desoriëntatie in tijd en plaats, bizar gedrag	Klinische bevindingen zijn enigszins reproduceerbaar
Graad 4		Coma	Comateuze toestand meestal reproduceerbaar

WHC: West Haven Criteria (= Conn scores)

ISHEN: International Society for Hepatic Encephalopathies and Nitrogen metabolism.

- 5 Volgens de EASL richtlijn moet een HE patiënt gekarakteriseerd worden met een component uit elk van de vier in tabel 2 genoemde kolommen (type, graad, verloop en spontaan/geprecipiteerd). Een aanbevolen beschrijving van een patiënt met HE is bijvoorbeeld: 'De patiënt heeft HE, type C, graad 3, recidiverende, geprecipiteerd (door urineweginfectie).'

Tabel 2. Vier typen gradering voor HE

Type	Grade		Time course	Spontaneous or precipitated
A	MHE	Covert	Episodic	Spontaneous
	1			
B	2	Overt	Recurrent	Precipitated (specify)
	3			
C	4		Persistent	

10

- 15 Volgens de Nederlandse richtlijn voor acuut leverfalen (2010) is bij hepatische encefalopathie stadium 2 en hoger een behandeling op een intensive care afdeling level III noodzakelijk waarbij de faciliteiten voor kunstmatige beademing en nierfunctievervangende behandeling aanwezig zijn. Bij HE stadium 3 of hoger dient de patiënt te worden geïntubeerd en deze dient met de Mobiele Intensive Care Unit te worden overgeplaatst.⁴

1.5 Onderzoeksvraag

- 20 De farmaco-economische analyse moet antwoord geven op de vraag of de toepassing van rifaximine in de dagelijkse klinische praktijk kosteneffectief is, dat wil zeggen dat de investering in rifaximine in verhouding staat tot de gezondheidswinst en eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt. Om

deze onderzoeksvraag te beantwoorden wordt de incrementele kosteneffectiviteitsratio van rifaximine in combinatie met lactulose ten opzichte van de standaardbehandeling bepaald.

2 Methoden

2.1 Literatuurstudie

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR, en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften.

5

Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van Medline, Embase, Cochrane en websites van internationale HTA agentschappen. Er werd één economische studie van rifaximine in hepatische encefalopathie (HE) uitgevoerd in de Verenigde Staten gepubliceerd in 2007 gevonden, waarin een ICER werd gerapporteerd van \$2315/QALY voor rifaximine na behandeling met lactulose ten opzichte van behandeling met lactulose alleen.⁵

10

2.2 Keuze vergelijkende behandeling

De aanvrager heeft in de FE analyse gekozen om uit te gaan van de populatie zoals geïnccludeerd in de RFHE3001 studie.⁷ In deze studie is rifaximine toegevoegd aan de behandeling die de patiënten op dat moment al kregen. Dit was in ca 90% van de gevallen lactulose, en de overige 10% van de patiënten kreeg geen behandeling.

15

Conclusie:

De WAR kan zich vinden in de keuze van de vergelijkende behandeling

2.3 20 Analyse techniek

Soort analyse

Indien er sprake is van een therapeutische meerwaarde dient een kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) en/of een kostenutiliteitsanalyse (KUA) uitgevoerd te worden. In de economische evaluatie is gebruik gemaakt van een kostenutiliteitsanalyse om de kosteneffectiviteit van behandeling met rifaximine aan te kunnen tonen.

25

Economisch model

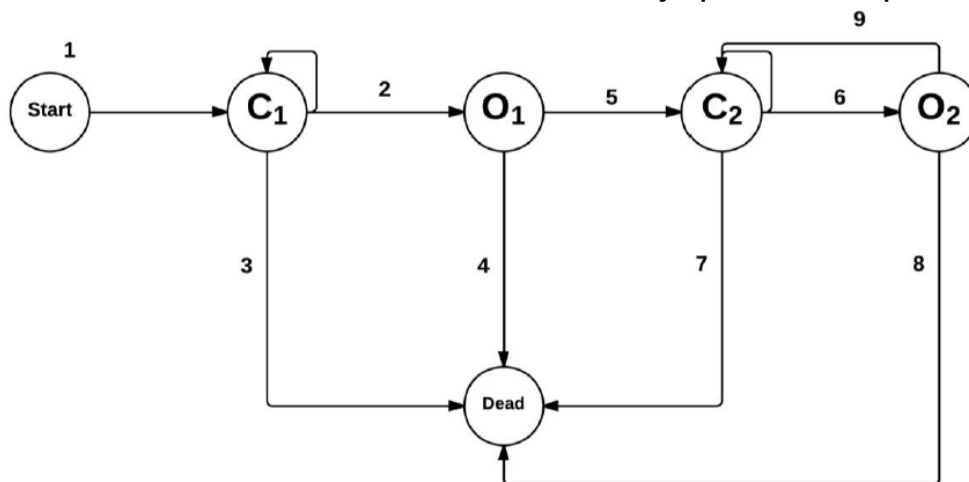
Modelstructuur

Om de kosteneffectiviteit van rifaximine te berekenen is er gebruik gemaakt van een Markov model, met vijf gezondheidstoestanden. In figuur 1 is de modelstructuur weergegeven.

30

35

Figuur 1: Modelstructuur van het Markov model voor rifaximine bij hepatische encefalopathie.



Gezondheidstoestanden

5 Het model bevat vijf gezondheidstoestanden. Deze toestanden zijn gekozen op basis van de ISHEN classificatie van HE.¹ Verder is er gebruik gemaakt van een gradering van 5 stadia volgens de West Haven Criteria, opgesteld door Conn¹ (zie tabel 1). De registratietekst geeft aan dat rifaximine alleen gegeven wordt aan patiënten van 18 jaar of ouder met manifest HE die al tenminste twee manifeste periodes hebben meegemaakt. Deze HE Patiënten komen in het model in de niet-manifeste HE of remissie (Covert 1 "C1") gezondheidstoestand, wat overeenkomt met een Conn stadium van 0 of 1 (tabel 1). Iedere cyclus (van een maand) kunnen patiënten in "C1" blijven, sterven (gezondheidstoestand "Dead") of de eerstvolgende manifeste episode van HE meemaken. De laatste groep patiënten start de volgende cyclus in gezondheidstoestand manifest (Overt) 1 ("O1"). Klinische experts geven aan dat een manifeste periode niet langer duurt dan een maand, dus deze patiënten kunnen gedurende de cyclus sterven (naar "Dead") of terug in remissie gaan (naar gezondheidstoestand "C2"). Wanneer patiënten eenmaal in gezondheidstoestand "C2" terecht zijn gekomen kunnen ze iedere cyclus in deze toestand blijven, sterven (naar "Dead"), of opnieuw een manifeste episode van HE doormaken (voor één cyclus terechtkomen in gezondheidstoestand "O2"). Patiënten in "O2" kunnen vervolgens sterven of terugkeren naar "C2".

Cyclusduur

25 Er is gekozen voor een cyclusduur van 1 maand (gedefinieerd als 30,4 dagen). Dit is in lijn met het interval van data collectie in de pivotal studie RFHE3001

Moment van instroom in model

30 Patiënten die twee manifeste periodes van HE hebben meegemaakt stromen in het model in in gezondheidstoestand C1.

Tijdshorizon

35 De analyseperiode van een studie moet zodanig zijn dat een geldige en betrouwbare uitspraak kan worden gedaan over de kosten en effecten van de te vergelijken behandelingen. De levenslange tijdshorizon en behandelduur sluiten aan bij het ziektebeeld en de behandeling. In dit geval lijkt een tijdshorizon van 10 jaar een realistische aanname. Dit is meegenomen in een scenario analyse.

Perspectief

40 Volgens de richtlijnen moeten farmaco-economische evaluaties vanuit een

maatschappelijk perspectief uitgevoerd en gerapporteerd worden, waarbij alle kosten en baten, ongeacht wie de kosten draagt of aan wie de baten toevallen, in de analyse meegenomen worden.

- 5 De FE analyse is echter gedaan vanuit het perspectief van de gezondheidszorg. De aanvrager geeft gebrek aan goede data als reden waarom afgeweken is van de richtlijnen. Hij geeft aan dat het weglaten van gevolgen voor arbeidsparticipatie uit het model een conservatieve schatting is gezien het positieve effect van rifaximine op HE. De aanvrager geeft het volgende aan met betrekking tot het ontbreken van het maatschappelijke perspectief:
- 10 - Uit een enquête 'arbeidsparticipatie leverpatiënten' onder leden van de Nederlandse Leverpatiënten Vereniging (NLV) bleek dat 41% van de ondervraagden arbeidsongeschikt is door de leveraandoening.⁶ Vermoedelijk is dit percentage onder HE patiënten hoger aangezien zij onder de ernstige leverpatiënten vallen.
- 15 - Er zijn geen data beschikbaar over het effect op mantelzorg.
- Het internationaal gebruikte model is niet geschikt voor includeren van indirecte medische kosten.
- 20 *Discontering*
Discontering is gedaan zoals geadviseerd in de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek. Toekomstige kosten zijn gedisconteerd met 4% en toekomstige effecten zijn gedisconteerd met 1,5%.
- 25 Discussie analyse techniek:
- De WAR acht het onvoldoende onderbouwd waarom de aanvrager voor een gezondheidszorgperspectief heeft gekozen en niet voor het maatschappelijk perspectief, zoals vereist volgens de richtlijnen.
- 30 Conclusie:
De WAR kan zich niet vinden in de analyse techniek.

2.4 Inputgegevens

Studiepopulatie

- 35 De studiepopulatie onderzocht in dit FE onderzoek komt overeen met de studiepopulatie van de pivotal studie RFHE3001.⁷ Met data uit deze studie is een kwaliteit van leven studie uitgevoerd, waarvan de resultaten zijn gebruikt in de FE analyse.⁹ Tenslotte is een aantal patiënten uit de RFHE3001 studie gevolgd in een langetermijnstudie, waarbij ook nog nieuwe patiënten zijn toegevoegd.⁸ Resultaten van deze RFHE3002 studie zijn ook gebruikt in de FE analyse. Tabel 3 geeft de belangrijkste kenmerken van deze studies weer.
- 40

Tabel 3. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

1 ^e auteur en jaar van publicatie [ref]	Onderzoeks-opzet (level of evidence) [ITT/PP]	patiënten		interventie en controle	follow-upduur	belangrijkste uitkomstmaten in de studie	Kans op bias
		Aantal	kenmerken				
Bass 2010 [7] RFHE30001 NCT00298038	RCT (dubbel blind, placebo gecontroleerd, fase 3 onderzoek) Bij doorbraak van een HE episode wordt de pt uit de studie gehaald. [ITT]	299	- levercirrose - 2 of meer symptomatische HE-episoden in de afgelopen 6 maanden - MELD score ≤ 25 - bij inclusie in remissie (Conn score 0 of 1) - comedatie lactulose# bij 91% vd ptn - gemiddeld 56 jaar	Rifaximine* (n=140) vs Placebo (n=159)	6 mnd	1 ^e : tijd tot therapie falen√ (=relaps van een OHE episode) 2 ^e : tijd tot (HE gerelateerd) ziekenhuis opname. Of: hospitalisatie tgv de aandoening of een hospitalisatie tijdens welke een episode van HE optrad.	- 70 centra uit USA, Canada en Rusland. - uitkomstmaat (op basis van Conn-, en asterixis scores) is gedeeltelijk subjectief.
Mullen 2014 [8] RFHE30002 NCT00686920	Open-label, fase 3, eenarmige studie. Extensie studie van RFHE30001, aangevuld met nieuwe deelnemers.	322 (392)† - 152 mensen waren afkomstig uit RFHE30001 (70 uit de rifaximine groep en 82 uit de placebo groep); - 170 nieuwe ptn	- in remissie van HE (≥ 1 episode van HE met Conn score ≥ 2 in de afgelopen 12 mnd, bij inclusie Conn score ≤ 2) - comedatie lactulose bij 90% vd ptn (range: 15-300 ml/dag) - Conn score op baseline: 0 (64%), 1 (33%), 2 of hoger (3%) - gemiddeld 56,8 jaar; 59% man.	Rifaximine* is enige groep	24 mnd	1 ^e : veiligheid	-35 centra. -geen controle groep.
Sanyal 2011 [9] RFHE30001 NCT00298038	RCT (deelstudie van RFHE30001)	219	Zie Bass et al [1].	Rifaximine (n=101) vs Placebo (n=118)	6 mnd	1 ^e HR-QoL via CLDQ (6 domeinen)	-56 centra. -Geen HE-specifieke vragenlijst.

HE: hepatische encefalopathie; MELD: model for end stage liver disease; HR-QoL: health related quality of life; CLDQ:

chronic liver disease questionnaire.

* Rifaximine: 2 maal daags 550 mg per os.

gemiddelde dosis per dag: 31,4 gram (rifaximine groep) en 35,1 gram (placebo)

√ therapie falen (relaps) = doorbraak van een symptomatische episode van HE. Deze wordt gedefinieerd als een stijging van de Conn score tot 2 of hoger, OF een toename van de Conn score en asterixis score elke met 1 graad voor patiënten die een uitgangswaarde van 0 hebben op de Conn score. Dus: Conn 0 of 1 → Conn ≥2; Conn 0 → Conn 1 én asterix +1.

‡: in totaal zijn er 392 mensen die rifaximine gebruikten, 70 hiervan namen geen deel aan de open label studie omdat ze niet voldoen aan de criteria. In de veiligheidsanalyse worden ze wel meegenomen.

Nederlandse data

- Bij gebrek aan gepubliceerde Nederlandse data met betrekking tot HE patiënten, heeft de aanvrager begin 2014 een viertal Nederlandse klinische experts (allen hepatoloog in een academisch ziekenhuis) een vragenlijst gestuurd met 29 vragen die betrekking hebben op de aannames in het model.¹⁰ Hierin zijn vragen gesteld met betrekking tot epidemiologie, behandeling van manifeste HE episoden, zorggebruik van HE patiënten, model aannames, de productiviteit (arbeidsparticipatie) van HE patiënten, en een vraag met betrekking tot declareren van HE zorg.

Effectiviteit

Klinische effecten

- Tabel 4 en 5 geven een samenvatting van de relevante uitkomstmaten (tabel 4) en bijwerkingen (tabel 5) van de behandelingen in het model.

Tabel 4. Gunstige effecten van rifaximine in placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek bij patiënten die hersteld zijn van een HE aanval (HE in remissie), na 6 of 12 maanden behandeling in aanwezigheid van lactulose.

<i>studie RFHE30001; Bass†; 6 maanden</i>					
	<i>Rifaximine (n=140)</i>	<i>placebo (n=159)</i>	<i>p</i>		
<i>primair eindpunt:</i>					
- aantal mensen met relaps, i.e. doorbraak van een HE episode tijdens behandeling	<i>31/140; 22%</i>	<i>73/159; 46%</i>			
- risico op relaps: HR	<i>0,42 (95% BI: 0,28-0,64)</i>		<i><0,0001</i>		
- relatieve vermindering van risico op relaps	<i>58%</i>				
<i>Studie RFHE3002; Mullen; 24 maanden follow-up</i>					
	<i>Alle ptn die rifaximine gebruiken (n=392)</i>	<i>Rifaximine ptn uit RFHE30001 (n=152)</i>	<i>Nieuwe rifaximine ptn (n=170)</i>	<i>Historische controle (ptn uit RFHE30001 die rifaximine kregen)</i>	<i>Historische controle (ptn uit RFHE30001 die placebo kregen)</i>
<i>Secundaire eindpunten:</i>					
- gecorrigeerde ziekenhuisopname (events/PEY)	<i>109 /510,5 =0,21</i>	<i>15/50,0 =0,30</i>	<i>79/342 =0,23</i>	<i>0,30</i>	<i>33/46,0 =0,72</i>
<i>Deelstudie van RFHE30001; Sanyal; 6 maanden follow-up</i>					
- HR-QoL (CLDQ domeinen scores) (figuur 3 uit Sanyal)					

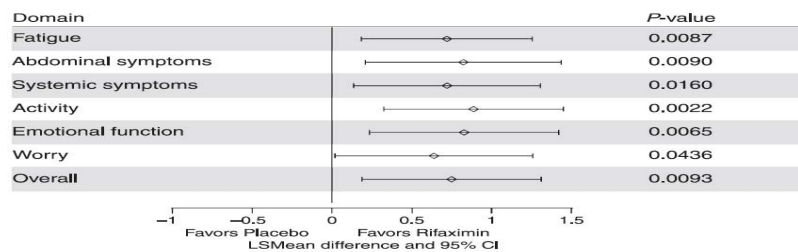


Figure 3 | Chronic Liver Disease Questionnaire Domain Scores - rifaximin vs. placebo. Differences in least square (LS) means of time-weighted average values and corresponding 95% confidence intervals for subjects in the rifaximin vs. placebo groups are presented for the six CLDQ domain scores and for the overall CLDQ score. Least square mean values are illustrated with diamonds and 95% confidence intervals are illustrated with brackets to the left and right of the LS mean. An analysis of variance (ANOVA) model with effects for treatment was used to calculate P-values.

† In de studie van Bass zijn 20 patiënten overleden tijdens de studie: 9 in de rifaximine groep (6,4%) en 11 in de placebo groep (6,9%).

†† in de studie van Ali et al zijn in totaal 14 patiënten overleden tijdens de studie, 7 in de interventiegroep en 7 in de controle groep (11% voor beide groepen).

HE: hepatische encefalopathie; PEY: person-years of exposure.

Tabel 5. Ongunstige effecten van rifaximine (in combinatie met lactulose) en van lactulose alleen.

	<i>Rifaximine, in combinatie met lactulose (Spc Xifaxan®)</i>	<i>Lactulose (Spc Duphalac®)</i>
meest frequent	<ul style="list-style-type: none"> - depressie - duizeligheid, hoofdpijn - dyspneu - Maagdarmsstelsel aandoeningen (buikpijn, diarree, misselijkheid, braken, ascites) - Huiduitslag, jeuk - Spierspasmen, gewrichtspijn - Perifeer oedeem 	<ul style="list-style-type: none"> - Diarree, flatulentie, buikpijn, misselijkheid, braken - Hypokaliëmie, hypernatriëmie, dehydratie
ernstig	Anemie, ascites, esophageale varices, pneumonie [Bass]	

5 *Transitiekansen*

De overgangskansen tussen de gezondheidstoestanden (1 t/m 9 in figuur 1) zijn gebaseerd op de pivotal RCT RFHE3001 en de open-label extensie studie RFHE3002.^{7,8}

10 *Transitie van C1 naar O1*

Om de kans te berekenen op een eerstvolgende episode van manifest (tenminste de derde episode voor de patiënt aangezien de patiënten bij inclusie in de studie al tenminste twee episodes hebben meegemaakt), is gebruik gemaakt van de primaire uitkomstmaat van de RFHE3001 studie. In de eerste 6 maanden van de studie is een relatieve reductie van risico op een eerstvolgende episode van manifest HE waargenomen van 58% in de met rifaximine behandelde groep ten opzichte van de standaard behandeling.

20 Om de episodevrije tijd voorbij de 6 maanden die de studie duurde te schatten, zijn de data geëxtrapoleerd. Dit is gedaan door verschillende parametrische overlevingsdistributies te fitten op de RFHE3001 dataset van de 'intention to treat' (ITT) populatie. De log-normale verdeling blijkt de best passende verdeling

Transitie van C2 naar O2

25 De overgangskansen voor transitie naar een volgende manifeste toestand (O2) is niet te bepalen uit de pivotal RFHE3001 studie omdat er te weinig manifeste perioden plaatsvonden. Daarom is om deze kans te berekenen data uit de langetermijn open-label RFHE3002 studie gebruikt, waarin ook een deel van de patiënten uit de RFHE3001 studie zijn geïnccludeerd. De data voor nieuw geïnccludeerde patiënten is 30 gebruikt om de transitiekans van C2 naar O2 te berekenen. Ook hier is de data geëxtrapoleerd met een parametrisch model. Dit keer past de log-normale distributie het best.

Algehele mortaliteit

35 Een correctie voor algehele mortaliteit is in het model toegepast op alle patiënten. Hiervoor zijn de CBS mortaliteitsdata gebruikt.

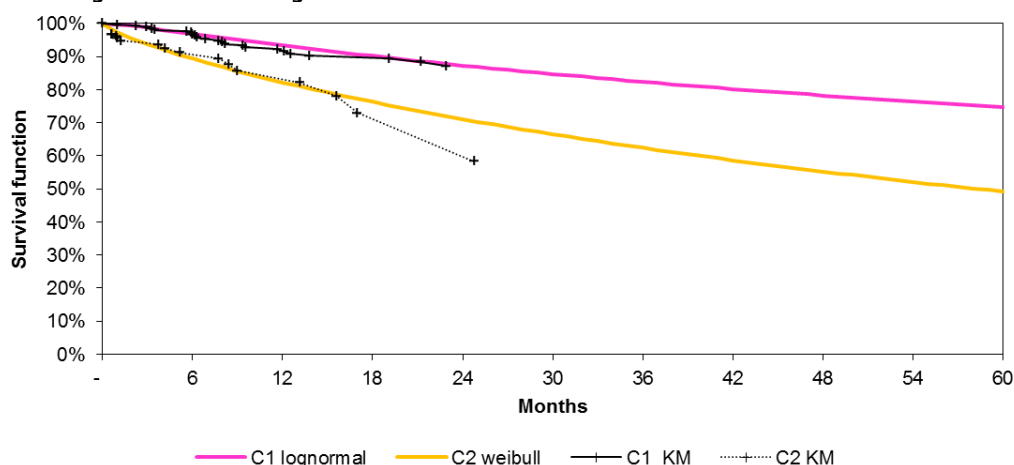
Ziektespecifieke mortaliteit

40 Hoewel de klinische studies geen significant verschil in mortaliteit lieten zien voor patiënten behandeld met rifaximine ten opzichte van patiënten behandeld met de

standaard behandeling, volgt uit het model toch een verschil in mortaliteit tussen de twee behandelarmen. De literatuur geeft aan dat het aannemelijk is dat een ernstiger HE-stadium een hogere mortaliteit geeft.^{11,12,13} Verder geeft de aanvrager aan dat, hoewel HE patiënten initieel een hoge sterfte laten zien, de mortaliteit bij patiënten met ≥ 2 HE aanvallen (de patiënten die geïnccludeerd zijn in de RFHE3001 en RFHE3002 studies) lager is dan initieel.¹⁴ De aanvrager heeft ziektespecifieke mortaliteit verwerkt in het model op de volgende manier:

Voor de niet-manifeste gezondheidstoestanden (C1 en C2) is de tijd tot sterven geschat door parametrisch modelleren van proportional hazard survival data uit de RFH3002 studie. Hiervoor is de data van alle patiënten uit deze studie gepoold, en is er gekeken naar de geobserveerde sterftegevallen na starten van open-label behandeling (C1) en tijdens remissie na herstellen van een manifeste periode (C2). Vijf distributies zijn gefit op deze data, en respectievelijk de log-normale distributie (C1) en de Weibull distributie (C2) bleken het best te fitten (figuur 2).

Figuur 2. Vergelijk van Kaplan Meier overleving plots en best-fit parametrische overlevingsfuncties voor de gezondheidstoestanden C1 en C2



Aangezien aangenomen is dat een manifeste periode niet langer duurt dan 30 dagen (één cyclus) was bij het bepalen van de mortaliteit in de manifeste gezondheidstoestanden (O1 en O2) een dergelijke methode niet mogelijk. De aanvrager heeft de kans op sterven berekend door het aantal sterfgevallen in manifeste HE in de RFHE3002 studie te delen door het totaal aantal manifeste periodes. De kans om te sterven kwam uit op 11,1% voor O1 en 7,7% voor O2.

Utiliteiten

De aanvrager heeft op twee manieren utiliteiten voor de in het model gebruikte gezondheidstoestanden bepaald.

Om de utiliteit voor patiënten in manifeste gezondheidstoestanden te bepalen heeft de aanvrager onder de Britse bevolking een 'time trade off' (TTO) en 'standard gamble' (SG) studie verricht. Daarvoor heeft de aanvrager, in samenwerking met de Britse beroepsgroep, in begrijpelijke taal toestanden beschreven die overeenkomen met Conn scores 0, 1, 2, 3, en 4 om vervolgens door middel van de TTO en SG methode per score een utiliteit te bepalen. Hieruit kwam naar voren dat een manifeste episode een disutiliteit van 0,286 veroorzaakt.

Om de utiliteiten van de niet-manifeste gezondheidstoestanden te schatten zijn de kwaliteit van leven (KvL) data uit de RFHE3001 studie gebruikt⁹. De ziektespecifieke

5 Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ) vragenlijst liet zien dat patiënten in remissie behandeld met rifaximine een significant betere KvL hadden dan patiënten behandeld met standaard behandeling in alle domeinen van de CLDQ vragenlijst. De aanvrager heeft een mapping uitgevoerd om dit verschil in EQ-5D utiliteiten uit te drukken. Via de SF-36 data uit de RFHE3001 studie heeft de aanvrager gevonden dat de CLDQ-data een significante voorspeller is van de EQ-5D. Er wordt verder gecorrigeerd voor leeftijd bij de berekening van de utiliteiten. Tabel 6 geeft de utiliteiten weer zoals gebruikt in het model.

Tabel 6. Overzicht van de in het model gebruikte utiliteiten.

<i>Behandeling en gezondheidstoestand</i>	<i>waarde</i>	<i>bron</i>
Rifaximine + Lactulose niet-manifest (C1/C2)	0,694	Mappen CLDQ RFHE3001
Rifaximine + Lactulose manifest (O1/O2)	0,408	SG Britse steekproef
Standaard behandeling + Lactulose niet-manifest (C1/C2)	0,588	Mappen CLDQ RFHE3001
Standaard behandeling + Lactulose manifest (O1/O2)	0,302	SG Britse steekproef

10 De aanvrager heeft ook de EQ-5D utiliteiten direct uit de SF-36 data zoals gevonden in de RFHE3001 studie bepaald. De aanvrager geeft aan dat in de base case analyse toch voor de gemapte utiliteiten is gekozen omdat de SF-36 data uit de RFHE3001 studie onvolledig is en daardoor de resultaten onzeker. Wel is er een scenario analyse toegevoegd waarin de directe utiliteiten zijn gebruikt.

Kosten

20 Vanuit het maatschappelijk perspectief horen de directe kosten, binnen en buiten de gezondheidszorg, onderdeel te zijn van de analyse. Als sprake is van indirecte kosten buiten de gezondheidszorg dan dienen deze apart vermeld te worden.

De aanvrager heeft alleen directe medische kosten meegenomen in het model. Voor het berekenen van de kosten zijn de volgende databronnen gebruikt:

- 25 - Handleiding voor Kostenonderzoek 2010¹⁵
- www.medicijnkosten.nl
- NZa tarieven
- Expert opinie (4 Nederlandse specialisten zijn geïnterviewd)

30 De kosten zijn uitgedrukt in euro's en gecorrigeerd voor inflatie voor het jaar 2014

Directe medische kosten

De directe medische kosten (of directe kosten binnen de gezondheidszorg) zijn alle kosten die rechtstreeks verband houden met de preventie, diagnostiek, therapie, revalidatie en verzorging van de ziekte of behandeling.

35 Medicatiekosten zijn berekend met data uit de Z-index, zoals gepubliceerd op www.medicijnkosten.nl. In de rifaximine-arm krijgen alle patiënten rifaximine in de geregistreerde dosis (tweemaal daags een 550 mg tablet a €5,73/tablet). Er is op basis van data uit de RFHE3001 studie aangenomen dat 91,4% van deze patiënten naast rifaximine ook lactulose krijgt (a €0,25/dag). Per cyclus komen deze kosten dan op €356,33. In de controle-arm is op basis van de RFHE3001 studie data aangenomen dat 91,2% van de patiënten lactulose krijgen. Per cyclus komen deze kosten dan op €8,39. Voor alle patiënten is aangenomen dat de medicatie levenslang wordt genomen.

Tijdens de niet-manifeste periodes (C1/C2 gezondheidstoestanden) heeft de aanvrager, na consultatie van Nederlandse experts, aangenomen dat patiënten één keer per maand de polikliniek bezoeken (a €72 per bezoek¹⁵).

5

Tijdens de manifeste gezondheidstoestanden (O1/O2) heeft de aanvrager op basis van data uit de RFHE3001 studie aangenomen dat 52,9% van de patiënten opgenomen worden in het ziekenhuis, en dat dit percentage gelijk is voor de beide behandelarmen. Na navraag bij klinisch experts is aangenomen dat de ziekenhuisopname gemiddeld 5 dagen duurde (spreiding: 4-15 dagen). De kosten per dag voor ziekenhuisopname zijn gesteld op €457, zoals gepubliceerd in de kostenhandleiding.¹⁵ Voor patiënten die tijdens hun manifeste periode niet opgenomen hoefden te worden (47,1%) is aangenomen dat zij één bezoek aan de polikliniek hebben gebracht (a €72). De kosten per cyclus door ziekenhuisopname en doktersbezoek in de manifeste gezondheidstoestanden komen zo op €1.280,41.

10

15

Kosten van bijwerkingen zijn niet meegenomen in de berekeningen omdat er geen verschillen zijn waargenomen tussen de behandelingen in de studies.

20

Tabel 7 Directe medische kosten per cyclus (2014 €)

Zorggebruik	Kosten	Bron
Medicatiekosten rifaximine-arm	€356,33	Z-index, RFHE3001 studie
Medicatiekosten controle-arm	€8,39	Z-index, RFHE3001 studie
Ziekenhuisopname en huisarts manifeste gezondheidstoestanden (O1/O2)	€1.280,41	Kostenhandleiding, Expert opinie, RFHE3001 studie
Polikliniekbezoek niet-manifeste gezondheidstoestanden (C1/C2)	€72	Kostenhandleiding, Expert opinie

Directe niet-medische kosten

Directe niet-medische kosten (of kosten buiten de gezondheidszorg) zijn kosten die optreden buiten de formele gezondheidszorg maar die wel een directe relatie hebben met de ziekte of behandeling. De aanvrager heeft deze kosten niet meegenomen in de berekeningen.

25

Indirecte niet-medische kosten

Indirecte niet-medische kosten zijn kosten gemaakt buiten de gezondheidszorg. Dit zijn met name productiviteitskosten door het verlies van productiviteit door ziekte. De aanvrager heeft deze kosten niet meegenomen in de berekeningen.

30

Discussie inputgegevens

Met betrekking tot kans op manifeste HE episode

35

- De aanvrager heeft de data uit de RFHE3001 en RFHE3002 studies gebruikt om de kans op een volgende manifeste HE episode te berekenen voor beide behandelarmen. In deze studies waren deze resultaten erg goed voor behandeling met rifaximine. In een andere RCT, die de aanvrager niet mee heeft genomen in de analyse, is er echter geen verschil gevonden in tijd tot volgende manifeste episode tussen rifaximine en standaard behandeling.¹⁶ Hoewel deze studie in slechts één Pakistaans ziekenhuis is uitgevoerd zijn er voldoende patiënten geïncludeerd en lijkt de studie betrouwbaar uitgevoerd. Dit onderschrijft de onzekerheid van de resultaten van de RFHE3001 studie. Er is een scenario analyse toegevoegd waarin de kans op een volgende

40

- manifeste HE episode voor beide behandelarmen is gelijk gesteld.
- In de overgangskansen van gezondheidstoestand C2 naar O2 is tijdsafhankelijkheid gemodelleerd. Dit is onjuist omdat in Markov modellen alleen tijdsafhankelijkheid kan worden ingebouwd in gezondheidstoestanden waar patiënten in starten (in dit geval gezondheidstoestand C1).

Met betrekking tot de overleving:

- Voorafgaand aan de parametrisering van de Kaplan-Meier curves is geen competing risk benadering toegepast. Aangezien de mortaliteit in HE patiënten hoog is, ontstaat er hierdoor een grote onzekerheid met betrekking tot de overgangskansen in het model.

Met betrekking tot utiliteiten:

- Bij de berekening van de utiliteiten heeft de aanvrager geen conversie gedaan met bijvoorbeeld het Nederlandse EQ-5D tarief, of andere preferenties van Nederlanders. De WAR verwacht een betere onderbouwing dat de gebruikte utiliteiten overeenkomen met de Nederlandse situatie.
- De aanvrager heeft onvoldoende uitgelegd hoe de kwaliteit van leven resultaten gemapt zijn naar utiliteiten. De WAR prefereert dat utiliteiten direct uit de generieke kwaliteit van leven resultaten (namelijk de SF-36 en SF-12) worden bepaald.

Met betrekking tot de kosten:

- Alleen direct medische kosten zijn meegenomen in de berekeningen. De WAR verwacht dat FE-analyses volgens de huidige richtlijnen worden uitgevoerd. Die vermelden dat directe niet-medische kosten (bijvoorbeeld reiskosten), en indirecte niet-medische kosten (bijvoorbeeld productiviteitsverlies) mee worden genomen. De WAR acht dat er voldoende data beschikbaar zijn om deze kosten mee te nemen in de kostenberekening. Bijvoorbeeld de Nederlandse klinische experts die zijn ondervraagd geven aan dat een aanzienlijk deel (10-50%) van de HE patiënten die zij behandelen werken. Ook is mantelzorg niet meegenomen in de berekeningen.

Conclusie

De WAR kan zich niet vinden in de inputgegevens

2.5 Validatie en gevoeligheidsanalyses

40 Validatie

De aanvrager geeft aan dat de aannames met betrekking tot Nederlandse data, zoals zorggebruik, gevalideerd zijn bij 4 Nederlandse behandelaren.

Het model is gevalideerd met een validatie checklist, waarin input parameters, bronnen en berekeningen worden gecheckt. Ook heeft een externe gezondheidseconoom het model gereviewd. Van deze validatie-procedure is echter geen documentatie meegeleverd.

50 Gevoeligheidsanalyses

In een gevoeligheidsanalyse wordt nagegaan wat de impact is van de variabelen op de resultaten en wordt de robuustheid van de resultaten vastgesteld. In geval van een modelstudie waaraan aannames ten grondslag liggen is per definitie sprake van onzekerheid en is het uitvoeren van gevoeligheidsanalyses een vereiste.

Univariate gevoeligheidsanalyses

Tabel 8 geeft de parameters weer die opgenomen zijn in de univariate gevoeligheidsanalyse en de bijbehorende kansverdelingen.

Tabel 8. parameters en kansverdelingen in de univariate gevoeligheidsanalyse

Parameter	Reference value	Lower bound estimate	Upper bound estimate	Source	Reference for uncertainty
Average daily dose lactulose in placebo-arm	52,7	46,3	59,0	RFHE3001	± 95% CI estimated from SE
Average daily dose lactulose in rifaximin-arm	47,1	41,7	52,5		
Rifaximin tablet price	5,73	5,16	6,30	www.medicijnkosten.nl	± 10% assumption
Lactulose price (500 ml)	2,87	2,58	3,16	www.medicijnkosten.nl	± 10% assumption
Cost of outpatient visit	72,00	54,00	90,00	Dutch costing manual	± 25% assumption
Frequency of outpatient visits	1	0,5	3	Clinical experts	KOL Questionnaire
Inpatient care	457,00	342,75	571,25	Average DOT cost price	± 25% assumption
% hospitalised at HE episode (aggregate ITT)	52,9%	40,0%	65%	RFHE3001	± 95% CI estimated from SE
Length of stay (placebo)	5	4	14	Clinical experts	KOL Questionnaire
Length of stay (rifaximin)	5	4	14	Clinical experts	KOL Questionnaire
EQ-5D population norm (all population)	0,860	0,852	0,868	Kind 1999 (35)	± 95% CI estimated from SE
EQ-5D population norm (< 25)	0,940	0,927	0,953		
EQ-5D population norm (25-34)	0,930	0,919	0,941		
EQ-5D population norm (35-44)	0,910	0,897	0,923		
EQ-5D population norm (45-54)	0,850	0,814	0,886		
EQ-5D population norm (55-64)	0,800	0,777	0,823		
EQ-5D population norm (65-74)	0,780	0,757	0,803		
EQ-5D population norm (75+)	0,730	0,700	0,760		
Duration of episode (lactulose)	14	10,5	17,5	Clinical experts	± 25% assumption
Duration of episode (rifaximin)	14	10,5	17,5	Clinical experts	± 25% assumption
SG utility for Conn score 1	0,915	0,876	0,954	Norgine data on file	± 95% CI estimated from SE
SG utility for Conn score 2	0,837	0,786	0,888		
SG utility for Conn score 3	0,683	0,619	0,747		
SG utility for Conn score 4	0,489	0,420	0,558		
SG utility for Conn score 0	0,215	0,158	0,272		
% of patients with Conn score 1 at first episode (ITT)	16,0%	8,8%	23,2%	RFHE3001	± 95% CI estimated from SE
% of patients with Conn score 2 at first episode (ITT)	52,0%	42,2%	61,8%		
% of patients with Conn score 3 at first episode (ITT)	22,0%	13,9%	30,1%		
% of patients with Conn score 4 at first episode (ITT)	3,0%	-0,3%	6,3%		
% of patients with Conn score 0 at baseline (ITT)	66,9%	61,6%	72,2%		
Lognormal regression constant parameter (Covert mortality)	5,362	4,376	6,347	RFHE3002 survival analysis	95% CI taken from STATA regression
Lognormal regression /ln_sig parameter (Covert mortality)	0,647	0,327	0,967		
30-day probability (overt mortality)	0,110	0,057	0,163	RFHE3002 post-hoc observed proportions	± 95% CI estimated from SE
Weibull regression constant parameter (sub-covert mortality)	-3,620	-4,359	-2,881	RFHE3002 survival analysis	95% CI taken from STATA regression
Weibull regression /ln_sig	0,800	0,584	1,136		

Parameter	Reference value	Lower bound estimate	Upper bound estimate	Source	Reference for uncertainty
parameter (sub-covert mortality)					
30-day probability (sub-overt mortality)	0,077	0,039	0,115	RFHE3002 post-hoc observed proportions	± 95% CI estimated from SE
Lognormal regression treatment parameter (Covert HE)	1,094	0,568	1,621	RFHE3001 survival analysis	95% CI taken from STATA regression
Lognormal regression constant parameter (Covert HE)	1,796	1,450	2,142		
Lognormal regression /ln_sig parameter (Covert HE)	0,623	0,474	0,773	RFHE3002 survival analysis	95% CI taken from STATA regression
Lognormal regression treatment parameter (sub-covert HE)	-1,094	-1,621	-0,568		
Lognormal regression constant parameter (sub-covert HE)	1,383	0,992	1,774		
Lognormal regression /ln_sig parameter (sub-covert HE)	0,553	0,369	0,738	RFHE3001 post-hoc analysis	95% CI taken from SPSS GEE regression
CLDQ-EQ5D Conversion factor	0,143	0,131	0,154	Sanyal 2011 (13)	95% CI taken from LS mean estimate

Probabilistische gevoeligheidsanalyses

- 5 De aanvrager heeft een probabilistische gevoeligheidsanalyse (PSA) uitgevoerd en heeft daarbij de volgende parameters gevarieerd:
- Tijd tot volgende manifeste periode
 - Gemiddelde dagelijkse dosis van lactulose
 - Zorggebruik
 - 10 - Duur van de manifeste episode
 - CLDQ-EQ5D conversie factor (zoals gebruikt bij het mappen van de utiliteiten)
 - CLDQ rifaximine increment (zoals gebruikt bij mappen van de utiliteiten)
 - SG utiliteit voor de verschillende Conn scores
 - 15 - Percentage patiënten met een bepaalde Conn score bij eerste manifeste episode (heeft effect op SG utiliteit)
 - Mortaliteit.

20 Tabel 9 geeft weer hoe deze variabelen gevarieerd worden in de PSA, inclusief distributie.

Tabel 9. parameters en kansverdelingen in de probabilistische gevoeligheidsanalyse

Parameter	Distribution	Base case analysis	SE	N	Alpha	Beta
Av daily dose lactulose - PBO	normal	52,7	3,263			
Av daily dose lactulose - XIF	normal	47,1	2,737			
Frequency outpatient visits	gamma	1	0,185		29	0
% hospitalised at OHE episode	beta	52,9%	0,020	104	55	49
LOS (PBO)	normal	5	0,741		45	0
LOS (XIF)	normal	5	0,741		45	0
Episode duration - lactulose	gamma	14	0,519		728	0
Episode duration - rifaximin	gamma	14	0,519		728	0
CLDQ-EQ5D conversion factor	normal	0,143	0,006			
CLDQ rifaximin - increment	normal	0,743	0,286			
SG utility for Conn score 0	beta	0.915	0,020	199	182	17
SG utility for Conn score 1	beta	0.837	0,026	199	167	32
SG utility for Conn score 2	beta	0.683	0,033	199	136	63
SG utility for Conn score 3	beta	0.489	0,035	199	97	102
SG utility for Conn score 4	beta	0.215	0,029	199	43	156
% of patients with Conn = 1 at first episode (ITT)	beta	16,0%	3,7%	99	15,8	83,2

% of patients with Conn = 2 at first episode (ITT)	beta	52,0%	5,0%	99	51,5	47,5
% of patients with Conn = 3 at first episode (ITT)	beta	22,0%	4,1%	99	21,8	77,2
% of patients with Conn = 4 at first episode (ITT)	beta	3,0%	1,7%	99	3,0	96,0
% of patients with Conn = 0 at baseline (ITT)	beta	66,9%	2,7%	298	199,3	98,7
30-day probability (overt mortality)	beta	0,110	0,027	135	15	120
30-day probability (sub-overt mortality)	beta	0,077	0,019	194	15	179

Scenarioanalyses

- 5 In een scenario analyse heeft de aanvrager de resultaten beschreven wanneer er geen discontering plaats zal vinden. Verder heeft de aanvrager scenario analyses uitgevoerd waarbij een kortere tijdshorizon wordt aangenomen (5 en 10 jaar in plaats van levenslang).
- 10 In een derde scenario analyse heeft de aanvrager de alternatieve utiliteiten, die direct vanuit de SF-36 data uit de RFHE3001 studie zijn berekend, gebruikt in het model.
- 15 In een vierde scenario analyse is aangenomen dat er geen verschil is in tijd tot een volgende manifeste HE episode. Deze redelijk extreme aanname is gedaan om te onderzoeken wat het effect op de uitkomst van het model zou zijn indien de effectiviteit (het voorkomen van HE aanvallen) van rifaximine in de dagelijkse praktijk minder goed blijkt te zijn (zoals bijvoorbeeld Ali et al. hebben gevonden).
- 20 Discussie validatie en gevoeligheidsanalyses:
- De aanvrager geeft aan dat het model uitgebreid gevalideerd is, maar heeft hiervan geen documentatie meegeleverd.
 - De aanvrager heeft in de PSA een belangrijke parameter, namelijk de tijd tot volgende manifeste HE episode, onvoldoende gevarieerd. De pivotal studie liet goede resultaten zien voor rifaximine ten opzichte van standaard behandeling, maar een recente andere RCT liet geen verschil zien tussen deze behandelingen, wat leidt tot een grotere onzekerheid rondom deze uitkomstmaat. Er is een scenario analyse toegevoegd waarin er geen verschil is tussen de twee behandelingen in tijd tot volgende manifeste episode.
- 25
- 30

Conclusie validatie en gevoeligheidsanalyses:

De WAR kan zich niet vinden in de validatie en gevoeligheidsanalyses.

3 Resultaten Farmaco-Economische evaluatie

3.1 Incrementele en totale effecten

5 Behandeling met rifaximine resulteert volgens de aanvrager in een winst in kwaliteit van leven ten opzichte van standaard behandeling (zie tabel 10)

Tabel 10. Incrementele effecten van behandeling met rifaximine versus standaard behandeling, discontering 1,5%

	<i>rifaximine</i>	<i>standaard behandeling</i>	<i>incrementeel</i>
Gewonnen levensjaren (LYG)	13,963	10,751	3,212
QALYs	5,138	3,639	1,500

3.2 Incrementele en totale kosten

10 De aanvrager rapporteert dat behandeling met rifaximine resulteert in €26.450 extra kosten (verdisconteerd). Zie tabel 11 voor een overzicht van de totale en incrementele kosten.

Tabel 11. Totale en Incrementele kosten van toevoeging van inzet van rifaximine versus standaard behandeling, discontering 4%

	<i>rifaximine</i>	<i>standaard behandeling</i>	<i>incrementeel</i>
Directe medische kosten	€34.625	€8.165	€26.450
Directe niet-medische kosten	nvt	nvt	nvt
Indirecte kosten	nvt	nvt	nvt
Totale kosten	€34.625	€8.165	€26.450

3.3 15 Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's

De aanvrager rapporteert de volgende deterministische incrementele kosteneffectiviteits-ratio's (ICERs) vanuit het Nederlandse gezondheidszorgperspectief: €17.644 per QALY ten opzichte van standaard behandeling (zie tabel 12).

20

Tabel 12: Incrementele kosteneffectiviteit van rifaximine versus standaard behandeling

Incrementele kosten per gewonnen levensjaar (LYG)	11.745 /LYG
Incrementele kosten per voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY)	€17.644 /QALY

3.4 Gevoeligheidsanalyses

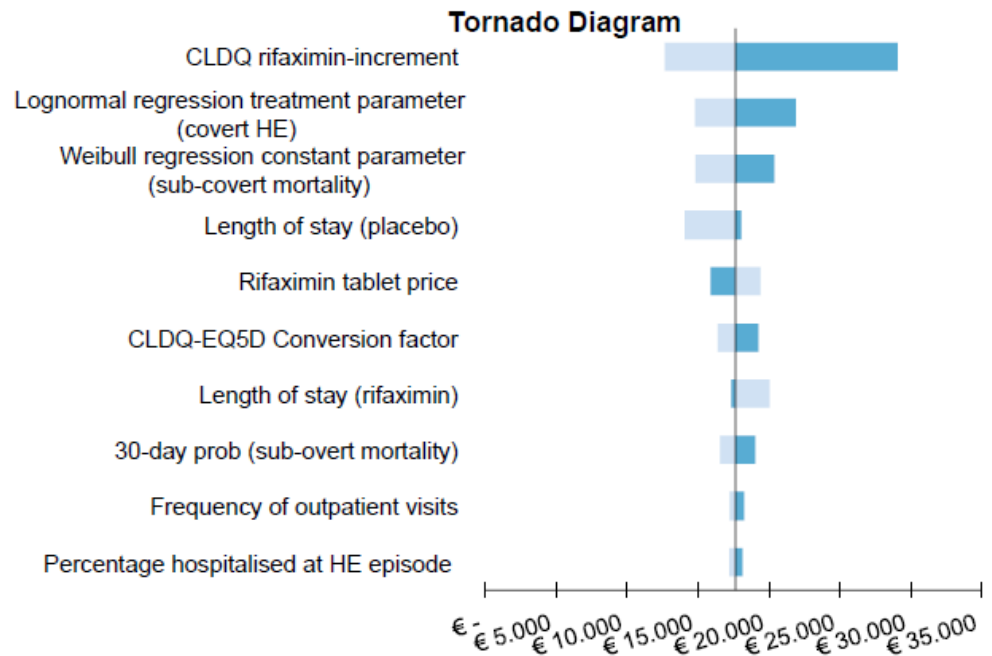
Univariate gevoeligheidsanalyses

5 Tabel 13 en figuur 3 geven de resultaten van de univariate gevoeligheidsanalyse weer zoals gerapporteerd door de aanvrager. Het model is vooral gevoelig voor de bepaling van de utiliteit en de regressie parameters voor niet-manifeste gezondheidstoestanden, en minder gevoelig voor het aantal huisartsbezoeken en % patiënten dat naar het ziekenhuis moet in een HE episode.

10 **Tabel 13. Resultaten van de univariate gevoeligheidsanalyses, zoals gerapporteerd door de aanvrager.**

	Lifetime ICER	
	Lower	Upper
CLDQ rifaximin-increment	€ 29,081.48	€ 12,663.10
Weibull regression /ln_sig paramter (sub-covert mortality)	€ 21,280.56	€ 13,385.91
Lognormal regression treatment parameter (covert HE)	€ 21,882.50	€ 14,805.22
Weibull regression constant parameter (sub-covert mortality)	€ 20,383.49	€ 14,840.27
Lognormal regression constant parameter (covert mortality)	€ 20,683.07	€ 16,083.96
Length of stay (placebo)	€ 18,041.83	€ 14,090.76
Rifaximin tablet price	€ 15,874.38	€ 19,415.88
CLDQ-EQ5D Conversion factor	€ 19,249.09	€ 16,390.40
Length of stay (rifaximin)	€ 17,382.24	€ 20,026.98
30-day prob (sub-overt mortality)	€ 19,047.84	€ 16,553.78
Lognormal regression /ln_sig paramter (sub-covert HE)	€ 16,815.46	€ 18,345.70
Lognormal regression treatment parameter (sub-covert HE)	€ 16,954.96	€ 18,400.71
Frequency of outpatient visits	€ 18,235.67	€ 17,251.04
Percentage hospitalised at HE episode	€ 18,127.96	€ 17,191.39
30-day prob (overt mortality)	€ 17,987.15	€ 17,295.95
Lognormal regression constant parameter (covert HE)	€ 18,038.50	€ 17,349.13
Lognormal regression /ln_sig paramter (covert mortality)	€ 17,259.14	€ 17,835.07
Lognormal regression /ln_sig paramter (covert HE)	€ 17,491.37	€ 17,946.93
Lognormal regression constant parameter (sub-covert HE)	€ 17,466.05	€ 17,833.82
Cost of outpatient visit (Consultation with accredited gastroenterologist at doctor's surgery)	€ 17,509.60	€ 17,781.09
Duration of episode (utility) - lactulose	€ 17,731.92	€ 17,559.55
Duration of episode (utility) - rifaximin	€ 17,589.54	€ 17,701.46
Average daily dose of lactulose - placebo arm	€ 17,691.07	€ 17,599.58
Average daily dose of lactulose - rifaximin arm	€ 17,603.54	€ 17,687.08
Inpatient care (Hospitalised patient cost - daily)	€ 18,199.28	€ 18,130.81
Percentage of patients with Conn score 2 at first episode (ITT)	€ 17,622.11	€ 17,668.59
Percentage of patients with Conn score 1 at first episode (ITT)	€ 17,624.62	€ 17,666.06
Percentage of patients with Conn score 3 at first episode (ITT)	€ 17,632.25	€ 17,658.41
SG utility for Conn Score 0	€ 17,656.74	€ 17,633.91
SG utility for Conn Score 2	€ 17,634.55	€ 17,656.10
SG utility for Conn Score 1	€ 17,650.34	€ 17,640.30
SG utility for Conn Score 3	€ 17,641.38	€ 17,649.26
Percentage of patients with Conn score 0 at baseline (ITT)	€ 17,648.62	€ 17,642.01
SG utility for Conn Score 4	€ 17,646.43	€ 17,644.21
Percentage of patients with Conn score 4 at first episode (ITT)	€ 17,644.38	€ 17,646.25
Lactulose price (500 mL)	€ 17,645.07	€ 17,645.57

Figuur 3. Tornado diagram van de multi-way gevoeligheidsanalyse, zoals gerapporteerd door de aanvrager.



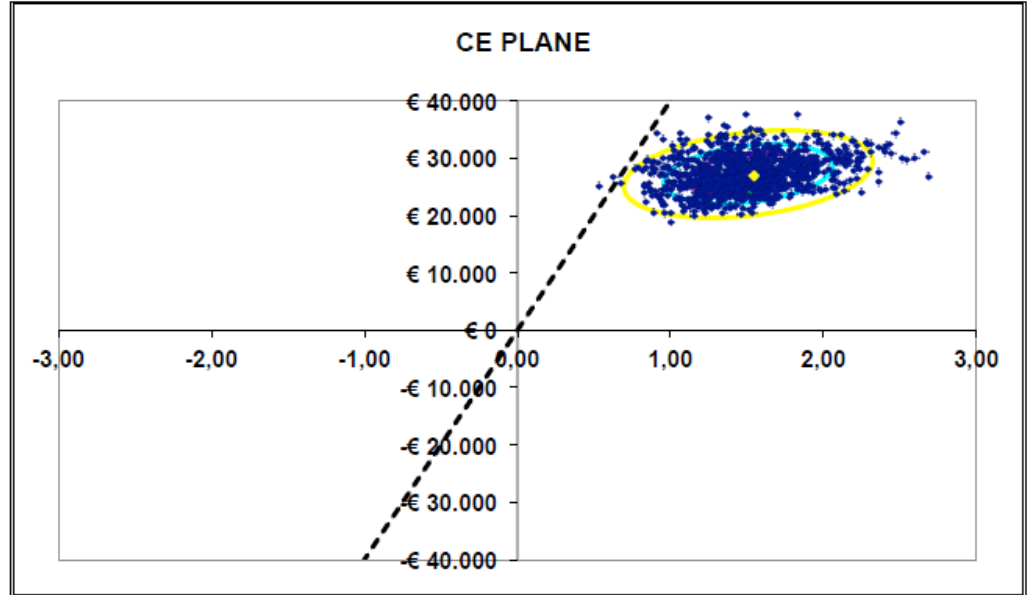
5

Probabilistische gevoeligheidsanalyses

De ICER van de probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA) komt uit op €18.057/QALY (betrouwbaarheidsinterval: €12.655/QALY - €30.017/QALY). Figuur 4 en 5 geven de resultaten van de PSA ten opzichte van standaard behandeling grafisch weer. Bij een drempelwaarde van € 20.000 per QALY is de kans dat rifaximine kosteneffectief is ca 60%, terwijl deze kans bij een drempelwaarde van €40.000/QALY vrijwel 100% is.

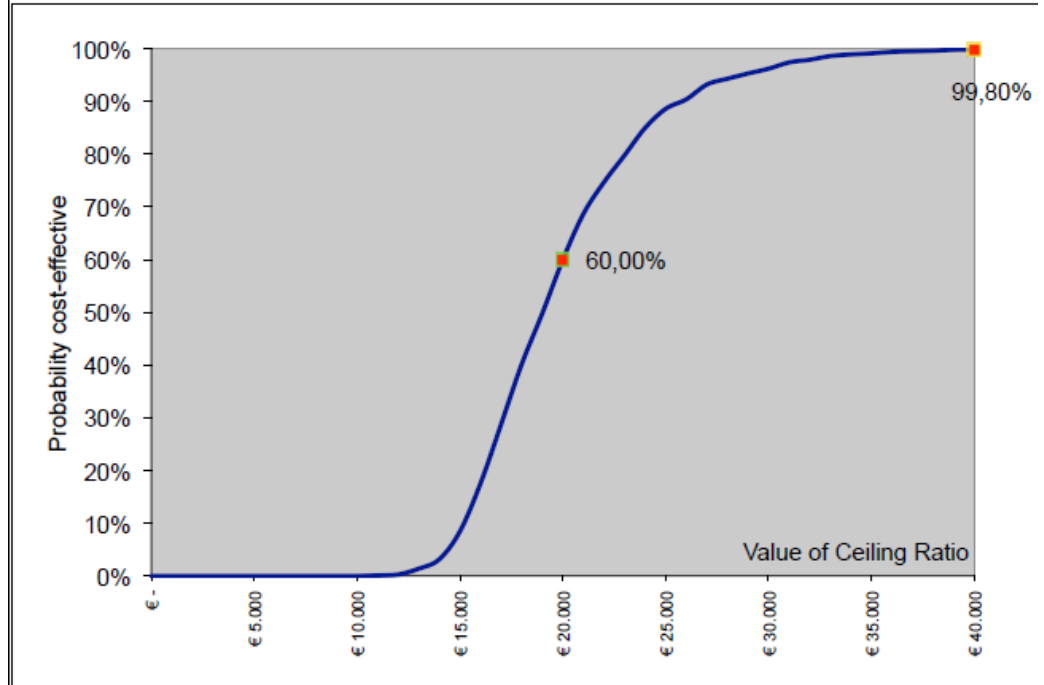
10

Figuur 4. Incrementele kosten en effecten van rifaximine ten opzichte van standaard behandeling: probabilistische gevoeligheidsanalyse (PSA) met 1000 simulaties.



5

Figuur 5. "Cost effectiveness acceptability curve" (CEAC) van de vergelijking tussen rifaximine vs standaard behandeling (gebaseerd op PSA met 1000 simulaties).



10

Scenario-analyses

5 Tabel 14 laat de uitkomsten van de verschillende scenario analyses zien. Verkorten van de tijdshorizon geeft een hogere ICER, hoewel de verhoging beperkt blijft. Discontering zorgt ervoor dat de ICER in de base case lager uitvalt. Wanneer de utiliteiten niet door het mappen van het ziektespecifieke kwaliteit van leven instrument (CLDQ) bepaald worden maar direct via het generieke instrument (SF-36) met data uit de RFHE3001 studie dan valt de ICER meer dan 50% hoger uit. Hoewel er meer missende SF-36 data zijn dan CLDQ data prefereert de WAR de directe methode van utiliteitsbepaling, en vermoedt dat de base case analyse door 10 de aanvrager een onderschatting geeft van de werkelijke ICER. Tenslotte laat scenario 4 zien dat in het extreme geval dat rifaximine, ondanks de positieve resultaten van de fase 3 RCT, in de Nederlandse klinische praktijk geen enkel effect heeft op de tijd tot volgende manifeste HE periode ten opzichte van 15 standaardbehandeling de ICER ongeveer verdubbeld.

Tabel 14: Scenario analyses: Incrementele kosteneffectiviteit van rifaximine versus standaard behandeling

<i>Scenario analyses</i>	<i>ICER</i>
Base case	€17.644/QALY
1a. Tijdshorizon 5 jaar	€23.822/QALY
1b. Tijdshorizon 10 jaar	€21.120/QALY
2. Geen discontering	€20.755/QALY
3. Alternatieve utiliteiten: directe berekening uit SF-36	€28.463/QALY
4. Geen verschil in tijd tot volgende manifeste HE periode behandelarmen	€34.375/QALY

20 *Deze tekst is door Zorginstituut Nederland vastgesteld na het inwinnen van advies van de Wetenschappelijke Adviesraad zoals afgerond in haar vergadering van 15 december 2014*

-
- 1 American Association for the Study of Liver Diseases; European Association for the Study of the Liver. 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. *J Hepatol.* 2014 Sep;61(3):642-59.
 - 2 MHRA. Public Assessment Report (decentrale procedures) Targaxan® (rifaximin). UK/H/4662/001/DC.November 2012. Geraadpleegd op 14-08-2014 via <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websiteresources/con249660.pdf>
 - 3 http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/daly_disability_weight/en/
 - 4 Geldrop WJ van et al. NHG-Standaard Virushepatitis en andere leveraandoeningen. *Huisarts Wet* 2007;50(12):666-81
 - 5 Huang E, Esrailian E, Spiegel BM. The cost-effectiveness and budget impact of competing therapies in hepatic encephalopathy - a decision analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Oct 15;26(8):1147-61.
 - 6 Projectgroep Arbeidsparticipatie NLV. Resultaten enquête arbeidsparticipatie. NLVisie September 2013
 - 7 Bass N, Mullen K, Sanyal A, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *New England Journal of Medicine.* 2010;362(12):1071.
 - 8 Mullen KD et al. Rifaximin is safe and well tolerated for long-term maintenance of remission from overt hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; In Press
 - 9 Sanyal A, Younossi ZM, Bass NM, et al. Randomised clinical trial: rifaximin improves health-related quality of life in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy - a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Oct;34(8):853-61.
 - 10 Data on file: Expert Opinie van enkele Nederlandse Key Opinie Leiders. 2014
 - 11 Jepsen P, Ott P, Andersen PK et al. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: A Danish population based cohort study. *Hepatology.* 2010;51(5):1675-82
 - 12 Bustamante J, Rimola A, Ventura P, et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Journal of hepatology.* 1999;30(5):890-5.
 - 13 Bajaj JS, Wade JB, Gibson DP, et al. The Multi-Dimensional Burden of Cirrhosis and Hepatic Encephalopathy on Patients and Caregivers. *Am J Gastroenterol.* 2011 Sep;106(9):1646-53
 - 14 Norgine, data on file.
 - 15 CVZ, Handleiding voor kostenonderzoek. 2010
 - 16 Ali B et al. Efficacy of Rifaximin in Prevention of Recurrence of Hepatic Encephalopathy in Patients with Cirrhosis of Liver. *J Coll Phys Surg Pakistan* 2014; 24(4): 269-73

Kostenconsequentieraming rifaximine (Xifaxan®)
voor de vermindering van recidiverende episodes
van manifeste hepatische encefalopathie bij
patiënten ≥ 18 jaar

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor opname in
het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 19 december 2014
Status Definitief

Colofon

Volgnummer	2014100965
Contactpersoon	Chris Streuper +31 (0)20 797 82 02
Afdeling	Pakket

Inhoud

Colofon—1

Inleiding—5

	1	Uitgangspunten—7
5	1.1	Aantal patiënten—7
	1.2	Indicatieverbreding—7
	1.3	Substitutie—7
	1.4	Kosten per patiënt per jaar—8
	1.5	Marktpenetratie—8
10	2	Kostenconsequentieraming—9
	3	Conclusie—11
	4	Referenties—13

Inleiding

5 In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als rifaximine (Xifaxan®) wordt opgenomen op lijst 1B van het GVS. Uitgangspunten zijn hierbij de geregistreerde indicatie, het potentieel aantal patiënten, geneesmiddelkosten, substitutie met de huidige behandeling, en verwachte marktpenetratie.

10 Het uitgangspunt is de patiëntendoelgroep waarvoor Zorginstituut Nederland heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid een therapeutische meerwaarde heeft ten opzicht van de vergelijkende behandeling.

Geregistreerde indicatie

15 Rifaximine (Xifaxan®) is geregistreerd voor de vermindering van recidiverende episodes van manifeste hepatische encefalopathie bij patiënten ≥ 18 jaar. Patiënten met deze aandoening worden op dit moment behandeld met lactulose monotherapie.

Patiëntenpopulatie

20 De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) heeft vastgesteld dat rifaximine bij de vermindering van recidiverende episodes van manifeste hepatische encefalopathie een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van standaard behandeling.

25

1 Uitgangspunten

1.1 Aantal patiënten

Er bestaan geen goede incidentie en prevalentiecijfers voor hepatische encefalopathie (HE) in Nederland noch elders. Daarom wordt in deze kostenconsequentieraming (KCR) bij de berekening van het aantal patiënten uitgegaan dat de meeste HE patiënten manifeste levercirrose hebben. De incidentie in de huisartsenpraktijk van cirrose en hepatomegalie samen wordt geschat op 0,1 tot 0,8 per 1000 per jaar; de prevalentie op 0,3 tot 0,6 per 1000 per jaar.ⁱ Er wordt uitgegaan van een prevalentie van 0,5 per 1000. In Nederland, met een populatie van iets minder dan 16,9 miljoenⁱⁱ, komt dit op ongeveer 8000 patiënten met manifeste levercirrose. Bij gebrek aan goede prevalentie en sterftcijfers voor deze patiënten gaan we ervan uit dat dit getal stabiel is over de komende drie jaar. Volgens (buitenlandse) studies krijgt 30-45% van de patiënten met levercirrose (2400 – 3600 in Nederland) ooit te maken met symptomatische HE.^{iii,iv} Door een langere overleving dan een jaar (de mediane overleving van patiënten met levercirrose bedraagt ongeveer 48 maanden^{iv}) ligt het jaarlijkse aantal patiënten met de diagnose HE lager. Recent door IMS uitgevoerd marktonderzoek in Nederland geeft aan dat de MDL-artsen het totaal aantal patiënten in Nederland met manifeste HE schatten op 900-1500 patiënten. Als controle op deze schatting is een berekening gedaan met bovenstaande aannames: wanneer uitgegaan wordt van een prevalentie van de 0,3 per 1000 per jaar (zoals boven genoemd), een stabiel aantal patiënten en de aanname dat in de volgende 4 jaar 30%-45% van de patiënten met levercirrose HE krijgt dan ligt de schatting van het totale aantal patiënten dat jaarlijks in aanmerking komt voor rifaximine tussen 900 en 1350. In de berekeningen wordt uitgegaan van de schatting zoals gedaan door Nederlandse MDL artsen van 900-1500 patiënten per jaar. Experts geven aan dat het grootste deel van de patiënten 1 of 2 episodes per jaar heeft. Er wordt aangenomen dat al deze patiënten in aanmerking komen voor (onderhouds)behandeling met rifaximine.

Tabel 1: Geschatte aantal patiënten met Hepatische encefalopathie dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met rifaximine

	2015	2016	2017
Prevalentie levercirrose: 0,5/1000	8000	8000	8000
30-45% krijgt te maken met HE	2400-3600	2400-3600	2400-3600
Schatting MDL-artsen aantal manifeste HE patiënten	900-1500	900-1500	900-1500
totale aantal patiënten dat jaarlijks voor rifaximine in aanmerking komt	900-1500	900-1500	900-1500

1.2 Indicatieverbreding

Er lijkt geen onderzoek gaande naar indicatieverbreding.

1.3 Substitutie

Er is geen substitutie.

1.4 Kosten per patiënt per jaar

De aanbevolen dosering voor rifaximine is 2x daags 1 tablet onderhoudsbehandeling tot aan nieuwe episode, levertransplantatie of overlijden.

5 De apotheekinkoopprijs (A.I.P.) is €325,07 voor een verpakking van 56 tabletten (voor 28 dagen). Jaarlijks zijn er dus ongeveer 13 verpakkingen nodig wat neerkomt op totale geneesmiddelenkosten per jaar van €4.225,91

Tabel 2: Kosten per patiënt voor toepassing van rifaximine bij hepatische encefalopathie

	Rifaximine
2 tabletten /dag	
inkoopkosten per 56 tabletten (A.I.P.)	€325,07
Totale kosten per jaar	€4.225,91

10 **1.5 Marktpenetratie**

Er wordt uitgegaan van een geleidelijke marktpenetratie van 33% in het eerste jaar, 66% in het tweede jaar, tot 100% van de HE patiënten in het derde jaar na goedkeuring.

2 Kostenconsequentieraming

5 In tabel 3 staat een overzicht van de geraamde kosten ten laste van het farmaciebudget, wanneer rifaximine aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie vermindering van recidiverende episodes van manifeste hepatische encefalopathie bij patiënten ≥ 18 jaar.

10 In de tabel zijn alleen kosten ten laste van het farmaciebudget meegenomen, mogelijke kosten of besparingen ten laste van het gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Tabel 3: Raming van de totale kosten van de toevoeging van rifaximine aan het behandelarsenaal voor hepatische encefalopathie

Jaar	Markt-penetratie	Aantal patiënten		Totale kosten/jaar rifaximine	Totale kosten per jaar
2015	33%	Min	297	€4.225,91	€1.255.095
		Max	495	€4.225,91	€2.091.825
2016	66%	Min	594	€4.225,91	€2.510.191
		Max	990	€4.225,91	€4.213.351
2017	100%	Min	900	€4.225,91	€3.803.319
		Max	1500	€4.225,91	€6.338.865

15 De financiële consequenties op het budgettair kader zorg (BKZ) voor elk van de komende drie jaren door de toepassing van het geneesmiddel zijn niet berekend. De verwachting is dat opname van rifaximine niet leidt tot besparing op het BKZ.

3 Conclusie

5 Rekening houdend met bovenstaande aannames zal opname op lijst 1B van het GVS van rifaximine (Xifaxan®) bij hepatische encefalopathie gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van € 3,8 - 6,3 miljoen. Hierbij bestaat met name onzekerheid over het exacte aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling.

10 *Deze tekst is door Zorginstituut Nederland vastgesteld na het inwinnen van advies van de Wetenschappelijke Adviesraad zoals afgerond in haar vergadering van 15 december 2014*

4 Referenties

- ⁱ Geldrop WJ van et al. NHG-Standaard Virushepatitis en andere leveraandoeningen(Tweede herziening) Huisarts Wet 2007;50(12):666-81.
- ⁱⁱ <http://www.cbs.nl/nl-NL/menu/themas/bevolking/cijfers/extra/bevolkingsteller.htm>
- ⁱⁱⁱ Poordad F. Review article: the burden of hepatic encephalopathy. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2007;25(s1):3-9.
- ^{iv} Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sørensen HT, Vilstrup H. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: A Danish population based cohort study. Hepatology. 2010;51(5):1675-82.

Verslag van de vergadering van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) op 15 december 2014

20^e vergadering van de werkkommissie Geneesmiddelen

5 **Agendapunt 6**

rifaximin-a (Xifaxan), 1B;

FT-rapport

Inleiding

10 Het betreft de tweede bespreking. Na de eerste bespreking van dit dossier in de vergadering van 27 oktober jl. zijn de conceptrapporten verzonden aan de belanghebbende partijen. Het concept-advies is opname op bijlage 1B en bijlage 2. Op basis van dit concept-advies is een voorstel voor de nadere voorwaarden geformuleerd om de vergoeding van rifaximine te beperken tot een verzekerde van 18 jaar of ouder die tenminste twee episodes van

15 manifeste hepatische encefalopathie (West Haven Criteria graad 2 of hoger) heeft doorgemaakt en dit middel gebruikt in combinatie met lactulose. Deze formulering sluit aan bij de conclusie van een therapeutische meerwaarde.

Nadere voorwaarden

Discussie

20 De WAR is het eens met het voorstel voor de nadere voorwaarden.

FE-rapporten

Inleiding

Naar aanleiding van de eerste bespreking van de FT-rapporten in de WAR zijn er aanvullende vragen aan de fabrikant gesteld. Deze vragen hadden met name betrekking op een betere onderbouwing van de kosteneffectiviteit.

KCR

Discussie

25 De opmerking van een WAR-lid over de prevalentie/incidentie in de vorige vergadering is niet op juiste wijze in het rapport verwerkt. Het doel van de opmerking was om consistentie te bereiken tussen de incidentie en prevalentie. Dit wordt aangepast in de uiteindelijke versie van de KCR.

FE-rapport

Discussie

30 Voor de berekeningen van de utiliteiten heeft de fabrikant, zoals gevraagd door het Zorginstituut, een extra methode toegevoegd maar deze is niet gebruikt in de base case analyse. Hierbij merkt een WAR-lid op dat het jammer is dat er onvoldoende zicht gegeven wordt op welke wijze dit is gedaan. Daarnaast heeft de fabrikant geen additionele informatie geleverd over de methode van het bepalen van de utiliteiten in de base case analyse.

35 Met betrekking tot het antwoord van de fabrikant over de competing risk analyse stelt een WAR-lid voor om te antwoorden dat de WAR zich niet kan vinden in het antwoord van de fabrikant en acht dat er wel degelijk een competing risk analyse uitgevoerd had moeten worden.

40 Verder worden door de WAR kanttekeningen geplaatst bij het feit dat de fabrikant niet het maatschappelijk perspectief heeft toegepast. Een WAR-lid merkt op dat als wel het maatschappelijk perspectief was toegepast de spreiding rond de ICER groter zou zijn. Ook wordt er opgemerkt dat er in de overgangskansen van gezondheidstoestand C2 naar O2 tijdsafhankelijkheid is gemodelleerd. Dit is niet correct omdat in Markov modellen alleen tijdsafhankelijkheid kan worden ingebouwd in gezondheidstoestanden waar patiënten in starten.

45 In de bespreking komt meerdere malen naar voren dat de WAR het teleurstellend vindt dat de fabrikant niet op een adequate wijze de vragen heeft beantwoord c.q. de gevraagde informatie heeft aangeleverd waardoor een aantal belangrijke vragen onbeantwoord blijven of niet duidelijk wordt op welke wijze een berekening tot stand is gekomen. Een WAR-lid stelt voor om in de eindconclusie de onzekerheid onacceptabel te noemen. De fabrikant heeft op een aantal belangrijke vragen die zijn voorgelegd door het Zorginstituut geen of

50 onvoldoende antwoord gegeven. Hierdoor is het onduidelijk waar de werkelijke ICER ligt, maar het lijkt erop dat deze aanzienlijk hoger is dan de ICER die de fabrikant rapporteert zodat de ICER vermoedelijk in de buurt komt bij een door de WAR voor deze ziekte relevant geachte referentiewaarde van €50.000/QALY.

Op basis van het bovenstaande is het advies van de WAR aan het Zorginstituut om een negatief advies aan VWS te geven voor het opnemen van het middel op lijst 1B.

Advies van de WAR aan het Zorginstituut

- 5 De WAR kan zich vinden in de conclusie van het Zorginstituut dat voor de preventie van de derde en volgende episodes van manifeste hepatische encefalopathie bij patiënten ≥ 18 jaar rifaximine toegevoegd aan lactulose een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van lactulose monotherapie. Door de toevoeging van rifaximine daalt het aantal HE-gerelateerde ziekenhuisopname en verbetert de kwaliteit van leven..
- 10 De WAR adviseert dat de berekening van de kosteneffectiviteit van rifaximine bij de behandeling van hepatische encefalopathie van onvoldoende methodologische kwaliteit is. Daarnaast vindt de WAR dat bij een voor deze aandoening relevant geachte referentiewaarde van €50.000/QALY de onzekerheid onacceptabel is. De kosteneffectiviteit die de aanvrager heeft bepaald is €17.644/QALY. De WAR vermoedt dat de werkelijke ICER hoger is. Door de vele onzekerheden omtrent het model kan er echter geen betrouwbare alternatieve schatting
- 15 gemaakt worden. De WAR onderschrijft dat hepatische encefalopathie gepaard gaat met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van € 3,8 - 6,3 miljoen. Hierbij bestaat met name onzekerheid over het exacte aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling.
- 20 Voor wat betreft opname op lijst 1B van het GVS van rifaximine (Xifaxan®) is het advies van de WAR aan het Zorginstituut om hierover een negatief advies aan VWS te geven.

Verslag van de vergadering van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) op 27 oktober 2014

19^e vergadering van de werkcommissie Geneesmiddelen

5 Agendapunt 7

rifaximine (Xifaxan®), 1B;

FT-rapport

Inleiding

10 Het betreft de eerste bespreking. Het middel rifaximine/Xifaxan® is geregistreerd voor de vermindering van recidiverende episodes van manifeste hepatische encefalopathie bij patiënten ≥18 jaar. De fabrikant vraagt om een opname van Xifaxan® in het GVS. Het gaat hierbij niet om de behandeling van encefalopathie (HE), maar om de preventie van relaps.

FT-rapport

Discussie

15 De WAR kan zich vinden in het voorleggen van de vragen aan de Nederlandse beroepsgroepen ten aanzien van de EASL/AASLD richtlijn voor hepatische encefalopathie. De WAR is het eens dat neomycine geen behandeling is waarmee rifaximine vergeleken moet worden. Een vergelijking met i.v. LOLA en orale BCAAs is ook niet aan de orde, omdat deze bestemd zijn voor behandeling en niet voor de preventie.

20 De WAR vindt de primaire uitkomstmaat in de studie van Bass et al. acceptabel. Een WAR-lid merkt hierbij op dat de studie van Ali et al. wellicht anders geïnterpreteerd moet worden.

25 De WAR vindt een therapeutische meerwaarde op basis van secundaire uitkomstmaten in dit geval gerechtvaardigd. Verder stelt een WAR-lid een vraag over het uitsluiten van een toepassing bij HE na transjugulaire intrahepatische portosystemische shunt (TIPS). Het Zorginstituut antwoordt dat dit gebaseerd is op de EASL/AASLD richtlijn, routinematige profylaxe bij deze groep wordt afgeraden, in de studie van Riggio et al. is aangetoond dat dit niet werkzaam is.

FE-rapporten

Inleiding

30 Het Zorginstituut legt een aantal vragen aan de WAR voor met betrekking tot de farmaco-economie.

FE-rapporten

Discussie

35 Een WAR-lid is van mening dat de transitiekansen op goede wijze zijn berekend en hierover uitgebreid wordt gerapporteerd.

Een WAR-lid heeft de volgende opmerkingen:

- 40 - De fabrikant neemt aan dat utiliteiten voor patiënten die rifaximine gebruiken altijd een betere kwaliteit van leven hebben dan patiënten die lactulose gebruiken, ook wanneer deze in remissie zijn. Dit impliceert dat patiënten niet alleen een betere kwaliteit van leven hebben omdat zij minder vaak een manifeste HE aanval hebben, maar ook doordat zij dit middel slikken. De wijze van mapping in twee stappen is niet transparant en roept vragen op. De aanname is gebaseerd op de data van de CLDQ en de SF-36 die bij patiënten is afgenomen. De resultaten van de SF-36 zijn helemaal niet gerapporteerd. Het WAR-lid adviseert om hier aan de fabrikant te vragen meer inzichtelijk te maken op welke wijze zij dit hebben gedaan en ook om meer gevoeligheidsanalyses te vragen.
- 45 - Waarom heeft de fabrikant de resultaten van de SF-36, die ook is afgenomen in de RCT, niet gebruikt voor een directere berekening van de utiliteiten? Het WAR-lid adviseert de fabrikant meer inzicht in de uitkomsten van de SF-36 te vragen. Een WAR-lid voegt hieraan toe dat zowel de gegevens van de SF-36 als de SF-12 aan de fabrikant moeten worden gevraagd.
- 50 - Voor het berekenen van de indirecte kosten adviseert het WAR-lid om aan de fabrikant te vragen die in de berekeningen in het model mee te nemen en dit te baseren op de schatting van vier klinische experts over de werksituaties van patiënten zoals nu het geval is.
- 55 - De fabrikant heeft de studie van Ali et al in tegenstelling tot het Zorginstituut buiten beschouwing gelaten. Het Zorginstituut is het oordeel toegedaan dat ondanks het feit dat het een andere bevolkingsgroep is en de aandoening is ontstaan door levercirrose in plaats van alcoholmisbruik de aandoening hetzelfde is. De WAR onderschrijft dit. Het

WAR-lid adviseert om de fabrikant te vragen in de PSA een breder betrouwbaarheidsinterval om de effectiviteits-parameters (RIF) te implementeren en in een scenario analyse de parameter op nul te zetten.

- 5 - Kwaliteit van leven is de parameter die leidend moet zijn voor een geloofwaardige ICER.
- Met betrekking tot modellering merkt een WAR-lid op dat de verwachting was dat de fabrikant eerst de competing risks zou berekenen voordat zij zouden gaan fitten.
- De fabrikant heeft in de kosteneffectiviteit van de middelen gelijk geschakeld. Dit ligt bij rifaximine boven de 60% en bij het controle middel onder de 50%
- 10 - De consultkosten zijn door de fabrikant te hoog in de berekening opgenomen (228 in plaats van 72).

Bij de berekening in de KCR is uitgegaan van het feit dat 30-45% van de patiënten met levercirrose (2400 - 3600 in Nederland) ooit te maken krijgt met symptomatische HE. Een WAR-lid geeft aan dat bij de berekening hiervan moet worden uitgegaan van de incidentie en niet de prevalentie. Bij de referentiewaarde wordt uitgegaan van € 80.000,-/QALY. Een WAR-lid adviseert het Zorginstituut om te inventariseren of dit de juiste relevante waarde is omdat deze gebruikt wordt bij maximale ziektelast. Is dit hier het geval?

FT-rapport

(Voorlopig) advies van de WAR aan het Zorginstituut

20 Met betrekking tot de therapeutische waarde adviseert de WAR het Zorginstituut het volgende. Voor de preventie van de derde en volgende episodes van hepatische encefalopathie bij patiënten ≥ 18 jaar heeft rifaximine toegevoegd aan lactulose een therapeutische meerwaarde ten opzichte van lactulose monotherapie.

FE-rapporten

(Voorlopig) advies van de WAR aan het Zorginstituut

25 De WAR concludeert dat de berekening van de kosteneffectiviteit van rifaximine bij de behandeling van hepatische encefalopathie van onvoldoende methodologische kwaliteit is. Daarnaast vindt de WAR dat bij een referentiewaarde van €80.000/QALY de onzekerheid acceptabel is.

30 De WAR adviseert het Zorginstituut: opname op lijst 1B van het GVS van rifaximine (Xifaxan®) bij hepatische encefalopathie dat gepaard gaat met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van € 3,8 - 6,3 miljoen. Hierbij bestaat met name onzekerheid over het exacte aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling.